



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2014

Institut für Klinische Pharmakologie

# INSTITUT FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg  
Tel. +49 (0)391 67 13060, Fax +49 (0)391 67 13062  
stefanie.bode-boeger@med.ovgu.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

- Entwicklung von analytischen Verfahren im Zusammenhang mit dem Metabolismus von ADMA und SDMA
- Untersuchung des Metabolismus von ADMA
- Endogene Inhibitoren der NO-Synthase (ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin) und kardiovaskuläres Risiko
- Entwicklung analytischer Messmethoden für Antiinfektiva
- 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

**Projektbearbeiter:** Dr. J. Martens-Lobenhoffer, Dr. U. Tröger

**Kooperationen:** Charité Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Prof. Dr. M. Deja

**Förderer:** Industrie; 01.11.2011 - 31.12.2015

### **Therapeutisches Drug Monitoring von intravenös appliziertem Colistin in septischen Patienten**

Die Zunahme der Multiresistenz bei gramnegativen Erregern stellt ein enormes therapeutisches Problem dar. Colistin (Polymyxin E) ist ein basisches Polypeptid-Antibiotikum, das wirksam gegen Gram-negative Bakterien ist. Aufgrund verschärfter Resistenzlagen gegenüber klassischen Antibiotika wird es wieder verstärkt in der Therapie angewandt. Wegen nephro- und neurotoxischen Nebenwirkungen wurde die Substanz bisher überwiegend nur inhalativ in Form des besser verträglichen Prodrugs Colistinmethansulfat (CMS) und enteral mit der Indikation Darmdekontamination als Colistinsulfat appliziert. Ziel ist es jetzt, CMS auch intravenös zur Therapie bei Sepsis und schweren Organfunktionsstörungen intensivmedizinisch einzusetzen. CMS selbst ist antibiotisch inaktiv und wird im Körper über mehrere Zwischenstufen zu Colistin hydrolysiert. Colistin selbst besteht aus 2 Hauptkomponenten, Colistin A und Colistin B, die mehr als 85% der Gesamtaktivität von Colistin ausmachen. Zur Beurteilung der therapeutischen Effizienz ist es

daher notwendig, diese beiden Spezies quantitativ im Blutplasma zu bestimmen und zur GesamtcolistinKonzentration zu addieren. Zusätzlich ist es sinnvoll, CMS im Blutplasma zu bestimmen, um den Pool an noch nicht zu Colistin hydrolysiertem Prodrug festzustellen.

Ziel des Projekt ist es, Blutspiegelwerte von Colistin A und B und CMS von septischen Patienten in intensivmedizinischer Versorgung zu messen. Mittels dieser Werte sollen therapieunterstützende Empfehlungen zur Dosierung erfolgen (therapeutisches Drug Monitoring, TDM). Darüberhinaus sollen gerelle Dosisempfehlungen für Patienten mit Niereninsuffizienz entwickelt werden.

---

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

**Kooperationen:** Universitäts GefäßCentrum, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden, Dr. R. Rodionov

**Förderer:** Fördergeber; 01.01.2012 - 31.12.2015

#### **Quantifizierung von DMGV in biologischen Matrices**

Erhöhte Konzentrationen von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) sind mit diversen kardiovaskulären Krankheitsbildern assoziiert. Der Abbau von ADMA erfolgt im Organismus über enzymatische Hydrolyse zu Citrullin und Dimethylamin über das Enzym DDAH, durch direkte renale Exkretion oder über die noch wenig untersuchte Transaminierung zu Alpha-keto-delta-(*NG,NG*-dimethylguanidino)valeriansäure (DMGV) über das Enzym AGXT2. Um diese enzymatische Transaminierung von ADMA zu untersuchen und seinen Einfluss auf ADMA Konzentrationen und damit auf das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko zu bestimmen, ist eine quantitative Bestimmungsmethode von DMGV in biologischen Matrices notwendig. Die quantitative Bestimmung von DMGV in biologischen Matrices soll mittels LC-MS/MS erfolgen. Dabei muss aufgrund der sehr ähnlichen Molekülstrukturen und damit ähnlichen massenspektrometrischen Eigenschaften eine ausreichende chromatographische Trennung von DMGV und ADMA erreicht werden. Da DMGV und ein isotoopenmarkierter interner Standard nicht kommerziell erhältlich sind, ist eine chemische Synthese dieser Substanzen für die Kalibrierung und den stabilen Messbetrieb notwendig. Die Methodenentwicklung und Validierung erfolgt zunächst für Plasma und Urin. Anschließend soll das Verfahren auf andere Matrices wie Zellkulturmedium und Gewebeproben erweitert werden.

---

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

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

**Förderer:** Industrie; 01.05.2014 - 31.12.2016

#### **Bestimmung von Fosfomycin zur Therapieoptimierung bei Intensivstationspatienten**

Infektionen, die sich gegen eine Therapie mit gängigen Antibiotika als resistent erweisen, zeigen eine steigende Inzidenz. Daher ist der Einsatz von Reserveantibiotika zunehmend notwendig, insbesondere auch bei Patienten unter intensivmedizinischer Behandlung. Fosfomycin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum mit Aktivität gegen Gram-negative wie auch gegen Gram-positive Keime. Es ist strukturell nicht verwandt mit anderen Antibiotika und zeigt daher keine Kreuzresistenzen. Es handelt sich um ein kleines, polares Molekül, das nur unwesentlich metabolisiert wird und hauptsächlich über die Nieren eliminiert wird. Daher ist es insbesondere bei Intensivstationspatienten, bei denen mit stark schwankender Nierenfunktion gerechnet werden muß und bei denen häufig Nierenersatztherapien wie Hämofiltration oder Hämodialyse angewendet werden, schwierig, eine individuell angepasste Dosierung zu ermitteln. Ziel dieses Projekts ist es, ein Messverfahren für Fosfomycin im Blutplasma mittels Flüssigchromatographie gekoppelt an massenspektrometrische Detektion (LC-MS/MS) zu entwickeln. Im Fokus der Methodenentwicklung steht dabei eine schnelle und einfache Probenaufbereitung und eine präzise Quantifizierung von Fosfomycin, um den Anforderungen der Arzneimittelbestimmung zur Therapieoptimierung (Therapeutical Drug Monitoring, TDM) gerecht zu werden.

---

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

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

**Förderer:** Haushalt; 01.02.2014 - 31.12.2016

#### **Quantifizierung von asymmetrischem Acetyldimethylarginin in biologischen Matrices**

Die erhöhte Konzentration von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) ist ein bekannter Risikofaktor für diverse Herz-Kreislauf-Erkrankungen. ADMA wird biologisch aus der semiessentiellen Aminosäure Arginin gebildet und über verschiedene Abbauege wieder aus dem Körper eliminiert (Hydrolyse zu Citrullin und Dimethylamin, Oxidation zu Alpha-keto-(dimethylguanidino)-valeriansäure, direkte renale Elimination). Ein bisher wenig untersuchter

Metabolismusweg ist die Acetylierung der Alpha-amino-funktion von ADMA, wobei asymmetrisches Na-acetyldimethylarginin (Ac-ADMA) gebildet wird. Im Rahmen dieses Projekts soll ein Messverfahren entwickelt werden, mit dem in verschiedenen biologischen Matrices (Blutplasma, Urin, Zellkulturen) die Konzentration von Ac-ADMA bestimmt werden kann. Durch die zu erwartenden niedrigen Konzentrationen und der Ähnlichkeit des Zielmoleküls mit anderen biologischen Substanzen soll die besonders selektive und empfindliche Flüssigchromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (LC-MS/MS) zum Einsatz kommen. Nach erfolgter Entwicklung und Validierung soll das Verfahren zur Charakterisierung dieses metabolischen Weges in biologischen Systemen implementiert werden.

---

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

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

**Förderer:** Fördergeber; 01.11.2010 - 31.12.2014

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

**Projektbearbeiter:** Dr. Uwe Tröger, Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

**Förderer:** Haushalt; 01.05.2014 - 31.12.2017

**Therapieoptimierung der Beta-Laktam-Antibiotika Ampicillin, Cefuroxim und Cefotaxim durch Therapeutisches Drug Monitoring in Patienten**

Das Aminopenicillin Ampicillin sowie die beiden Zweitgenerations-Cephalosporine Cefuroxim und Cefotaxim besitzen einen hohen Stellenwert in der klinischen Initialtherapie von Infektionen. Sie wirken bakterizid. Durch Anlagerung des Beta-Laktam-Ringes an das aktive Zentrum des Enzyms D-Alanin-Transpeptidase, welches die Vernetzung der Peptidoglycane katalysiert, wird die Neusynthese der bakteriellen Zellwand irreversibel gehemmt. Die Antibiotika wirken bakterizid gegenüber einem erweiterten Spektrum gram-positiver und -negativer Erreger. Die pharmakodynamische Wirkung ist an eine Antibiotikakonzentration deutlich oberhalb der Minimalen Hemmkonzentration während des Applikationsintervalls gebunden. Als Folge einer gesteigerten renalen Clearance, physiko-chemischer Interaktionen bei Polypharmakotherapie, Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes u.a. können unzureichend niedrige Blutspiegel auftreten. Das kann zu einem Therapieversagen führen. Aber auch erhöhte Blutspiegel, wie sie beispielsweise infolge einer unzureichenden Dosisanpassung bei schwerer Niereninsuffizienz auftreten, können zur paradoxen Situation des Eagle-Effekt führen. Dabei handelt es sich um einen Wirkungsverlust vor allem gegenüber gram-positiven Kokken. Zur Optimierung der Therapiesicherheit und -effizienz in der klinischen Praxis werden analytische Verfahren zur Bestimmung der Antibiotika entwickelt. Aus den erhaltenen Blutspiegeln sollen Schlussfolgerungen zu optimalen therapeutischen Bereichen und Dosierungsempfehlungen für verschiedene Patientengruppen abgeleitet werden.

---

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

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

**Kooperationen:** Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Prof. Dr. K. Weißenborn, Dr. H. Worthmann

**Förderer:** Fördergeber; 01.01.2012 - 31.12.2014

**Untersuchung der Regulation von Mediatoren für Inflammation und oxidativen Stress nach ischämischem Schlaganfall**

Nach akutem Gefäßverschluss der hirnzuführenden Gefäße kommt es zu einem raschen Verbrauch an energieliefernden Substraten und einem sekundären Progress der Gewebsschädigung durch eine pathophysiologische Kaskade der inflammatorischen Reaktion und oxidativen Stress. Im Rahmen von klinischen Studien sollen wichtige Marker und Mediatoren der Inflammationsantwort, des Endothelzellschadens und der Blut-Hirn-Schranken-Störung bestimmt werden. Insbesondere die Rolle von ADMA und SDMA beim ischämischen Schlaganfall soll untersucht werden.

---

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

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

**Förderer:** Fördergeber; 01.12.2013 - 31.12.2015

**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:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

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

**Kooperationen:** Universitäts GefäßCentrum, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden, Dr. R. Rodionov

**Förderer:** Fördergeber; 01.12.2012 - 31.12.2015

**Aktivitätsbestimmung des Enzyms AGXT2**

Erhöhte Konzentrationen von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) sind mit erhöhtem Risiko für diverse kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Ein signifikanter Abbauweg von ADMA im Organismus ist die Transaminierung zu Alpha-keto-delta-(NG,NG-dimethylguanidino)valeriansäure (DMGV) über das Enzym Alanin-Glyoxylat-Transaminase 2 (AGXT2). Um den Einfluss von verschiedenen experimentellen Bedingungen auf Leistungsfähigkeit dieses Metabolisierungswegs und damit auf die Konzentration von ADMA zu untersuchen, ist eine Methode zur Aktivitätsbestimmung von AGXT2 notwendig. Die Aktivitätsbestimmung von AGXT2 soll auf Basis der enzymatischen Bildung von DMGV mittels isotoopenmarkiertem ADMA erfolgen. Zur Bestimmung der Konzentrationen von isotoopenmarkiertem DMGV wird ein LC-MS/MS Verfahren entwickelt, welches eine Modifikation des Verfahrens zur Bestimmung von DMGV aus biologischen Matrices ist. Validierungskriterien sind der pH-Wert des Inkubationsmediums, die Inkubationszeit und die Präzision und Wiederholbarkeit der Gewebehomogenisierung.

---

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

**Kooperationen:** Universitäts GefäßCentrum, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden, Dr. R. Rodionov

**Förderer:** Fördergeber; 01.12.2012 - 31.12.2015

**Genetische Expression des Enzyms AGXT2**

Erhöhte Konzentrationen von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) sind mit erhöhtem Risiko für diverse kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Ein signifikanter Abbauweg von ADMA im Organismus ist die Transaminierung zu Alpha-keto-delta-(NG,NG-dimethylguanidino)valeriansäure (DMGV) über das Enzym Alanin-Glyoxylat-Transaminase 2 (AGXT2). Die genetische Expression dieses Enzyms unter verschiedenen experimentellen Bedingungen ist ein wesentlicher Parameter um die Konversionsrate von ADMA zu DMGV abzuschätzen.

---

**Projektleiter:** Dr. Uwe Tröger

**Kooperationen:** Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (KKAR), Dr. I. Tanev

**Förderer:** Fördergeber; 01.01.2010 - 30.04.2014

**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 aber auch durch eine hyperdynamische Kreislauffunktion, besonders in der Initialphase der Sepsis, 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 einerseits klären, ob neben Meropenem auch weitere Antibiotika einer gesteigerten Elimination bei septischen Patienten unterliegen und andererseits welchen Nutzen eine TDM-gesteuerten Antibiotika-Dosisanpassung auf den Verlauf und Outcome der antibiotischen Therapie hat.

---

**Projektleiter:** Dr. Uwe Tröger

**Kooperationen:** Charité Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Prof. Dr. M. Deja

**Förderer:** Fördergeber; 01.05.2010 - 30.04.2015

**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

**Kooperationen:** Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (KKAR), Dr. I. Tanev

**Förderer:** Fördergeber; 01.05.2014 - 31.12.2015

**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 aber auch durch eine hyperdynamische Kreislauffunktion, besonders in der Initialphase der Sepsis, 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 einerseits klären, ob neben Meropenem auch weitere Antibiotika einer gesteigerten

Elimination bei septischen Patienten unterliegen und andererseits welchen Nutzen eine TDM-gesteuerten Antibiotika-Dosisanpassung auf den Verlauf und Outcome der antibiotischen Therapie hat.

---

**Projektleiter:** Dr. Uwe Tröger

**Projektbearbeiter:** Dr. rer. nat. F. Scalera

**Förderer:** Haushalt; 01.01.2012 - 31.12.2016

#### **Evaluierung therapeutischer und toxischer Bereiche im Therapeutischen Drug Monitoring**

Arzneistoffe wirken nicht bei allen Menschen gleich. Die Wirkung ist das Ergebnis zahlreicher, meist sehr komplexer Vorgänge im Organismus, die durch eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gekennzeichnet sind. Aber auch eine unterschiedliche Compliance kann die Effektivität einer Pharmakotherapie beeinflussen. Als TDM bezeichnet man die Überwachung der Serum-, Plasma- oder Blutkonzentration therapeutisch eingesetzter Pharmaka. Durch TDM können medikamentöse Therapien verschiedener Erkrankungen sowohl zur Verbesserung des therapeutischen Effekts als auch zur Verringerung von Nebenwirkungen und auch zur Verbesserung der Compliance optimiert werden. Indikationen für TDM sind ein ungenügendes Ansprechen auf ein Arzneimittel oder ausgeprägte Nebenwirkungen trotz klinisch üblicher Dosis, die Kombination von Medikamenten mit Interaktionspotential, die Behandlung von Risikopatienten (z.B. immunsupprimierte Patienten, Intensiv-Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit langfristiger Therapiebedürftigkeit, Patienten mit Begleiterkrankungen oder genetischen Besonderheiten) sowie der Verdacht auf Non-Compliance des Patienten. Ziel des Projekts ist es, durch kontinuierliche Auswertung von eigenen Mess- und Literaturdaten die Reliabilität therapeutischer und toxischer Bereiche von Arzneistoffblutspiegeln bezüglich ihrer Aussagekraft zu Therapieeffekten und Nebenwirkungen zu evaluieren und zu optimieren.

## **5. Veröffentlichungen**

### ***Begutachtete Zeitschriftenaufsätze***

#### **Bode-Böger, Stefanie M.**

Optimierung der Antiinfektivtherapie mittels therapeutischen Drug-Monitorings  
In: Der Nephrologe. - Berlin: Springer, Bd. 9.2014, 6, S. 457-464;

#### **Krajewski, Jochen; Bode-Böger, Stefanie M.; Tröger, Uwe; Martens-Lobenhoffer, Jens; Mulrooney, Thomas; Mittelstädt, Hagen; Russlies, Martin; Kirchner, Rainer; Knobloch, Johannes K.-M.**

Successful treatment of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis using a colistin- and tobramycin-impregnated PMMA spacer

In: International journal of antimicrobial agents. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 44.2014, 4, S. 363-366; [Imp.fact.: 4,259]

#### **Lukasz, Alexander; Hoffmeister, Bodo; Graf, Barbara; Wölk, Benno; Noeckler, Karsten; Bode-Böger, Stefanie M.; Hadem, Johannes; Pischke, Sven; Kielstein, Jan T.**

Association of angiotensin-converting enzyme-2 and dimethylarginines with complicated course in patients with leptospirosis

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 9.2014, 1, Art.-Nr. e87490, insges. 5 S.; [Imp.fact.: 3,730]

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

Mass spectrometric quantification of L-arginine and its pathway related substances in biofluids: the road to maturity

In: Journal of chromatography. - New York, NY [u.a.]: Science Direct/Journal of chromatography / B, 2013; [Imp.fact.: 2,487]

#### **Martens-Lobenhoffer, Jens; Rodionov, Roman N.; Bode-Böger, Stefanie M.**

Determination of asymmetric N[alpha]-acetyldimethylarginine in humans - A phase II metabolite of asymmetric dimethylarginine

In: Analytical biochemistry. - San Diego, Calif: Elsevier, Bd. 452.2014, S. 25-30; [Imp.fact.: 2,582]

#### **Rodionov, Roman N.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Brillhoff, Silke; Hohenstein, Bernd; Jarzebska, Natalia; Jabs, Normund;**

**Kittel, Anja; Maas, Renke; Weiss, Norbert; Bode-Böger, Stefanie M.**

Role of alanine:glyoxylate aminotransferase 2 in metabolism of asymmetric dimethylarginine in the settings of asymmetric dimethylarginine overload and bilateral nephrectomy

In: Nephrology, dialysis, transplantation. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 29.2014, insges. 8 S.;

[Imp.fact.: 3,371]

**Schepers, Eva; Speer, Timo; Bode-Böger, Stefanie M.; Fliser, Danilo; Kielstein, Jan T.**

Dimethylarginines ADMA and SDMA - The real water-soluble small toxins?

In: Seminars in nephrology. - Philadelphia, Pa. : Elsevier Saunders, Bd. 34.2014, 2, S. 97-105;

[Imp.fact.: 2,828]

**Strunk, Ann-Kathrin; Schmidt, Julius J.; Baroke, Eva; Bode-Böger, Stefanie M.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Welte, Tobias; Kielstein, Jan T.**

Single- and multiple-dose pharmacokinetics and total removal of colistin in a patient with acute kidney injury undergoing extended daily dialysis

In: The journal of antimicrobial chemotherapy. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 69.2014, insges. 2 S.;

[Imp.fact.: 5,338]

**Buchbeiträge**

**Scalera, Fotunato; Bode-Böger, Stefanie M.**

Asymmetric dimethylarginine accelerates cellular senescence

In: Hayat, M.A.: Tumor Dormancy, Quiescence, and Senescence, Volume 2. - Dordrecht: Springer Netherlands, S. 3-16, 2014;

**Dissertationen**

**Rupprecht, Victoria; Schmeißer, Alexander [Gutachter]**

Entwicklung eines chromatografischen Analyseverfahrens für die Echinocandine Micafungin und Anidulafungin in Humanplasma und Aspekte des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) der Echinocandine bei Patienten einer internistischen Intensivstation. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2014; VII, 72 Bl.: III., graph. Darst.;