

Stefan Block

Dr. med.

## **Untersuchungen zur Veränderung der Pharmakokinetik nierengängiger Pharmaka im Alter**

Geboren am 12.4.1968 in Hamburg

Reifeprüfung am 4.6.1987

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989 – WS 1996

Physikum am 2.9.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Bruchsal und Paris

Staatsexamen am 7.11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. Ritz

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer Querschnittsuntersuchung die Veränderungen der Pharmakokinetik von drei nierengängigen Pharmaka (Atenolol, Hydrochlorothiazid und Triamteren) und dem Hauptmetaboliten des Triamteren im Alter bei zwölf gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren untersucht, als Kontrollgruppe dienten zehn junge, gesunde Personen mit einem Altersdurchschnitt von 25 Jahren.

Alle Probanden wurden einer gründlichen klinischen Voruntersuchung unterzogen, um Begleiterkrankungen auszuschließen, weiterhin wurde bei allen Studienteilnehmern die glomeruläre Filtrationsrate mittels Inulin-Clearance und der effektive renale Plasmafluß mittels PAH-Clearance bestimmt, um eine exakte Aussage über die aktuelle Nierenfunktion treffen zu können. Nach oraler Gabe der Prüfpharmaka wurden in Plasmaproben die Medikamentenkonzentrationen bestimmt und hieraus unter anderem die Fläche unter der Kurve, die mittlere Verweildauer und die Plasmaclearance berechnet. Weiterhin wurden anhand von Urinproben die kumulative Ausscheidung der Medikamente mit dem Urin und die renale Clearance bestimmt.

In der Gruppe der älteren Probanden beobachteten wir bei der glomerulären Filtrationsrate und dem effektiven renalen Plasmafluß signifikant niedrigere Werte als in der

Kontrollgruppe, jedoch lagen die meisten älteren Personen mit ihren individuellen Werten noch durchaus im Normbereich. Körpergewicht, 24-Stunden Blutdruck, Serumeiweißstatus und Elektrolytausscheidung im Sammelurin lagen in beiden Gruppen etwa im gleichen Bereich.

Beim Vergleich der Pharmakokinetik von Atenolol in den beiden Gruppen war lediglich die mit dem Urin ausgeschiedene Medikamentenmenge bei den Älteren signifikant niedriger. Bei allen anderen berechneten pharmakokinetischen Parametern traten keine größeren Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Die Plasmakonzentrationskurven verliefen annähernd identisch, die Fläche unter der Kurve war in der Gruppe der Älteren nur geringfügig größer als in der Kontrollgruppe.

Bei Hydrochlorothiazid zeigte sich ebenfalls, daß die gesunden älteren Probanden signifikant weniger Hydrochlorothiazid mit dem Urin ausschieden, weiterhin war bei ihnen die renale Clearance gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedriger. Sämtliche anderen pharmakokinetischen Parameter inklusive der Fläche unter der Kurve, der mittleren Verweildauer und der maximalen Plasmkonzentration waren in beiden Gruppen von einem vergleichbaren Niveau.

Für Triamteren ergaben sich bei Betrachtung der wichtigsten pharmakokinetischen Parameter keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Die Fläche unter der Kurve war bei den Älteren etwas größer und die Plasmaclearance niedriger, die mittlere Verweildauer jedoch nur geringfügig länger. Die renale Elimination von Triamteren verlief in beiden Untersuchungsgruppen ähnlich, so daß sich hier ebenfalls keine größeren Unterschiede ergaben.

Die Pharmakokinetik des OH-TA-Esters als Hauptmetabolit des Triamteren wurde auch untersucht, hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der beiden Gruppen. Die Fläche unter der Kurve war bei den Älteren etwas größer und sie schieden eine größere Menge des Metaboliten mit dem Urin aus, die mittlere Verweildauer und die renale Clearance waren in beiden Gruppen vergleichbar. Bei Betrachtung der renalen Elimination des OH-TA-Esters ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den jungen und den älteren Probanden.

Für alle drei untersuchten Wirkstoffe und für den OH-TA-Ester zeigten sich signifikante negative Korrelationen der AUC sowohl mit der glomerulären Filtrationsrate als auch mit dem effektiven renalen Plasmafluß der Probanden. Weiterhin wurde die Pharmakodynamik der Kombination von Triamteren und Hydrochlorothiazid untersucht, auch hier zeigten sich keine signifikanten Wirkungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Schlußfolgernd läßt sich sagen, daß wir in dieser Studie über die Veränderung der Pharmakokinetik nierengängiger Pharmaka im Alter in vielen Bereichen fast identische Ergebnisse in einer Gruppe nierengesunder älterer Probanden mit einem Durchschnittsalter von annähernd siebzig Jahren finden konnten wie in der jungen, gesunden Kontrollgruppe. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß auch gesunde ältere Personen noch durchaus eine glomeruläre Filtrationsrate im Normbereich haben können, die adäquate Untersuchung der Nierenfunktion unserer Probanden war bei der Betrachtung renal eliminierter Pharmaka von besonderer Bedeutung. Eine generelle Dosisreduktion der von uns untersuchten Medikamente im Alter kann aufgrund dieser Ergebnisse somit nicht weiter empfohlen werden, allerdings muß einschränkend gesagt werden, daß wir gesunde Probanden untersucht haben und viele der Patienten, die mit diesen Medikamenten behandelt werden, sicherlich multiple Vorerkrankungen haben, die zu einer zusätzlichen Veränderung der Pharmakokinetik führen können.