

# INSTITUT FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg  
Tel. +49 (0)391 67 13060, Fax +49 (0)391 67 13062  
stefanie.bode-boeger@medizin.uni-magdeburg.de

## 1. Leitung

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Stefanie M. Bode-Böger (geschäftsführende Direktorin)

## 2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Stefanie M. Bode-Böger  
Fachärztin für Klinische Pharmakologie

## 3. Forschungsprofil

- Endogene Inhibitoren der NO-Synthase (ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin) und kardiovaskuläres Risiko
- ADMA als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor
- Ist die Dysfunktion der DDAH die primäre Ursache für erhöhte ADMA-Plasmakonzentration?
- Pharmakologische Beeinflussung von ADMA
- Einfluss von Arzneimitteln auf die Endothelfunktion
- Erfassung des oxidativen Stress in vivo
- Untersuchung zur Beeinflussung von Alterungsprozessen in Zellkulturen
- Entwicklung von analytischen Verfahren im Zusammenhang mit dem Metabolismus von ADMA und SDMA
- Entwicklung von analytischen Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Arzneistoffen und Metaboliten in biologischem Material
- Erfassung und Bewertung von UAW, Bewertung von Arzneistoffinteraktionen
- Definition therapeutischer Bereiche für eine blutspiegelorientierte Pharmakotherapie (therapeutisches Drug Monitoring, TDM), insbesondere für Antidepressiva und Neuroleptika

## 4. Forschungsprojekte

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger

**Förderer:** Sonstige: 01.03.2008 - 31.12.2010

### **Einfluss einer Stent-Implantation auf die ADMA-Konzentration bei Patienten mit arteriosklerotischen Erkrankungen**

Die Konzentration von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), einem endogenen Inhibitor der NO-Synthase, ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung erhöht. Der mögliche Beitrag einer perkutanen koronaren Intervention mit Stent-Implantation auf die ADMA-Spiegel bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist bislang noch nicht untersucht worden. In Kooperation mit Herrn Prof. Dr. E. Sulyok, Universität Pecs, Ungarn, ist geplant, bei 30 Patienten ADMA im Verlauf nach einer Stent-Implantation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu untersuchen.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger

**Projektbearbeiter:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

**Förderer:** Sonstige; 01.12.2007 - 31.12.2011

**Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) als Nierenfunktionsparameter**

Im klinischen Umfeld wird heutzutage die Nierenfunktion anhand des Serum-Kreatinin-Spiegels (z.B. nach der Formel von Cockcroft und Gault) abgeschätzt. Kreatinin wird hauptsächlich im Muskelgewebe in weitgehend gleichmäßiger Rate gebildet und über die Nieren ausgeschieden. Allerdings kann durch unterschiedliche Muskelmassen der verschiedenen Patienten, durch Nahrungs- und Arzneimitteleinflüsse und durch exzessive körperliche Belastung der Kreatininspiegel und damit die Nierenfunktionsabschätzung verfälscht werden. Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) ist ein potentiell besser geeigneter Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion als Kreatinin. SDMA wird im Körper im Verlauf der Proteinsynthese durch Methylierungsprozesse an in Proteine gebundene Argininreste gebildet. Beim Proteinabbau werden diese methylierten Argininreste in Form von SDMA freigesetzt. SDMA wird nicht enzymatisch abgebaut sondern wird ausschließlich über die Niere eliminiert. Da SDMA keine weitere Quelle als die Proteinmethylierung besitzt, wird es in sehr gleichmäßiger Rate gebildet. Zur Abschätzung der Nierenfunktion wird die SDMA Blutplasmakonzentration mithilfe von Flüssigchromatographie und Tandem-Massenspektrometrie bestimmt. Im Rahmen dieses Projekts soll die Eignung von SDMA als Nierenfunktionsparameter an verschiedenen Patientengruppen evaluiert werden.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger

**Projektbearbeiter:** Dr. Fortunato Scalera

**Kooperationen:** Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (KKAR)

**Förderer:** Sonstige; 01.12.2008 - 31.12.2010

**Telomerenlänge und asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) in kardiovaskulären Erkrankungen**

Altern ist ein unabhängiger bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen. Es konnte gezeigt werden, dass die Telomerenlänge im Blut zirkulierender Leukozyten das biologische Altern der Gefäßwand widerspiegelt.

Telomere bestehen aus einem nicht-nukleosomalen DNA/Protein Komplex und bilden die Enden der Chromosomen. Sie erfüllen wichtige Funktionen bei der Konservierung der genomischen Integrität und in der Mechanik der Zellteilung. Mit jeder Zellteilung werden die Telomere verkürzt. Unterschreiten die Telomere eine kritische Länge, kann sich die Zelle nicht mehr weiter teilen. Dieser Verlust der Telomerintegrität stellt nach heutiger Ansicht den Trigger für das Seneszenzprogramm dar. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der Stickstoffmonoxid Synthase, und gilt als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor. Wir haben kürzlich gezeigt, dass ADMA den Prozess der Telomerenverkürzung in kultivierten humanen Endothelzellen beschleunigt. Es wäre also möglich, dass eine Erhöhung der ADMA-Konzentration zur Kürzung der Telomerenlänge bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen beiträgt. In diesem Projekt wird der Frage nachgegangen, ob eine Korrelation zwischen Telomerenlänge und ADMA-Konzentration bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen besteht

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger

**Projektbearbeiter:** Dr. rer. nat. J. Martens-Lobenhoffer

**Förderer:** Sonstige; 01.11.2010 - 30.11.2012

**Therapeutisches Drug Monitoring der neuartigen Antimykotika Caspofungin, Anidulafungin und Micafungin**

Echinocandine sind semi-synthetische Lipo-Peptide, die die Glucansynthese von Pilzen hemmen und damit als Antimykotika einsetzbar sind. Klinisch etablierte Vertreter dieser Gruppe sind Caspofungin und neuerdings Anidulafungin und Micafungin. Sie werden zur Behandlung von systemischen Pilzinfektionen, insbesondere solcher mit Azol-Antimykotika-Resistenz, eingesetzt. Therapeutische Erfahrungen mit diesen Substanzen sind bis heute begrenzt, Blutspiegelwerte zur Therapiekontrolle werden kaum erhoben. Des Weiteren ist für diese Substanzgruppe ein paradoxer Zusammenhang zwischen Konzentration und antimykotischer Wirksamkeit beschrieben, der bei stark erhöhten Konzentrationen zu nachlassender Aktivität führt, dem sogenannten Eagle-Effekt. Zur Erforschung des Eagle-Effekts in der klinischen Praxis, der Erhöhung der Therapiesicherheit und zur Verbesserung der Therapieeffizienz sollen im Institut für Klinische Pharmakologie regelmäßige therapiebegleitende Blutspiegelbestimmungen (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) durchgeführt werden. Dazu müssen quantitative Bestimmungsverfahren für alle drei Vertreter der Echinocandine in Blutplasma entwickelt werden und in die analytische Routine überführt werden. Aus den erhaltenen Blutplasmaspiegeln sollen therapeutische Bereiche und Dosierungsempfehlungen für verschiedene Patientengruppen erarbeitet werden.

---

**Projektleiter:** PD Dr. Andreas Goette

**Projektbearbeiter:** Dr. rer. nat. A. Bukowska

**Kooperationen:** Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, FR, Ernst-Moritz Arndt Universität Greifswald, DE, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Maastricht University UM, NL, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, DE, St George's Hospital Medical School SGUL, UK, Technische Universität Dresden, DE, Universität Bern, CH, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Université Pierre Marie Curie - Paris, FR, University Hospital Graz, AT, University of Oxford Oxon, UK, Westfälische Wilhelms-Universität Muenster, DE

**Förderer:** EU; 01.11.2010 - 30.10.2015

#### **Ätiologie-basierte Mechanismen von Vorhofflimmern**

Die Studie wird im Rahmen eines EU-Projektes: EUTRAF (European Network for Translational Research in Atrial Fibrillation) durchgeführt. Das Ziel des Projektes ist die Aufklärung der Mechanismen der Entstehung des Vorhofflimmerns, die Identifikation der klinisch relevanten Biomarkern und die Entwicklung neuer Therapiekonzepte. Annähernd 90% der Vorhofflimmern (VHF)-Patienten zeichnen sich durch das Vorhandensein der begleitenden Krankheiten, wie Diabetes Mellitus (DM), Hypertension aus. Die Charakterisierung der ätiologie-basierten, strukturellen Veränderungen im Vorhofmyokard bei Patienten mit VHF, als auch die Untersuchung der neuen Therapiekonzepte steht im Vordergrund dieses Vorhabens.

Für diese Studie wird eine Sammlung von humanen, rechten Herzohren mit einem besonderen Fokus auf VHF-Patienten mit DM-Typ II und Hypertension geplant. Darüber hinaus stellt das humane Vorhofgewebe ein einzigartiges Material für die Gewebekultur dar. Das Kultivieren von humanen, atrialen Gewebeschnitten, als auch die elektrische Stimulation (in vitro VHF-Modell) der Vorhofschnitte wurde in unserer Gruppe entwickelt und etabliert. Darüber hinaus, werden für jede Art der Ätiologie, etablierte Tier Modellen (SHR-Ratte, ZDF-Ratte, Diabetes II-Schweine) verwendet.

---

**Projektleiter:** PD Dr. Andreas Goette

**Förderer:** Bund; 01.10.2005 - 30.05.2010

#### **Epidemiologie des Vorhofflimmerns**

Initial wurde das AFNET und das vorliegende Projekt im Jahr 2003 begonnen.

Erhebungen epidemiologischer Daten im Gebiet Sachsen-Anhalt innerhalb eines bundesweiten Registers im Rahmen des BMBF Kompetenznetzes Vorhofflimmern. Hierbei werden vor allen Dingen regionale Unterschiede in der Diagnostik und Therapie erfasst und in Relation zu möglichen Komplikationen gesetzt.

---

**Projektleiter:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

**Kooperationen:** PD Dr. J.T. Kielstein

**Förderer:** Sonstige; 01.05.2008 - 31.12.2011

#### **Bestimmung von Daptomycin in Blutplasma von dialysepflichtigen Patienten**

Daptomycin ist ein Antibiotikum der neuen Klasse der cyclischen Lipopeptide mit einem breiten Wirkungsspektrum gegen Gram-positive Bakterien. Es ist wirksam gegen multiresistente Bakterienstämme wie Vancomycin-resistente Enterokokken oder Methicillin-resistente Staphylococcus aureus. Wenig ist bisher bekannt über die pharmakokinetischen Parameter von Daptomycin bei Patienten mit dialysepflichtigen Nieren- und/oder Multiorganversagen, wie sie in Intensivstationen häufig vorkommen.

Im Rahmen dieses Projekts sollen die pharmakokinetischen Profile von Daptomycin bei dialysepflichtigen Patienten, die eine antibiotische Therapie mit Daptomycin erhalten, erstellt werden. Die Bestimmung von Daptomycin in Plasmaproben erfolgt durch ein von uns entwickeltes und publiziertes Verfahren (1).

(1) J. Martens-Lobenhoffer, J.T. Kielstein, C. Oye, S.M. Bode-Böger, J. Chromatogr. B 875 (2008) 546

---

**Projektleiter:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

**Kooperationen:** Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (KKAR)

**Förderer:** Sonstige; 01.01.2008 - 31.12.2010

#### **Bestimmung von SDMA und ADMA als Prediktoren des klinischen Verlaufs nach Reanimation**

Die beiden Metabolite der Aminosäure Arginin, symmetrisches und asymmetrisches Dimethylarginin, SDMA und ADMA, sind in der kardiovaskulären Forschung als unabhängige Parameter für die Vorhersage verschiedener Krankheitsbilder bekannt. Der SDMA-Plasmaspiegel bildet sehr empfindlich die glomeruläre Filtrationsrate ab und kann daher zur frühzeitigen Erkennung von einer sich verschlechternden Nierenfunktion herangezogen werden. Erhöhte ADMA-Spiegel sind als Marker für eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen bekannt und können die Wahrscheinlichkeit von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen vorhersagen.

Im Rahmen dieses Projekts sollen die Plasmaspiegel von SDMA und ADMA im Plasma von Patienten verfolgt werden, die nach Herz-Kreislauf Stillstand reanimiert worden sind. Ziel der Untersuchungen ist, ob SDMA und ADMA die Schwere und den Endpunkt des klinischen Verlaufs vorhersagen können.

Die Bestimmung von SDMA und ADMA in Plasmaproben wird in unserem Institut nach einem von uns entwickelten und publizierten(1) Verfahren durchgeführt. Die Untersuchung erfolgt in Kooperation mit Herrn PD Dr. Götte, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie.

---

**Projektleiter:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

**Projektbearbeiter:** Christin Dautz

**Förderer:** Sonstige; 01.06.2009 - 30.06.2011

**Bestimmung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP)**

Zyklisches Guanosinmonophosphat (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) ist ein wichtiger Sekundärbotenstoff in biologischen Systemen. Es wird durch die Enzymfamilie der Guanylatzyklen synthetisiert, wobei diese in ihrer Aktivität durch Botenstoffe wie Peptidliganden oder Stickstoffmonoxid (NO) gesteuert werden. Wesentliche biologische Funktionen wie die Schaltung von Ionenkanälen oder die Aktivierung von Enzym-Kinasen werden durch cGMP gesteuert. Die Aktivität von cGMP wird durch seine Umwandlung in Guanosinmonophosphat durch Phosphodiesterasen gesteuert. Therapeutische Eingriffe in diesen Ablauf werden z.B. durch den Einsatz von Phosphodiesterasehemmern wie Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen Hypertonie ermöglicht.

Im Rahmen dieses Projekts soll ein zuverlässiges und sensitives Messverfahren für cGMP auf der Basis von Flüssigchromatographie gekoppelt an Tandem Massenspektrometrie (LC-MS/MS) entwickelt werden. Dazu soll ein mit stabilen Isotopen markiertes cGMP Analogon synthetisiert werden, um als interner Standard im Messverfahren zum Einsatz zu kommen.

Das validierte Verfahren soll zur Messung von cGMP in Humanplasma und Zellkulturen zum Einsatz kommen, um die Synthese- und Abbauraten von cGMP in biologischen Systemen unter verschiedenen endo- und exogenen Einflussfaktoren zu untersuchen.

---

**Projektleiter:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

**Projektbearbeiter:** Dr. Uwe Tröger, Ines Reiche

**Förderer:** Sonstige; 01.02.2007 - 31.12.2010

**Stereoselektive Bestimmungsmethode von Omeprazol und zwei Metaboliten**

Der Protonenpumpenhemmer Omeprazol wird sowohl als Racemat der R- und S-Enantiomeren verwendet wie auch neuerdings in der enantiomerenreinen S-Form. Die beiden Enantiomeren unterliegen unterschiedlichen Metabolisierungswegen, wobei das S-Enantiomer bevorzugt von Cytochrom P450-3A4 zum achiralen Omeprazol-Sulfon und das R-Enantiomer bevorzugt von Cytochrom P450-2C19 zu R-5-Hydroxy-Omeprazol metabolisiert wird. Durch die nicht vollständige Stereospezifität der Enzyme entsteht des weiteren eine geringe Menge an S-5-Hydroxy-Omeprazol. Durch diese stereospezifische Metabolisierung ist Omeprazol auch als Testsubstanz für die Phänotypisierung von Patienten bezüglich der Aktivität der beiden Schlüsselenzyme Cytochrom P450 3A4 und 2C19 geeignet. Im Rahmen des Projekts wird ein stereoselektives Analysenverfahren zur simultanen quantitativen Bestimmung von Omeprazol und seinen beiden Hauptmetaboliten Omeprazol-Sulfon und 5-Hydroxy-Omeprazol entwickelt und im Rahmen einer Probandenstudie zur Phänotypisierung verwendet. Das Verfahren beinhaltet Festphasenextraktion des Blutplasmas, stereoselektive Hochleistungs-Flüssigchromatographie der Extrakte und Tandem-Massenspektrometrie mit Photoionisations-Ionenquelle zur Detektion und Quantifizierung der Analyten über isotopenmarkierte interne Standards.

---

**Projektleiter:** Dr. Fortunato Scalera

**Projektbearbeiter:** Victoria Rupprecht

**Förderer:** Sonstige; 01.12.2008 - 31.12.2011

**Der Einfluss von Resveratrol auf asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)-System in humanen Endothelzellen**

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass moderater und regelmäßiger Rotweinkonsum die Entstehung der kardiovaskulären Erkrankungen senkt. Als möglicher Mechanismus wird der Einfluss der im Rotwein enthaltenen Polyphenole, vor allem Resveratrol, in Betracht gezogen. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der Stickstoffmonoxid Synthase, und gilt als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor. Eine Senkung von ADMA und damit konsekutiv erhöhter NO-Bildung könnte den antiarteriosklerotischen Effekt von Resveratrol erklären. Unsere Untersuchungen sollen dazu beitragen, den Einfluss von Resveratrol auf die Neusynthese und den Metabolismus von ADMA in humanen Endothelzellen aufzuklären. Ferner sollen unsere Untersuchungen klären, ob die Aktivierung von Sirtuin-1 Histon-Protein für den Effekt von Resveratrol auf das ADMA System verantwortlich ist. Weiterhin wird der Effekt von Resveratrol auf das ADMA System in seneszenten humanen Endothelzellen zu untersucht.

---

**Projektleiter:** Dr. Fortunato Scalera

**Kooperationen:** Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

**Förderer:** Sonstige; 01.12.2008 - 31.12.2010

**Der Einfluss von asymmetrischem Dimethylarginin und symmetrischem Dimethylarginin auf die mitochondrialen Funktionen**

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS). Im Gegensatz zu ADMA bewirkt sein Isomeres, symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) keine Hemmung der eNOS. Beide Dimethylarginine entstehen während der Proteolyse methylierter Proteine.

Bei der chronischen Herzinsuffizienz z.B. kommt es zu einem vermehrten Auftreten von Apoptose (programmierter Zelltod) in Kardiomyozyten. Voraussetzung für die Initiierung der Apoptose ist häufig die Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien, der eine Destabilisierung des mitochondrialen Membranpotentials ( $\Delta\psi$ ) vorausgeht. Bei der Herzinsuffizienz wird in Kardiomyozyten ein vermehrtes Entstehen von Superoxidradikalen ( $O_2^-$ ) an den Komplexen I und III der Atmungskette beobachtet. Stickstoffmonoxid (NO), welches u.a. an der mitochondrialen NO-Synthase (mtNOS) entsteht, vermag durch eine kompetitive Hemmung der Cytochrom-Oxidase die Entstehung von  $O_2^-$  am Komplex III der Atmungskette zu verstärken. Eine extensive Aktivierung der mtNOS, z.B. durch einen Anstieg des mitochondrialen Kalziums, kann zu einer Akkumulation von NO und  $O_2^-$  und somit zu einer vermehrten Entstehung von Peroxynitrit ( $ONOO^-$ ) führen.  $ONOO^-$  destabilisiert  $\Delta\psi$  und induziert somit Apoptose. Bislang ist der Effekt von ADMA und SDMA auf die mtNOS gänzlich unbekannt. Deshalb soll jetzt der Einfluss von ADMA und SDMA auf die Atmungskette und die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in Mitochondrien der Rattenherzen und humanen Endothelzellen untersucht werden.

---

**Projektleiter:** Dr. Fortunato Scalera

**Projektbearbeiter:** Birthe Fulge

**Förderer:** Sonstige; 01.01.2008 - 31.12.2010

**Der Einfluss von Rotwein auf asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)-System in humanen Endothelzellen**

Das Auftreten der kardiovaskulären Erkrankungen wird in Korrelation mit Fehlernährung, Bluthochdruck, Rauchen, Stress, Bewegungsmangel und Alter der Menschen häufiger. Mehrere epidemiologische Studien kamen zum Ergebnis, dass in einigen Regionen Frankreichs trotz einer fettreichen Nahrungsaufnahme, weniger Bewegung und starkem Zigarettenkonsum die niedrigste Sterblichkeitsrate durch koronare Herzkrankheit im Vergleich zu anderen westlichen Ländern liegt. Dieser Befund führte zum Begriff des "French Paradox". Als eine mögliche Erklärung dieses Phänomens wurde die höhere Aufnahme von Rotwein in Erwägung gezogen. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der Stickstoffmonoxid Synthase und gilt als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor. Eine Senkung von ADMA und damit konsekutiv erhöhter NO-Bildung könnte den antiarteriosklerotischen Effekt von Rotwein erklären. Unsere Untersuchungen sollen dazu beitragen, den Einfluss von Rotwein unterschiedlicher Herkunft (Deutschland, Italien und Frankreich) auf die Neusynthese und den Metabolismus von ADMA in humanen Endothelzellen aufzuklären.

---

**Projektleiter:** Dr. Fortunato Scalera

**Projektbearbeiter:** Eva Flick

**Kooperationen:** Institut für Experimentelle Innere Medizin, Institut für Pharmakologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Förderer:** Sonstige; 01.01.2006 - 31.12.2010

**Der Einfluss von L-Arginin auf den Alterungsprozess in Endothelzellen**

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen sind ein intrinsischer altersbezogener Prozess. Epidemiologische Daten unterstützen die Idee, dass eher die Umstände des älter werdenden Körpers zur Entwicklung von Atherosklerose führen, als das Alter des erkrankten Gefäßes. Dieses würde bedeuten, dass vaskuläres Altern ein reversibler Prozess ist und die Möglichkeit einer verjüngenden Therapie für die Protektion kardiovaskulärer Erkrankungen des älteren Menschen besteht. Wir und andere Arbeitsgruppen haben kürzlich zeigen können, dass entweder asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) als kompetitiver Inhibitor der NO-Synthase oder Homocystein den Alterungsprozess in Endothelzellen beschleunigt, wahrscheinlich über eine gesteigerte Sauerstoffradikalfreisetzung durch die inhibierte NO-Freisetzung. Im Gegenteil dazu wird der Alterungsprozess entweder durch die Zugabe von NO-Donatoren oder durch die Inhibition von oxidativem Stress verlangsamt. Diese Ergebnisse betonen, dass NO und oxidativer Stress den endothelialen Alterungsprozess regulieren können. NO wird durch das Enzym NO-Synthase aus der Aminosäure L-Arginin gebildet. Studien haben gezeigt, dass die Gabe von L-Arginin die Endothelfunktionen beim gesunden älteren Menschen und beim Tiermodell mit Hypercholesterinämie und Atherosklerose verbessern kann. Es wäre also möglich, dass eine Steigerung von NO durch die Zugabe von L-Arginin den endothelialen Alterungsprozess verlangsamen könnte. Darüber hinaus wäre auch vorstellbar, dass L-Arginin den durch ADMA und Homocystein beschleunigten Alterungsprozess hemmt.

---

**Projektleiter:** Dr. Uwe Tröger

**Kooperationen:** Charité Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

**Förderer:** Sonstige; 01.05.2010 - 31.12.2011

**Anwendung von klinisch-pharmakologischen Methoden des Dosis- und Therapiemanagements als Bestandteil von infektiologischen standardisierten Verfahrensanweisungen ([www.dgai-ABx.de](http://www.dgai-ABx.de)) bei Patienten mit Sepsis und Multiorganfunktionssyndrom**

Die Sepsis ist ein schweres Krankheitsbild, an dem die Hälfte der Patienten verstirbt. Ihre Pathogenese ist sehr komplex, multifaktoriell bedingt und nicht vollständig verstanden. In nahezu 30% der Fälle werden Antibiotika eingesetzt, ohne dass es einen konkreten Hinweis auf Infektionen oder einen Erregernachweis gibt. Weiterhin zeigen Ergebnisse aus internationalen Veröffentlichungen, dass der Einsatz von Antibiotika in bis zu 50% ineffizient ist. Im Rahmen des Abx-Projektes, offizielles Projekt der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) in Kooperation mit anderen Gesellschaften (DGIIN, DGCH, DIVI und DGP) zur Förderung eines rationalen Einsatz von Antiinfektiva im intensivstationären Umfeld wurden lokale, nationale und internationale Leitlinien in ein nutzerfreundliches, elektronisches Format transferiert. Das resultierende Programm bietet nunmehr die Möglichkeit, relevante Informationen für verschiedene Bereiche des Infektionsmanagements zu bündeln und so mit Hilfe aktueller Evidenzen Kliniker in ihrer Entscheidungsfindung am Krankenbett zu unterstützen.

Es soll untersucht werden, inwiefern die eine Erweiterung der interdisziplinären Zusammenarbeit um klinisch-pharmakologische Expertise und Methoden (Verfahren der Dosiskalkulation, TDM, Visiten) die Qualität der Behandlungsroutinen in Richtung eines prospektiven Therapiemanagement und einer individualisierten Therapiesteuerung verbessern kann.

---

**Projektleiter:** Dr. Uwe Tröger

**Projektbearbeiter:** Dr. Uwe Tröger, Dr. Klaus Mönkemüller, Ines Reiche, Dr. Helmut Neumann

**Kooperationen:** Institut für Humangenetik, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (KGHI)

**Förderer:** Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2008 - 31.12.2010

**Stereoselektive Pharmakokinetik und CYP2C19-Genotypisierung - Prädiktoren des Therapieerfolges einer Esomeprazol-Therapie bei Patienten mit GERD? - Pilotstudie**

In Fortführung einer ähnlichen Studie mit Omeprazol soll in dieser Studie geklärt werden, ob eine optimierte individuelle Dosierung des Protonenpumpenhemmers anhand des CYP2C19 Genotyps auch bei Esomeprazol zu einem besseren pharmakodynamischen Effekt (pH-metrische Säuresuppression) führt. Dieser Surrogatparameter hat sich in vielen Studien als prädiktiv für den klinischen Erfolg (Heilung der Refluxösophagitis) erwiesen. Durch den Vergleich einer Kontrollgruppe (einheitliche Dosierung) gegen die Interventionsgruppe mit den zwei wesentlichen genotypischen Populationen (PM + hetEM erhalten die Standarddosis, homEM erhalten die erhöhte Dosis) sollen darüber hinaus der CYP2C19-Genotyp und der Phänotyp (Pharmakokinetik) der Omeprazol Metabolisierung auf Kongruenz in ihrer Aussagekraft überprüft werden. Diese Fragestellungen sollen nach 14-tägiger Therapiedauer untersucht werden.

**Projektleiter:** Andreas Drust

**Kooperationen:** Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (KKAR)

**Förderer:** Sonstige; 01.01.2010 - 31.12.2012

**Therapeutisches Drug Monitoring: Optimierung antibiotischer Therapiestrategien septischer Patienten**

Sepsis ist weltweit ein großes medizinisches und gesundheitsökonomisches Problem. Trotz früher antibiotischer Therapie ist die Sepsisletalität mit ca. 50 % nach wie vor unverändert hoch. Eine mögliche Erklärung könnte eine unerkannte Antibiotika-Unterdosierung sein, welche durch eine gesteigerte renale Elimination der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer glomerulären Hyperfiltration auftreten kann. Wir konnten kürzlich mit Hilfe eines therapeutischen Drug Monitorings nachweisen, dass septische Patienten mit glomerulärer Hyperfiltration trotz hoher Dosierungen unzureichende Plasmaspiegel des Breitspektrumantibiotikums Meropenem aufwiesen. Durch schrittweise Dosisanpassungen konnten die Plasmaspiegel in den therapeutischen Bereich gebracht werden, was zu einer deutlichen Verbesserung von Entzündungsparametern sowie des klinischen Zustands der Patienten führte. Im Rahmen dieser Intervention waren teilweise erheblich höhere Meropenemtagesdosierungen notwendig als primär empfohlen. Unsere Untersuchungen sollen klären, ob neben Meropenem weitere renal eliminierte Antibiotika durch glomeruläre Hyperfiltration beeinflusst werden und zeigen, dass die antibiotische Therapie septischer Patienten von einem therapeutischen Drug Monitoring begleitet werden sollte.

## 5. Veröffentlichungen

### *Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften*

**Ajtay, Zéno; Németh, Ádám; Sulyok, Endre; Cziráki, Attila; Szabados, Sandor; Martens-Lobenhoffer, Jens; Awiszus, Friedemann; Szabó, Csaba; Bode-Böger, Stefanie M.**

Effects of stent implementation on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with or without ST-segment elevation acute myocardial infarction

In: International journal of molecular medicine. - Athens, Bd. 25.2010, 4, S. 617-624; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 1,980]

**Bahte, Svenja K. ; Bertram, Anna; Burkhardt, Olaf; Martens-Lobenhoffer, Jens; Goedecke, Vega; Bode-Böger, Stefanie M. ; Hiss, Marcus; Kielstein, Jan T.**

Therapeutic serum concentrations of daptomycin after intraperitoneal administration in a patient with peritoneal dialysis-associated peritonitis

In: The journal of antimicrobial chemotherapy. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 65.2010, 6, S. 1312-1314; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 4,352]

**David, Sascha; Kümpers, Philipp; Lukasz, Alexander; Fliser, Danilo; Martens-Lobenhoffer, Jens; Bode-Böger, Stefanie M. ; Kliem, Volker; Haller, Hermann; Kielstein, Jan T.**

Circulating angiopoietin-2 levels increase with progress of chronic kidney disease

In: Nephrology, dialysis, transplantation. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 25.2010, 8, S. 2571-2576; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 3,306]

**Goette, Andreas; Wolfram, Oliver; Jentsch-Ullrich, Kathleen; Martens-Lobenhoffer, Jens; Scalera, Fortunato; Lendeckel, Uwe; Bode-Böger, Stefanie M.**

The effects of G-CSF-induced mobilization of progenitor cells are limited by ADMA

In: International journal of cardiology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 143.2010, 3, S. 264-270; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 3,469]

**Henken, Stefanie; Bohling, Jennifer; Martens-Lobenhoffer, Jens; Paton, James C. ; Ogunniyi, A. David; Briles, David E. ; Salisbury, Vyvyan C. ; Wedekind, Dirk; Bode-Böger, Stefanie M. ; Welsh, Thomas; Bange, Franz C. ; Welte, Tobias; Maus, Ulrich A.**

Efficacy profiles of daptomycin for treatment of invasive and noninvasive pulmonary infections with streptococcus pneumoniae

In: Antimicrobial agents and chemotherapy. - Washington, DC: American Society for Microbiology, Bd. 54.2010, 2, S. 707-

717; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 4,802]

**Kielstein, Jan T. ; Engbers, Catrin; Bode-Böger, Stefanie M. ; Martens-Lobenhoffer, Jens; Haller, Hermann; Joukhadar, Christian; Traunmüller, Friederike; Knitsch, Wolfgang; Hafer, Carsten; Burkhardt, Olaf**

Dosing of daptomycin in intensive care unit patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis - a pharmacokinetic study

In: Nephrology, dialysis, transplantation. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 25.2010, 5, S. 1537-1541; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 3,306]

**Lorenzen, Johan; Krämer, Robert; Kliem, Volker; Bode-Böger, Stefanie M. ; Veldink, Hendrik; Haller, Hermann; Fliser, Danilo; Kielstein, Jan T.**

Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease

In: European journal of clinical investigation. - Oxford [u.a.]: Blackwell Scientific Publ., Bd. 40.2010, 4, S. 294-300;

[Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,643]

**Martens-Lobenhoffer, Jens; Dautz, Christin; Bode-Böger, Stefanie M.**

Improved method for the determination of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in human plasma by LC-MS/MS

In: Journal of chromatography. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 878.2010, 3/4, S. 487-491; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,777]

**Pletz, Mathias W. ; Bloos, Frank; Burkhardt, Olaf; Brunkhorst, Frank M. ; Bode-Böger, Stefanie M. ; Martens-Lobenhoffer, Jens; Greer, Mark W. ; Stass, Heino; Welte, Tobias**

Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock

In: Intensive care medicine. - Berlin: Springer, Bd. 36.2010, 6, S. 979-983; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 5,168]

**Reiche, Ines; Tröger, Uwe; Martens-Lobenhoffer, Jens; Kandulski, Arne; Neumann, Helmut; Malfertheiner, Peter; Bode-Böger, Stefanie M.**

Omeprazole-induced cough in a patient with gastroesophageal reflux disease

In: European journal of gastroenterology & hepatology. - Hagerstown, Md. : Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 22.2010, 7, S. 880-882; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 1,662]

**Rifai, Kinan; Bode-Böger, Stefanie M. ; Martens-Lobenhoffer, Jens; Ernst, Thomas; Kretschmer, Ulrich; Hafer, Carsten; Fliser, Danilo; Manns, Michael Peter; Kielstein, Jan T.**

Removal of asymmetric dimethylarginine during artificial liver support using fractionated plasma separation and adsorption

In: Scandinavian journal of gastroenterology. - London: Informa Healthcare, Bd. 45.2010, 9, S. 1110-1115; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,084]

**Schmidt, Kurt; Martens-Lobenhoffer, Jens; Meinitzer, Andreas; Graier, Wolfgang F. ; Torres, Christina M. ; Venema, Richard C. ; Mayer, Bernd**

Activation of endothelial nitric oxide synthase by the pro-apoptotic drug embelin: striking discrepancy between nitric oxide-mediated cyclic GMP accumulation and l-citrulline formation

In: Nitric oxide. - San Diego, Calif. : Elsevier, Bd. 22.2010, 4, S. 281-289; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,506]

**Tröger, Uwe; Reiche, Ines; Jepsen, Marilene S. ; Huth, Christof; Bode-Böger, Stefanie M.**

Esomeprazole-induced rhabdomyolysis in a patient with heart failure

In: Intensive care medicine. - Berlin: Springer, Bd. 36.2010, 7, S. 1278-1279; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 5,168]