

*Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein
die dosis macht, daß ein Ding kein Gift sei.*



VERÄNDERTE PHARMAKOKINETIK BEIM ÄLTEREN PATIENTEN

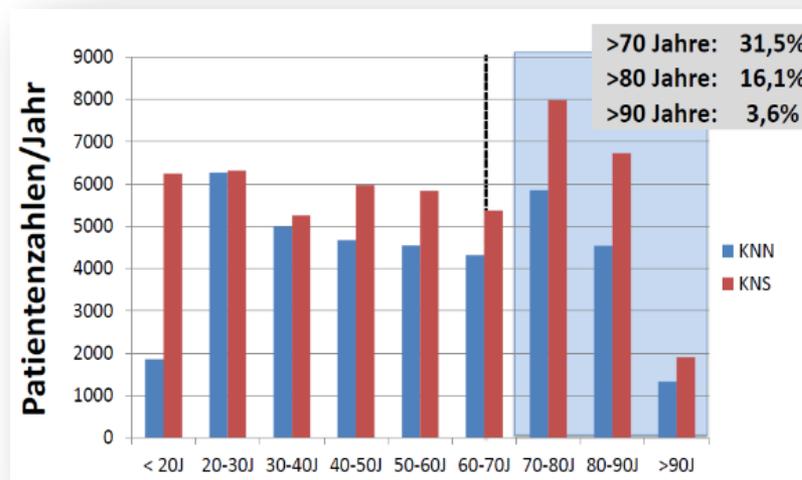
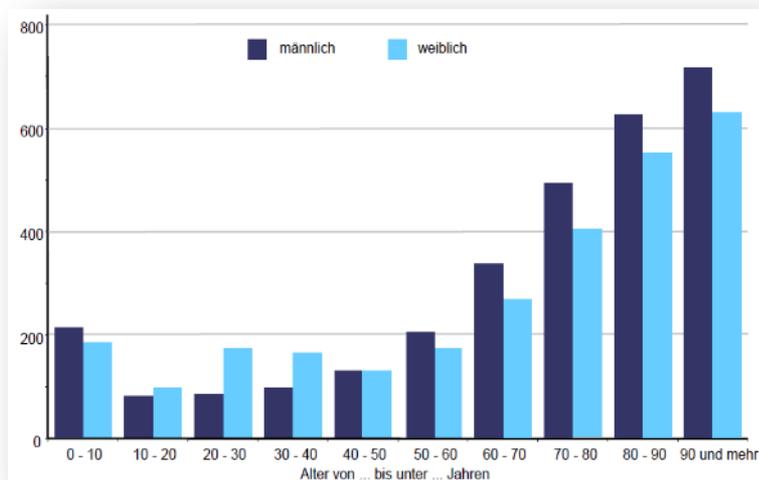
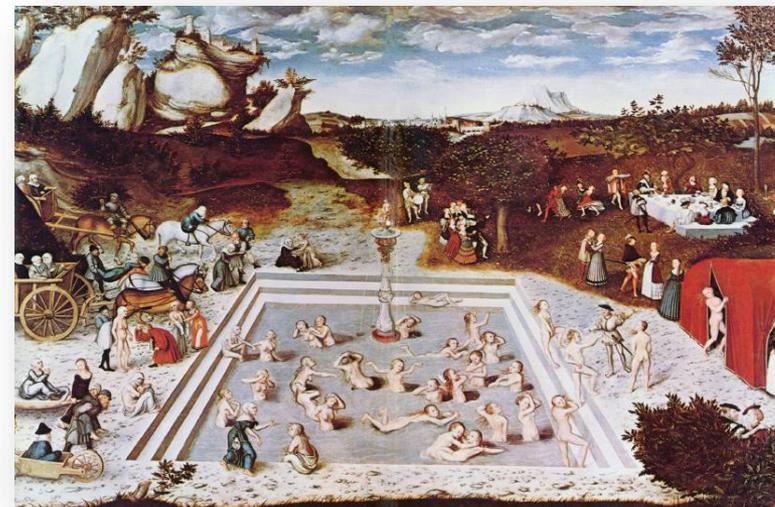
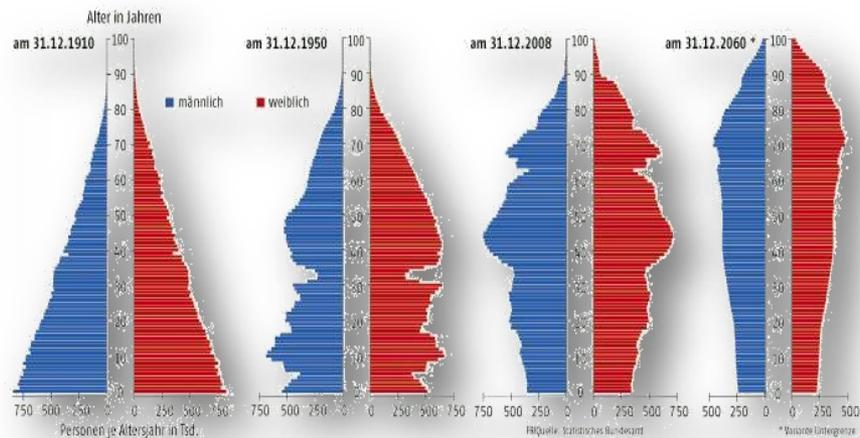
31. März 2015

Bad Honnef-Symposium der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V.

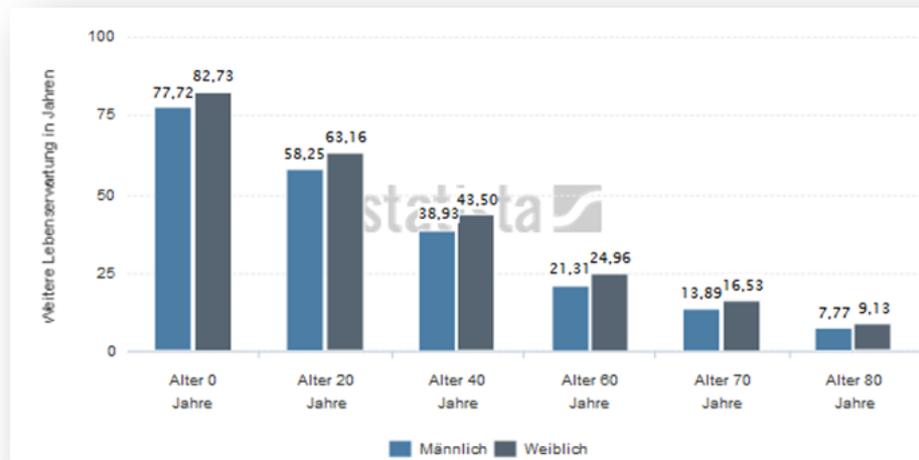
Königswinter

- **Forschungsunterstützung:** ThermoScience, Forschungskolleg Geriatrie der Robert-Bosch-Stiftung, Wissenschaftsforum Geriatrie, Deutsche Bank
- **Vortragshonorare:** Pfizer Pharma, Bayer Health Care, Mundipharma, Astellas Pharma, MSD, BLÄK, AO Trauma Europe, Dr. Pfleger GmbH
- **Beratertätigkeit:** Astellas Pharma
- **Publikationsunterstützung:** Pfizer Pharma

Demographische Entwicklung



- sprachliche Diskriminierung:
 - Altenplage (1995)
 - Rentnerschwemme (1996)
 - sozialverträgliches Frühableben (1998)
 - demographische Katastrophe
 - Krieg der Generationen



Geriatrietyptische Multimorbidität und

höheres Lebensalter* (überwiegend 70 Jahre und älter)

- **die geriatrietyptische Multimorbidität ist hierbei vorrangig vor dem kalendarischen Alter zu sehen-*

oder

80 Jahre und älter

Aufgrund der alterstypisch erhöhten Vulnerabilität*

- * Auftreten von Komplikationen, Folgeerkrankungen, Gefahr der Chronifizierung, Verlust der Autonomie, Verschlechterung des Selbsthilfestatus*

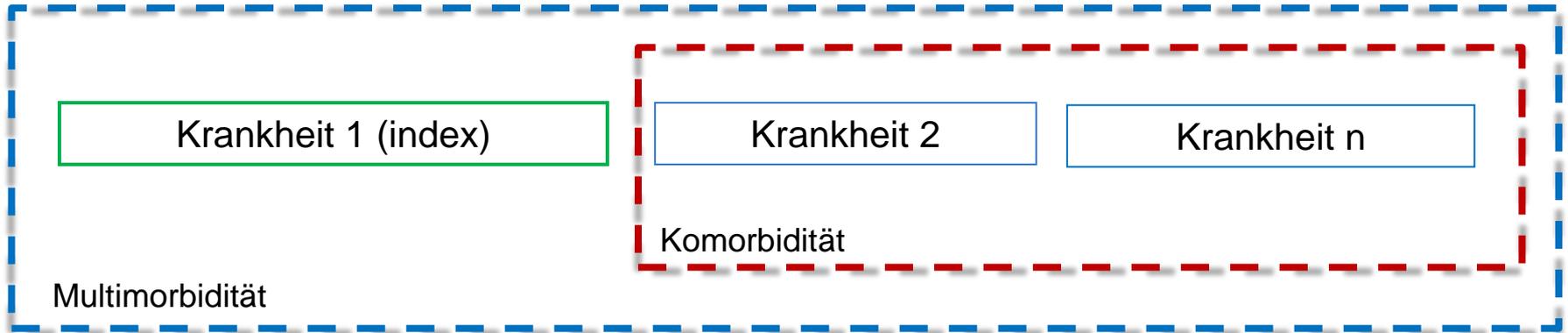
Krankheit 1 (index)

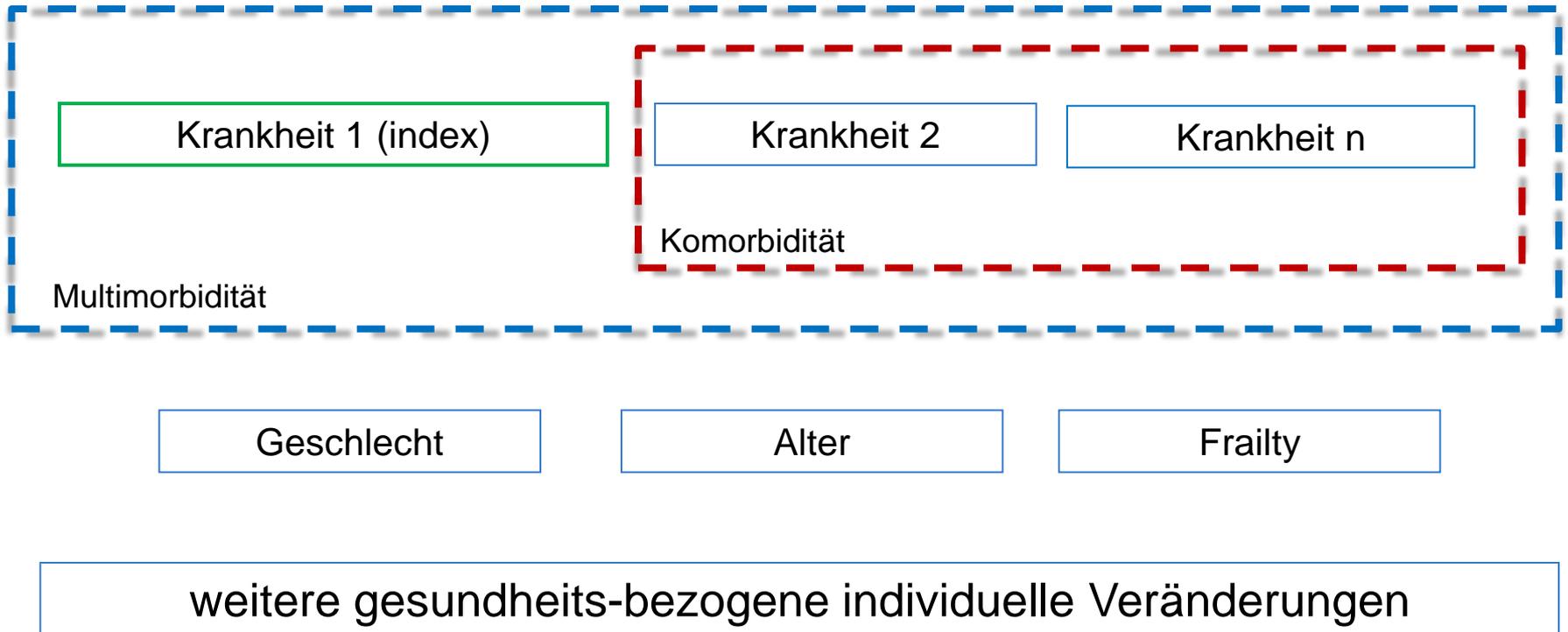
Krankheit 1 (index)

Krankheit 2

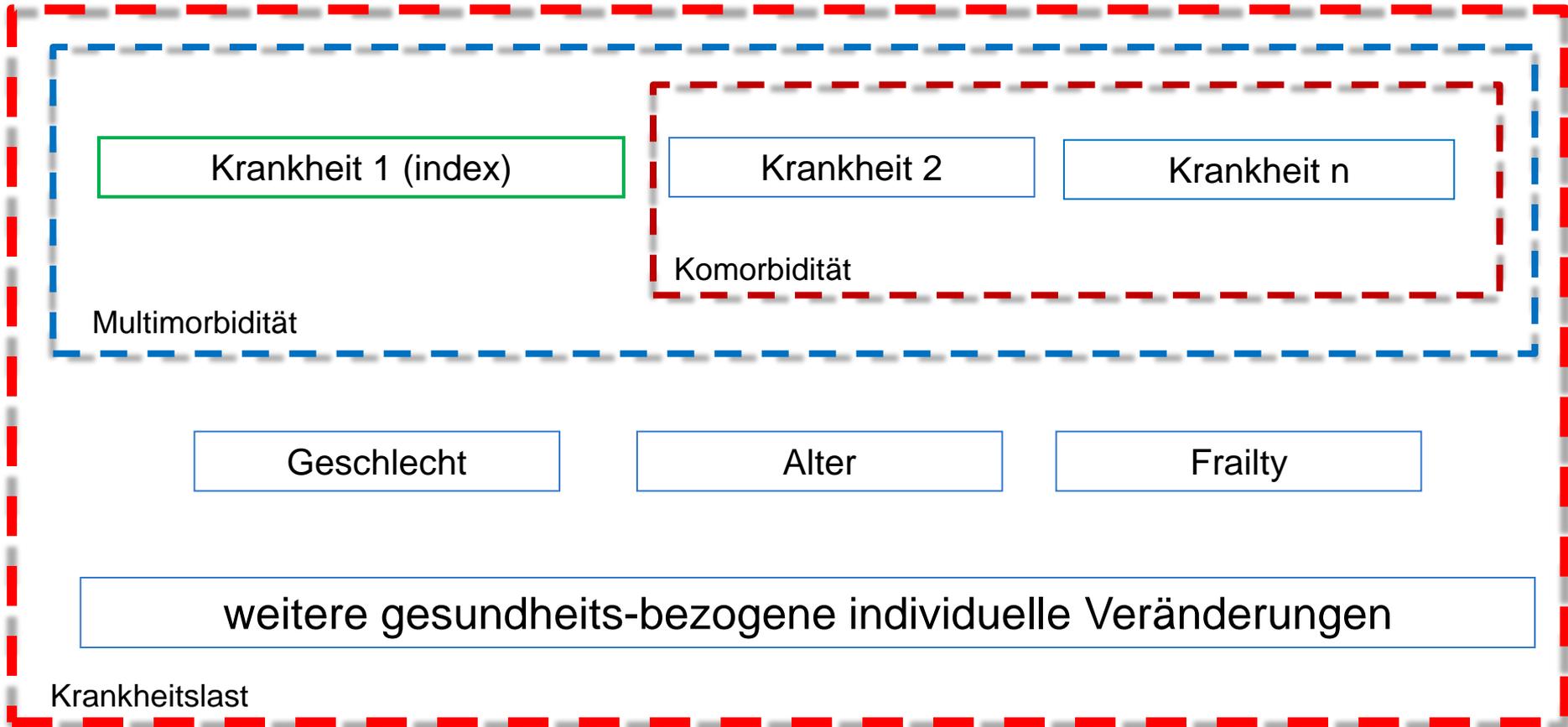
Krankheit n







Model der Multimorbidität



Krankheit 1 (index)

Krankheit 2

Krankheit n

Komorbidity

Multimorbidität

Geschlecht

Alter

Frailty

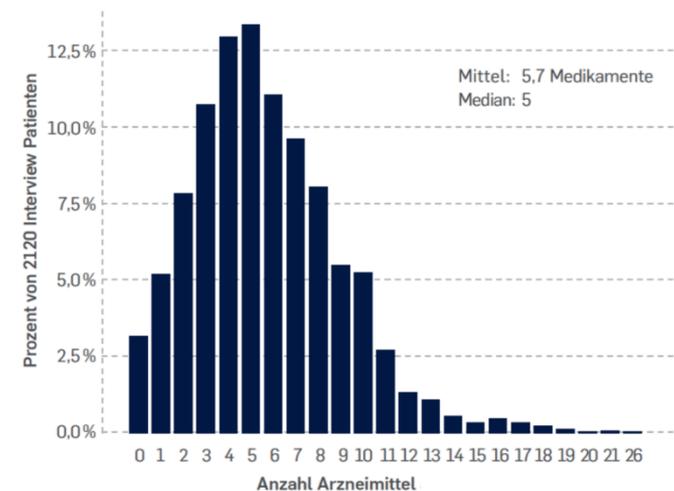
weitere gesundheits-bezogene individuelle Veränderungen

Krankheitslast

weitere nicht gesundheits-bezogene individuelle Veränderungen

Komplexität des Patienten

- Top 10 der Multimorbidität
- „hypothetische“ 79-jährige geriatrische Patientin
- Verordnungsbeschreibung
- 12 Medikamente
- 7 verschiedenen Einnahmezeitpunkte
- ... die Zukunft ?



Boyd CM et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. JAMA 2005;294(6):716-724

Pharmakokinetik

Definition: Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt.

- Absorption
- Verteilung
- Biotransformation
- Elimination

Pharmakodynamik

Definition: Lehre über die Wirkung von Arzneistoffen im Organismus

- Wechselwirkung mit Rezeptoren
- Beeinflussung der Enzymaktivität
- Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle
- Beeinflussung von Transportsystemen
- Hemmung von Biosynthesen in Mikroorganismen

Pharmakokinetik

Definition: Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt.

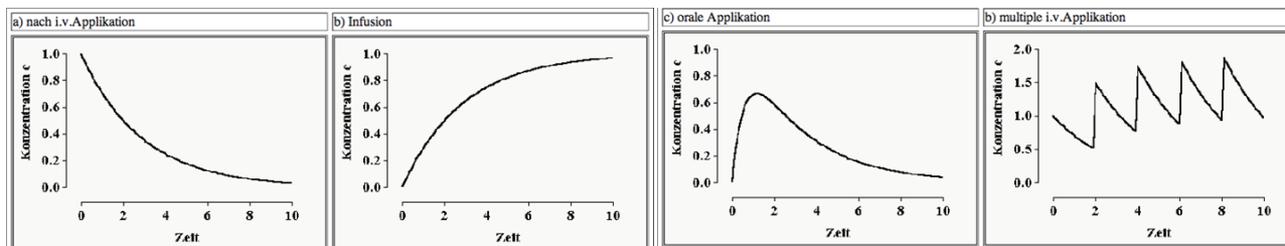
- Absorption
- Verteilung
- Biotransformation
- Elimination

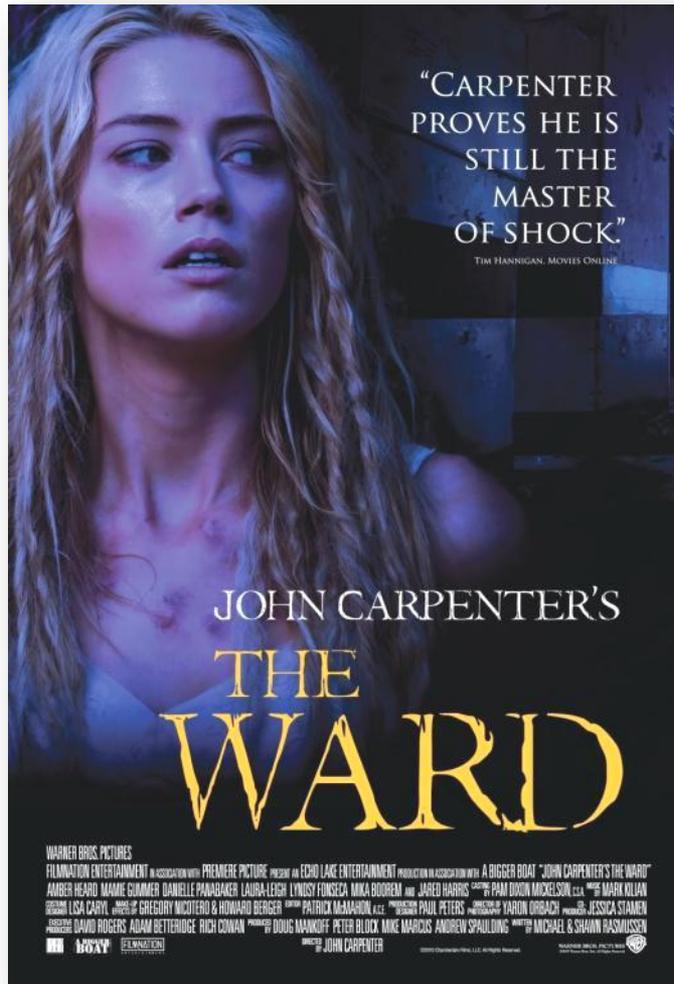
Pharmakodynamik

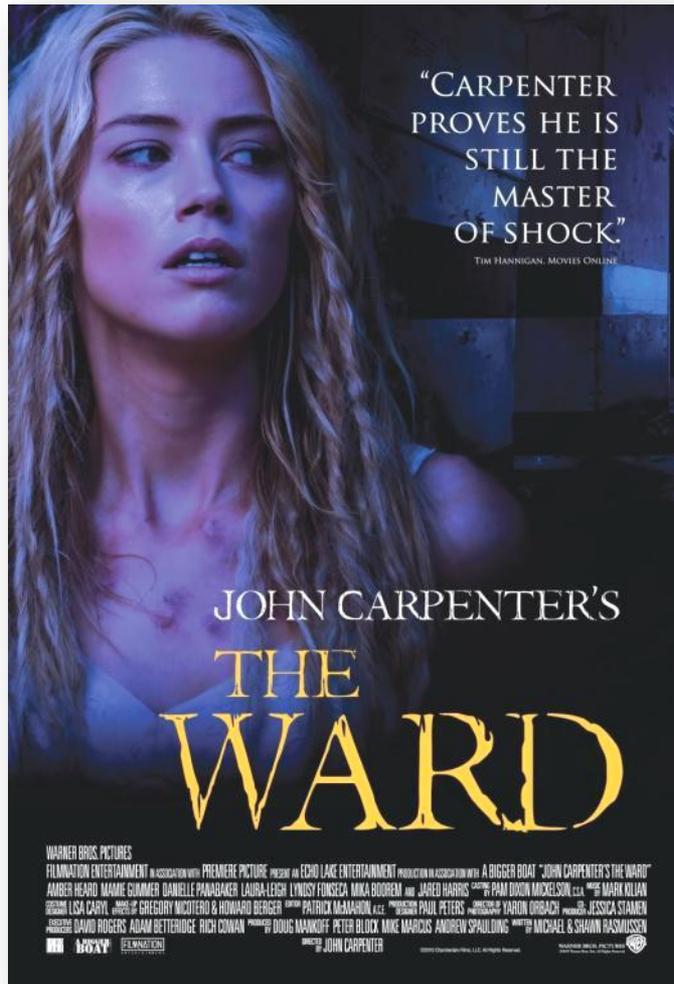
Definition: Lehre über die Wirkung von Arzneistoffen im Organismus

- Wechselwirkung mit Rezeptoren
- Beeinflussung der Enzymaktivität
- Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle
- Beeinflussung von Transportsystemen
- Hemmung von Biosynthesen in Mikroorganismen

- Informationen zur optimalen Therapiegestaltung
- festlegen, erreichen und erhalten therapeutischer Spiegel
- Vergleich von Zubereitungsformen gleicher Wirksubstanzen
- Beschreibung pharmakokinetischer Interaktionen
- Beurteilung pharmakokinetischer Interaktionen
- Modellvergleiche (Kompartimente, dosisabhängige Kinetik)







Untertitel:

treatment is worse than disease

Einflussfaktoren	Beispiele
Genetik	Polymorphismen, CYP450
Alter	renale Elimination
Geschlecht	hormonale Einflüsse
Gewicht	Verteilung/Fett
Allgemeinzustand	Temperatur, Proteine
Physiologische Zustände	zirkadiane Rhythmen
Leberfunktion	Metabolismus
Dosierung	Kumulation
Administration	oral, parenteral
Diät, Komedikation	Antazida, diverse

- Herz-Kreislauf-System

- Herzzeitvolumen (-30%)
- Arteriosklerose
- Gefäßwiderstand

- Atmungssystem

- Vergrößerung der Alveolen
- Verlust elastischer Fasern
- erhöhtes Residualvolumen
- reduz. Interkostalmuskulatur
- instabiles Bronchialsystem

- Leber

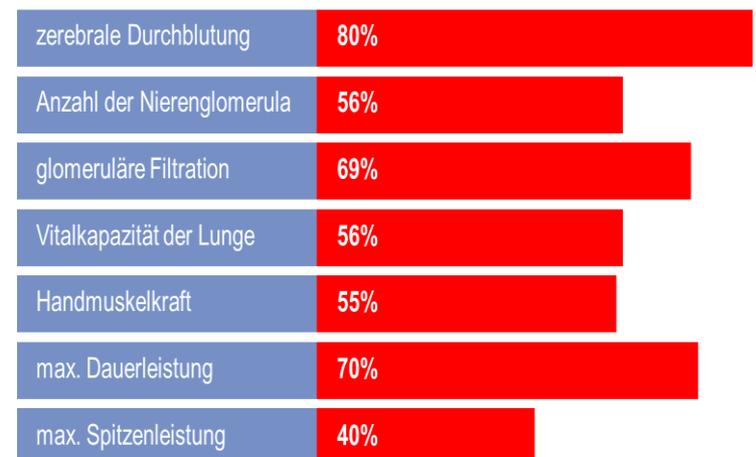
- Abnahme der Perfusion
- verminderte Eliminationsraten

- Niere

- Atrophie der Glomeruli
- verminderte Clearance
- Abnahme der Perfusion (-45%)
- Konzentrationsfähigkeit

- Nervensystem

- Verlust von neuronalen Zellen
- Verminderung der Neurotransmitter
- visuelle, auditive, kognitive Defizite



- Altern ist kein singulärer Prozess
- Altern ist die Akkumulation der interindividuellen Variabilität



91-Jähriger raubt ständig Banken aus

Fort Worth. Er ist lange in Rente und immer noch aktiv - als Bankräuber. Jetzt erklärte sich ein 91-jähriger Texaner vor Gericht für schuldig, im August eine Bank beraubt zu haben.

Studie Hundertjährige wollen meist weiterleben

Heidelberg (dpa). Fast drei Viertel der Hundertjährigen in Deutschland möchten nach einer Studie (<http://weiter.es/-w228>) unbedingt weiterleben. 72 Prozent der betagten Senioren vernein-ten keinerlei Todessehnsucht, berichteten Forscher der Universität Heidelberg Mitte Juli. Nur jeder zehnte Hundertjährige wünschte sich, zu sterben. Die Wissenschaftler befragten 2011 und 2012 rund 100 Hundertjährige aus dem Großraum Rhein-Neckar. Sie bezeichnen ihre Untersuchung als repräsentativ.



- Frailty spielt eine große Rolle

Then J et al. Pharmacology for the Geriatric Surgical Patient. Surg Clin N Am 95 (2015) 139–147

Resorption

Verteilung

Metabolismus

Elimination



- Speichel- und Magensäureproduktion lassen im Alter nach
 - → veränderte Freisetzung/Aufnahme (z.B. verringerte Ionisation)
- verzögerte Magenentleerung
 - → Veränderung in der Substanzstabilität
- verringerte Splanchnikusdurchblutung
 - → Veränderungen t_{\max} und C_{\max}
- verringerte gastrointestinale Motilität und Zottenatrophie
 - → niedrigere Transportrate

Resorption

Verteilung

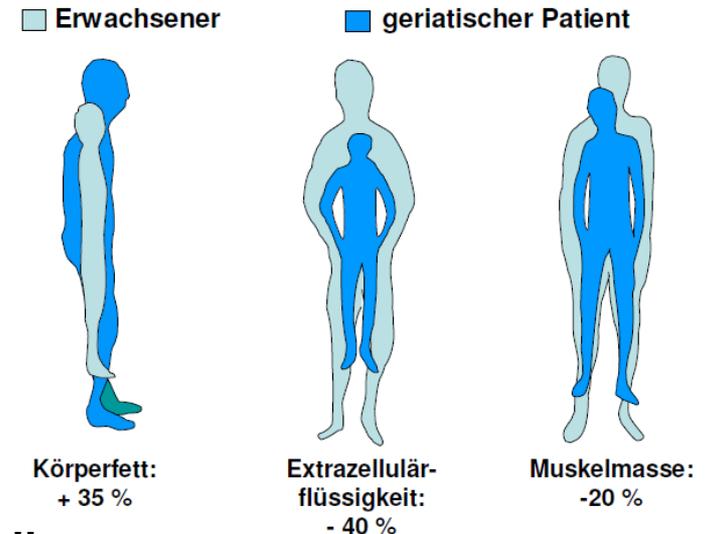
Metabolismus

Elimination



- veränderter Bodycomposition

- mehr Fett
- weniger Muskel
- weniger Wasser



- → Veränderung der Verteilungsräume
- **FOLGE:**
- höhere Konzentrationen für hydrophile Substanzen
- niedrigere Konzentrationen für lipophile Substanzen

- Albumin, alpha1-(acid)-Glykoprotein und p-Glykoprotein
 - → verminderte Eiweißbindung
 - → Gefahr der gesteigerten Toxizität
- p-Glykoprotein ist für die Passage der Blut-Hirn-Schranke notwendig
 - → unkontrollierte Wirkstoffkonzentrationen
 - vor allem bei stark eiweißgebundenen Substanzen
 - → auch nach dem Absetzen kann der therapeutische Effekt noch anhalten
- Frailty-Patienten vermehrt betroffen

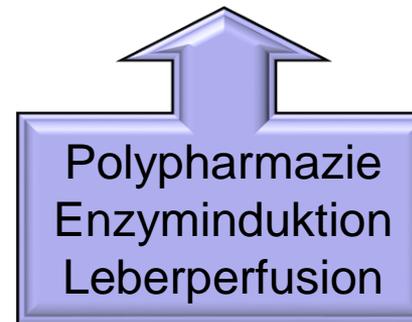
Resorption



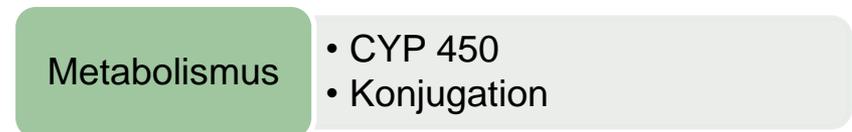
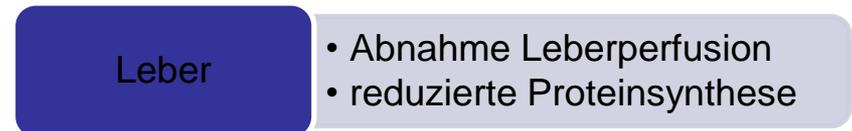
Verteilung



Metabolismus



Elimination



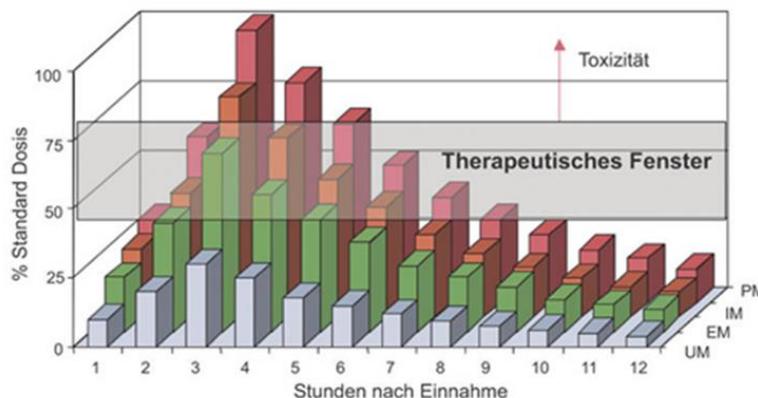
- relatives Lebergewicht nimmt ab
- Leberperfusion nimmt ab (ca. 20-40%)
 - → verzögerter first-pass
 - Blutfluss-limitierte Arzneistoffe (high-extraction drugs) :
reduzierte Clearance
- reduzierte Enzymaktivität
 - → verzögerter Medikamentenabbau
 - → höhere/längere Serumkonzentration
 - Kapazitäts-limitierte Arzneistoffe (low-extraction drugs) :
Clearance durchaus eingeschränkt

- **Phase I Metabolisierung** eingeschränkt
 - Oxidation, Reduktion, Hydrolyse
 - zusätzliche beeinflussende Faktoren:
 - Rauchen, Geschlecht, Genetik
- **Phase II Metabolisierung** eingeschränkt
 - Glukuronierung, Acetylierung, Sulfatierung
 - besonders bei „frail elderly“ weniger aktiv
- **Esterasen** vermindert bei:
 - Frailty
 - hüftnahen Frakturen
 - Delir
 - Pneumonie

Hubbard RE et al. Medication prescribing in frail older people. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:319–26

- Pharmakogenomik / -genetik gewinnt zunehmend an Bedeutung
- personalisierte Medizin
- bei rund 30% der Medikamente bereits empfohlen
- bei Medikamenten-Neuentwicklungen zu fordern ?
- Auswirkungen auf Leitlinien ?

Summary of Product Characteristics (SmPC)



CYP2C9	Wt - Wild-type = extensive metabolizer
CYP2C19	IM = intermediate metabolizer
CYP2D6	PM = poor metabolizer
	UR = ultra rapid metabolizer

Ehmann F et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J.* 2015 Feb [Epub ahead of print]

Resorption



Verteilung



Metabolismus



Elimination



Darmmotilität nur marginal von Bedeutung

- Verminderter Blutfluss im Splanchnicusgebiet

Resorptionsbehinderung durch Multimedikation

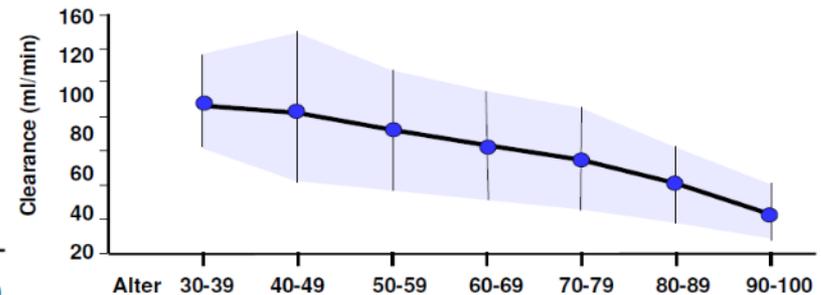
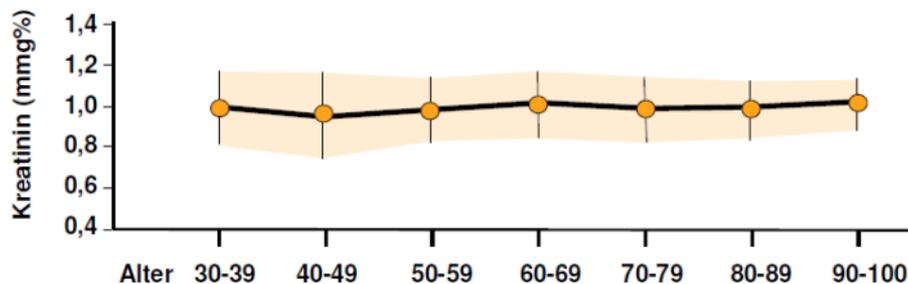
- reno-vaskuläre Veränderungen:
 - Hyalin- und Kollagenablagerungen im Subendothelial
 - Proliferation elastischer Fasern
 - Arterio- und Glomerulosklerose
- chronische Inflammation mit Immunzellablagerungen
- Glomeruli- und Tubulusverluste
- intestinale Fibrose mit Funktionsausfall
- Zellentwicklung
 - Verlust von Na⁺ / K⁺ / Cl⁻ Transporter
 - verringertes Zellwachstum
 - Telomerverkürzung
 - DNA-Fehler
 - → rasche Apoptose

Baldea AJ. Effect of Aging on Renal Function Plus Monitoring and Support. Surg Clin N Am 95 (2015) 71–83



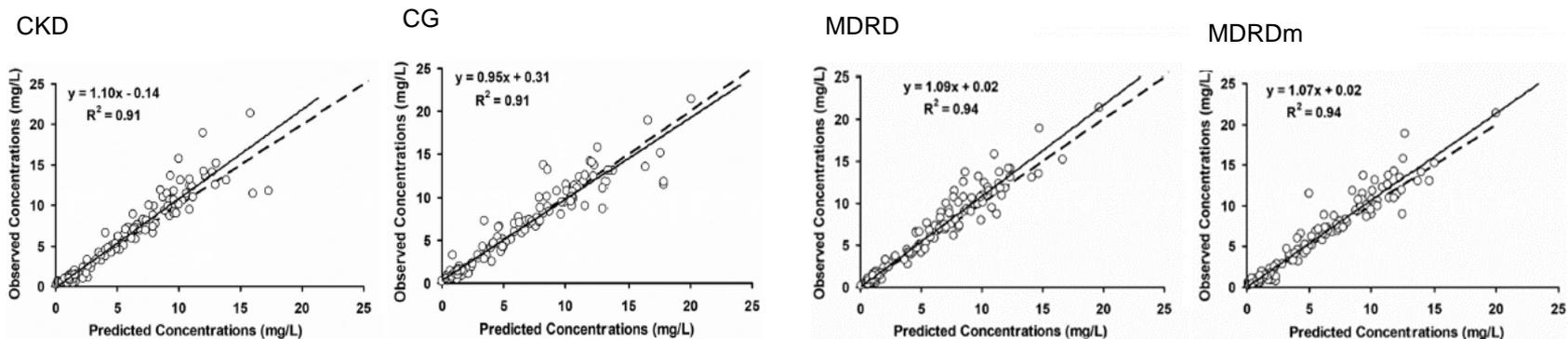
eingeschränkte Nierenfunktion:

- im Alter nimmt die Creatinin-Clearance ab
- die Nierendurchblutung ist vermindert
- je **älter** der Patient, umso **geringer** ist die Aussagekraft des Serum-Creatinins



Was passt nun am Besten ?

- Studie an 92 Patienten, 83,5 Jahre
- Vorhersage des Gentamycinspiegels zur Therapiesteuerung durch Vergleich von
 - Cockcroft-Gault (CG)
 - estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)
 - Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)
 - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI), basierend auf endogenem Cystatin C
- CG-Formel hat den besten Vorhersage



Finde den Fehler ...



Kreatinin: 1,1 mg/dl

Gewicht 65 kg

Alter: 35 Jahre

Kreatinin-Clearance*: 73 ml/min

Kreatinin: 1,1 mg/dl

Gewicht 65 kg

Alter: 70 Jahre

Kreatinin-Clearance*: 49 ml/min

*Schätzformel nach Cockcroft & Gault

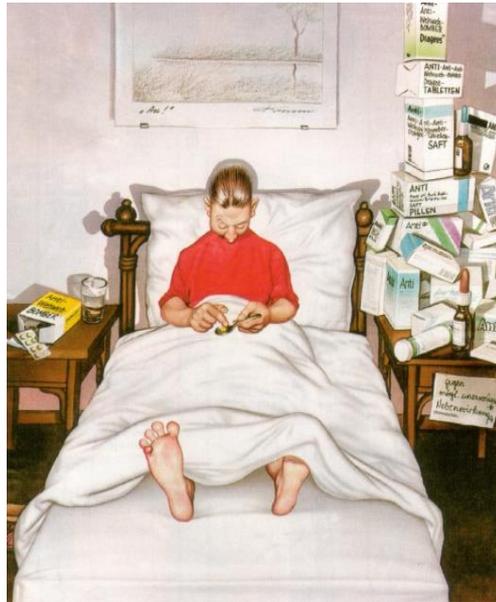
Niere ist immer wichtig ...

Substanzbeispiele	
Aminoglykoside	renale Ausscheidung beachten
Carbapeneme	renale Ausscheidung beachten
Cephalosporine	renale Ausscheidung beachten
Ceftriaxon	50% nicht renale Ausscheidung
Clindamycin	GFR < 10ml/min
Cotrimoxazol	renale Ausscheidung beachten
Daptomycin	renale Ausscheidung beachten
Fluorchinolone	renale Ausscheidung beachten
Ceftobiprol	renale Ausscheidung beachten
Telavancin	renale Ausscheidung beachten

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Gewicht} \cdot F_G}{[\text{Kreatinin}]_P \cdot 72}$$

F_G Frauen = 0.85, Männer = 1

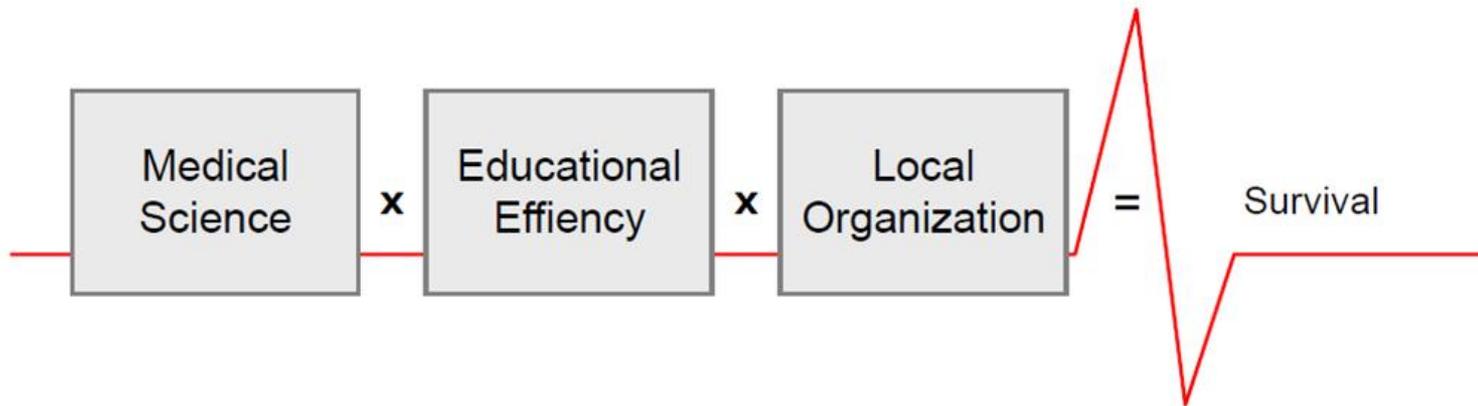
***„Die meisten Menschen sterben an ihren
Medizinen und nicht an ihren Krankheiten“***



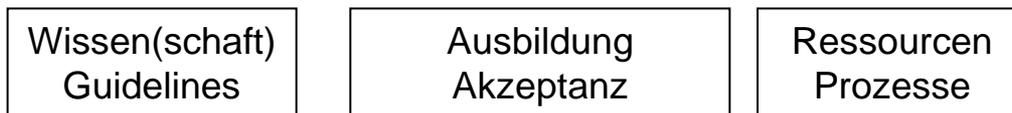
Molière. Der eingebildete Kranke (1673)

Kann man „erfolgreich“ berechnen ?

„Formula for Survival“



Utopie 1 x 1 x 1 = 1



~~Utopie~~ **Geriatric** **0,8** x **0,8** x **0,2** = **0,26 ??**

Soreide E et al. The formula for survival in resuscitation.
Resuscitation 84 (2013) 1487– 1493

Was können wir tun ?

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Patienten					
	Ergebnis der Delphi-Befragung (Likert-Skala, MW [95% KI], Median)	Begründung	Therapie-Alternativen	Maßnahmen, falls das Arzneimittel trotzdem verwendet werden soll:	Das Arzneimittel sollte, wenn möglich, nicht bei den genannten Begleiterkrankungen verwendet werden (zu vermeidende Komorbiditäten)
		Originalzitate Liste 1 - Beers MH 1997 Liste 2 - Fick DM et al. 2003 Liste 3 - McLeod et al. 1997 Liste 4 - Laroche ML et al. 2007			
Antibiotika (n = Anzahl der Antworten)					
Nitrofurantoin (n = 20)	1.9 [1.38 - 2.42] 1.50	Nicht bei älteren Patienten anwenden, da stets mit eingeschränkter Nierenfunktion gerechnet werden muss (Fachinformation). Allerdings wird Nitrofurantoin unter anderem in der DEGAM-Leitlinie "Brennen beim Wasserlassen" für die Therapie des unkomplizierten Harnwegsinfektes über 3-5 Tage empfohlen! Es wird über pulmonale UAWs und Leberschädigungen im Zusammenhang mit Nitrofurantoin gesprochen, meist beim Langzeitgebrauch. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter an. (Holmberg et al 1980 und 1981, Mendez et al. 2005) Auf den Listen 2 und 4. <i>Potential for renal impairment / insufficiency, can induce pneumopathy, peripheral neuropathy and allergic reaction. Safer alternatives available^{2,4}, Bacterial resistance in case of protracted use⁴.</i>	andere Antibiotika (gemäß Antibiogramm): Cephalosporine Cotrimoxazol Trimethoprim nicht-medikamentöse Maßnahmen nutzen: vermehrte Flüssigkeitsaufnahme, Inkontinenzhilfen, Dauerkatheter	Kontrolle der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance) Kontrolle von Lungenerkrankungen, der Lungenfunktion (Monitoring bei Auftreten pulmonaler Probleme) (Ausschluss von Lungenerkrankungen) Kontrolle der Leberfunktion (Transaminasen) Kontrolle des Blutbildes Ausschluss von ZNS-Schäden Beobachtung von Neuropathien	Nierenfunktionsstörung, Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) Allergien Restr. Ventilationsstörung

- einzig gelistetes: Nitrofurantoin beim HWI
- nicht empfohlen (Niere, Leber)
- Alternativen: Cephalosporine, Cotrimoxazol
- „Antibiotika nach Antibiogramm“

A	B	C	D
Nutzen im Alter belegt, vorzugsweise RCT	Nachgewiesene Wirksamkeit, aber z.B. erhöhte Risiken im Alter	Ungünstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis; bei Multimedikation am ehesten verzichtbar	Arzneistoffe, die man fast immer vermeiden sollte, da Kategorie C + geeignete Alternativen vorhanden

- **FORTA - A**

- in großer
- positive M
-  MUSS
- ACE-Hemmer, Diuretika
Herzinsuffizienzbehandlung

- **FORTA - B**

- Wirksam
- Einschränkung
Wirkungs
-  SOLL
- Behandlung Hypertonie

- **FORTA - C**

- ungüns
- Sollten
-  KANN
mit schlechtem
Gewissen
- Vorhofflimmern
- Spironolacton bei Hypertonie

- **FORTA - D**

- im Alter
-  BLOSS NICHT

FORTA Empfehlung

OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNGEN (COPD)	FORTA-Kategorie (ursprüngliche FORTA-Kategorie in Klammern, wenn von Delphi-Ergebnissen abweichend)	Anzahl d. Bewerter	Konsensus-Koeffizient, Runde 1 (Cutoff 0,800)	Experten-Bewertungen, numerische Skala: A=1, B=2, C=3, D=4 Mittelwert; Modus	Ausgewählte Kommentare von Experten, basierend auf dem Delphi-Konsensus Prozess
Stoffklasse/Substanz					
Inhalative Glukokortikoide	A	20	1,000	1,0; 1	NB Therapie Asthma bronchiale Cave Compliance-Probleme, Frailty-Syndrom
Inhalative langwirksame Parasympatholytika	A	19	1,000	1,0; 1	NB Therapie COPD Cave Compliance-Probleme, Frailty- Syndrom
Systemische Glukokortikoide, akut, kurz bei Exazerbation	A	20	0,975	1,1; 1	
Antibiotika, akut, bei Exazerbation nach kalkulierter, ggf. Antibiogramm-gerechter Auswahl	A	20	0,975	1,1; 1	

Kuhn-Thiel AM et al. Die FORTA-Liste "Fit for The Aged" Expert Consensus Validation **2012**

Kuhn-Thiel AM et al. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging*. **2014** Feb;31(2):131-40

Zu guter Letzt ein Überblick ...

Pharmakokinetik	Alterns-physiologische Veränderungen	Veränderung
Resorption	Magensaftproduktion ↓ Magen-Darm-Motilität ↓ Magenentleerungsgeschwindigkeit ↓ Gastrointestinale Durchblutung ↓ First-Pass-Effekt ↓	Konzentration säurelabiler Arzneistoffe ↑ Konzentration schwacher Säuren ↓ Verzögerte Resorption
Verteilung	Anteil Körperfett ↑ Anteil Körperwasser ↓ Muskelmasse ↓ Herzleistung ↓ Albumin ↓	Verteilungsvolumen von hydrophilen Arzneistoffen ↓ von lipophilen Arzneistoffen ↑
hepatische Metabolisierung	Leberdurchblutung ↓ Lebermasse ↓	hepatische Clearance ↓ Halbwertszeit ↑
renale Elimination	Nierendurchblutung ↓ Glomeruläre Filtrationsrate ↓ Tubuläre Exkretion und Rückresorption ↓	Renale Clearance ↓ Halbwertszeit ↑ Gefahr der Kumulation

Univ.-Prof. Dr. Hans Jürgen Heppner, MHBA

Klinik für Geriatrie Klinikum Schwelm
Lehrstuhl für Geriatrie
Universität Witten/Herdecke

Helios Klinikum Schwelm
Dr.-Moeller-Str. 15
58332 Schwelm

Telefon: 0049-(0) 2336-48-1560

E-Mail: hans.heppner@uni-wh.de

*Die Vernunft spricht leise,
deshalb wird sie oft nicht gehört.*

Witten wirkt. In Forschung, Lehre und Gesellschaft

