



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2017

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. HochschullehrerInnen

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

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

Projektbearbeitung: 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.

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

Projektbearbeitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Förderer: Haushalt; 01.03.2016 - 31.12.2018

Bestimmung von Meropenem in Humanplasma mittels Flüssigchromatographie - Tandem Massenspektrometrie

Meropenem ist ein zur Klasse der Carbapeneme gehörendes Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum und gutem Nutzen-zu-Risiko Verhältnis. Trotz des guten Sicherheitsprofils von Meropenem sind, insbesondere bei Intensivstationspatienten, Blutspiegelmessungen zur Therapieunterstützung (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) aufgrund der großen Variabilität der Pharmakokinetik dringend empfohlen. Zur Zeit werden Meropenem Blutspiegel im Labor des Instituts für Klinische Pharmakologie mittels eines validierten HPLC Verfahrens mit UV-Absorptionsdetektor durchgeführt. Diese unspezifische Detektion kann, aufgrund der Vielzahl der applizierten Medikamente bei Intensivstationspatienten, zu Analysenstörungen führen, die eine quantitative Aussage erschweren. Um diese Probleme zu überwinden, soll ein spezifisches Analysenverfahren entwickelt werden. Die Detektion soll dann mittels Tandem Massenspektrometrie (MS/MS) erfolgen, die eine substantiell höhere Selektivität kennzeichnet. Des Weiteren soll durch Anwendung des HILIC Trennprinzips die chromatographische Trennung beschleunigt, die Probenaufbereitung vereinfacht und durch Benutzung eines isotoopenmarkierten internen Standards die Präzision und Richtigkeit weiter verbessert werden.

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

Förderer: Industrie; 01.05.2015 - 31.12.2017

Bestimmung von Posaconazol im Rahmen der Therapieoptimierung bei Intensivstationspatienten

Posaconazol ist ein neueres Antimykotikum aus der Familie der Triazole. Es wird zur Behandlung von schweren systemischen Pilzinfektionen und zur Infektionsprophylaxe bei immunsupprimierten Patienten eingesetzt. Eine individuelle Dosisanpassung mit dem Ziel optimaler Wirkspiegel durch Blutspiegelbestimmung (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) ist gerade bei schwerkranken Patienten mit Begleitmedikation anzustreben. Im Rahmen dieses Projekts soll deshalb eine Messmethode zur Bestimmung von Posaconazol in Blutplasma entwickelt werden. Im Fokus stehen dabei eine einfache und schnelle Probenaufbereitung und die Quantifizierung mittels der robusten Techniken der HPLC-UV oder HPLC-Fluoreszenz Analytik. Des Weiteren wird zur Effizienzsteigerung die gleichzeitige Bestimmung der verwandten Triazol-Antimykotika Voriconazol und Itraconazol zusammen mit dessen Metaboliten 9-Hydroxy-Itraconazol angestrebt. Das Verfahren wird entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBäk) validiert und anschließend qualitätsgesichert in den Laborbetrieb eingeführt.

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

Projektbearbeitung: Martens-Lobenhoffer, Dr. Jens

Kooperationen: Dr. I. Emrich, Prof. Dr. G. Heine, Innere Medizin IV, Nephrologie und Hypertension, Universitätsklinikum Saarland

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2017 - 31.12.2018

Endogene Methylarginine und ihre acetylierten Metabolite als prognostische Marker in nicht dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (nicht-dialysepflichtig) haben ein hohes Risiko von renalen und kardiovaskulären Ereignissen. Endogene Methylarginine - asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) und/oder symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) - könnten pathophysiologisch zu diesem hohen renalen und kardiovaskulären Risiko beitragen. Bislang konzentrierte sich die epidemiologische Forschung auf dialysepflichtige Patienten mit durchaus widersprüchlichen Ergebnissen. Über die Bedeutung der Metabolite von ADMA und SDMA - acetyliertes ADMA (Ac-ADMA) und acetyliertes SDMA (ac-SDMA) - ist bislang nichts bekannt, obwohl diese auch bei Niereninsuffizienz kumulieren könnten. Deshalb werden die Plasmaspiegel von ADMA, SDMA sowie der acetylierten Metabolite mittels LC-MS-MS in Patienten mit Niereninsuffizienz Grad 2 bis 4 aus der CARE FOR HOME Studie untersucht.

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

Projektbearbeitung: Dr. Fortunato Scalera

Förderer: Haushalt; 01.01.2017 - 31.12.2018

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 Literatordaten die Reliabilität therapeutischer und toxischer Bereiche von Arzneistoffblutspiegeln bezüglich ihrer Aussagekraft zu Therapieeffekten und Nebenwirkungen zu evaluieren und zu optimieren.

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

Förderer: Haushalt; 01.05.2015 - 30.12.2019

Homoarginin als kardiovaskulärer Risikofaktor

Homoarginin (HA) ist eine nicht essentielle kationische Aminosäure, die aus Lysin gebildet wird und ähnliche Eigenschaften wie Arginin zeigt, z.B. kann HA ein alternatives Substrat der NO-Synthase sein.

HA konnte mittlerweile in epidemiologischen Untersuchungen als neuer Biomarker für kardiovaskuläres und cerebrovaskuläres Outcome identifiziert werden. Neueren Erkenntnissen zufolge wird HA durch das Enzym L-Arginin:Glycin Amidinotransferase (AGAT) gebildet. Die länger bekannte Funktion der AGAT ist die Synthese von Guanidinacetat, ein Intermediärprodukt der Kreatin-Synthese. AGAT transportiert die Guanidinogruppe des Arginins nicht nur zu Glycin, sondern auch zu L-Lysin und führt damit zur Bildung von HA.

Erhöhte HA-Konzentrationen im Blut sind offenbar mit einer kardioprotektiven Wirkung verbunden, möglicherweise über eine Hemmung der Arginase durch HA und dadurch konsekutiv eine Steigerung der NO-Synthase.

Das Ziel dieses Projekts ist die Integrierung des Parameters HA in ein bereits etabliertes Messverfahren der strukturähnlichen Substanzen Arginin, asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) und symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) mit LC-MS/MS. Mittels dieses erweiterten Messverfahrens soll in tierexperimentellen und klinischen Proben der Einfluss von HA auf kardiovaskuläre Erkrankungen in Zusammenhang mit den anderen Parametern untersucht werden.

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

Projektbearbeitung: Martens-Lobenhoffer, Dr. Jens

Kooperationen: PD Dr. med. R. Rodionov, Gefäßmedizin, Universitätsklinikum Dresden

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2017 - 31.12.2019

Metabolismus von Homoarginin: Bestimmung von 6-Guanidino-2-oxo-capronsäure (GOCA)

Homoarginin ist eine nicht proteinbildende, aber endogen vorkommende Aminosäure im Menschen. Sie ist ein Strukturanalogon der halbessentiellen Aminosäure Arginin, wobei sie sich in einer zusätzlichen Methylengruppe in der Kohlenstoffhauptkette des Moleküls von Arginin unterscheidet. Homoarginin könnte ein unabhängiger Risikoprädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sein, wobei niedrige Blutspiegel mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist zur Zeit noch nicht klar identifiziert. Während die biologische Synthese von Homoarginin hauptsächlich über das Enzyms AGAT verläuft, ist über den Abbau und die Ausscheidung von Homoarginin nur wenig bekannt. Homoarginin ist ein Substrat des Enzyms AGXT-2, wobei der Metabolit 6-Guanidino-2-oxo-capronsäure (GOCA) gebildet wird. Um diesen Abbauweg charakterisieren zu können, wird im Institut für Klinische Pharmakologie ein Messverfahren zur Bestimmung von GOCA in Blutplasma entwickelt. Wegen der zu erwartenden niedrigen Konzentrationen wird das besonders selektive und sensitive LC-MS/MS Verfahren benutzt. Zur Entwicklung und Kalibrierung des Verfahrens muss authentisches GOCA chemisch synthetisiert werden. Ebenso wird

isotopenmarkiertes GOCA als interner Standard synthetisiert. Das Verfahren soll gegebenenfalls auf andere Matrices als Blutplasma (z.B. Gewebe oder Zellkulturen) und auf andere Spezies erweitert werden.

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

Förderer: Fördergeber - Sonstige; 01.01.2017 - 31.12.2018

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 isotopenmarkierter 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.

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

Projektbearbeitung: Martens-Lobenhoffer, Dr. Jens

Förderer: Fördergeber - Sonstige; 01.01.2017 - 01.06.2018

Stabilität von Colistin in mikrobiologischen Nährmedien

Colistin ist ein Lipopeptidantibiotikum das gegen multiresistente Gram-negative Bakterien wirksam ist. Es besteht aus den zwei Hauptkomponenten Colistin A (Polymyxin E1) und Colistin B (Polymyxin E2), die zusammen mehr als 85% der wirksamen Komponenten ausmachen. Ein Problem der Colistintherapie ist, dass verschiedene mikrobiologische Methoden zur Bestimmung der Sensitivität der Keime gegenüber Colistin unterschiedliche Ergebnisse liefern und so eine effektive Therapie erschweren. Um auszuschließen, dass sich Colistin A und B in den verschiedenen mikrobiologischen Nährmedien während des Untersuchungszeitraums zersetzen und damit das Ergebnis verfälschen, soll eine Messmethode mittels HPLC mit UV-Detektion zur Konzentrationsbestimmung von Colistin in diesen Nährmedien entwickelt werden.

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

Projektbearbeitung: Stud. Max Rost, Dr. Uwe Tröger

Kooperationen: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Dr. Jaqueline Färber, Prof. Dr. Gernot Geginat; Klinik für Urologie und Kinderurologie, Prof Dr. Martin Schostak, Ärzte der Klinik

Förderer: Haushalt; 01.10.2015 - 31.12.2017

Strategie zur qualitätssichernden Optimierung des Antiinfekvaeinsatzes auf einer urologischen Station - Effekte einer wöchentlichen interdisziplinären Antibiotic-Stewardship-(ABS)-Visite

Eines der größten Probleme im Gesundheitswesen in der heutigen Zeit ist das immer häufigere Auftreten von Bakterien, die Resistenzen gegen eine ganze Bandbreite von Antibiotika besitzen. Die von diesen sogenannten multiresistenten Erregern hervorgerufenen Infektionen können zu erhöhter Mortalität oder einem längeren Klinikaufenthalt führen. Bereits seit längerem ist bekannt, dass ein ungerechtfertigter oder fehlerhafter Antibiotika-Einsatz zur Entwicklung neuer Resistenzen bei Bakterien führen kann. Vor allem in Krankenhäusern ist ein adäquater Antibiotika-Einsatz sehr wichtig, da die Patienten häufig unter schweren Grunderkrankungen leiden und ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht. In der nächsten Zeit ist nicht mit der Zulassung von völlig neuen Antibiotikaklassen zu rechnen, welche gegen multiresistente Problemkeime, wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa* oder *Enterobacteriaceae*, wirksam sind, zu rechnen. Aus diesem Problemfeld heraus sind seit einigen Jahren spezielle Programme zur Optimierung der Verschreibungspraxis von Antibiotika im Krankenhausumfeld entwickelt worden. Diese sogenannten "Antibiotic Stewardship (ABS)"-Programme versuchen, durch den Einsatz eines interdisziplinären Teams die Antibiotikagabe an die gegebenen Bedingungen anzupassen und zu verbessern.

Ziel des Projektes ist es, den Effekt einer wöchentlichen interdisziplinären Antibiotic Stewardship- (ABS)-Visite von

einem Team aus Klinischen Pharmakologen, Medizinischen Mikrobiologen sowie urologischen Ärzten entsprechend §23 der Novelle des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) auf die Verordnung von Antibiotika in Bezug auf Dosierungs-, Resistenz- und Kosteneffekte auf einer urologischen Erwachsenenstation zu erfassen. Die Daten sollen dahingehend ausgewertet werden, inwiefern mittels einer ABS Visite die Antiinfektivtherapie optimiert werden kann.

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
Projektbearbeitung: Martens-Lobenhoffer, Dr. Jens; Monastyrski, cand. med. Daniel
Förderer: Haushalt; 01.01.2017 - 31.12.2018

TDM von Meropenem mittels dried blood spots (DBS)

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Meropenem auf Intensivstationen ist wünschenswert um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen und Über- oder Unterdosierungen und somit Resistenzentwicklung zu vermeiden. Problematisch ist für Kliniken ohne entsprechendes Laborequipment die chemische Instabilität von Meropenem, die ein Versenden der Patientenproben auf Trockeneis notwendig macht. Messungen in dried blot spots haben den Vorteil leichter Probengewinnung und Versendung bei Raumtemperatur. Unser Ziel war es deshalb den praktikablen Einsatz von DBS für die Messanalytik von Meropenem zu untersuchen.

Es wird ein LC-MS/MS Messverfahren für Meropenem in DBS entwickelt und validiert. Besonderes Augenmerk soll auf den Stabilitätsmessungen liegen. Im Rahmen der Studie werden weiterhin DBS von kritisch kranken Patienten einer Intensivstation zusätzlich zur routinemäßigen Bestimmung von Meropenem aus Plasma untersucht.

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
Projektbearbeitung: Martens-Lobenhoffer, Dr. Jens
Förderer: Fördergeber - Sonstige; 01.01.2017 - 31.12.2017

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Ceftolozan

Ceftolozan ist ein neueres Antibiotikum aus der Klasse der Cephalosporine. Es wird in Deutschland als Kombinationspräparat zusammen mit dem β -Lactamaseinhibitor Tazobactam unter dem Namen Zerbaxa® für die parenterale Anwendung vertrieben. Es ist zur Zeit zugelassen für die Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierter Harnwegsinfektionen. Ceftolozan wirkt bakterizid über eine Hemmung der Zellwandsynthese und ist wirksam gegen verschieden Gram-negative wie Gram-positive Keime. Die empfohlene Dosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) ist 1g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam alle 8 h als einstündige intravenöse Infusion. Eine Dosisanpassung ist bei mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten notwendig. Daher ist Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) zur Erhöhung der Therapiesicherheit- und Effizienz empfehlenswert. Im Institut für Klinische Pharmakologie wird ein Messverfahren zur Bestimmung von Ceftolozan in Patientenplasma mittels HPLC-UV entwickelt und validiert. Auf die simultane Bestimmung von Tazobactam wird verzichtet, da es aufgrund seiner vernachlässigbaren antimikrobiellen Aktivität keinen direkten Einfluss auf den therapeutischen Erfolg hat. Nach Abschluss der Validierung steht das Verfahren zur routinemäßigen Messung in Patientenproben zur Verfügung.

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
Projektbearbeitung: Martens-Lobenhoffer, Dr. Jens
Förderer: Fördergeber - Sonstige; 01.11.2017 - 31.12.2018

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Isavuconazol

Isavuconazol ist ein neueres Antimykotikum aus der Gruppe der Triazol-Antimykotika. Es ist zur Behandlung von systemischen Pilzinfektionen, insbesondere invasiver Aspergillose und Mukormykose, bei Erwachsenen zugelassen. Ein allgemein gültiger therapeutischer Bereich ist zur Zeit nicht angegeben, stattdessen sollte die Therapie anhand der Suszeptibilität der Pathogene gegenüber Isavuconazol individuell angepasst werden. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist daher zur Erhöhung der Therapiesicherheit- und Effizienz zu empfehlen. Deshalb wird im Institut für Klinische Pharmakologie ein Messverfahren für Isavuconazol mittels HPLC und Fluoreszenzdetektion entwickelt und validiert. Nach erfolgreichem Abschluss der Validierung wird die Methode zur routinemäßigen Messung des Parameters in Patientenproben freigegeben.

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

Projektbearbeitung: Martens-Lobenhoffer, Dr. Jens

Förderer: Fördergeber - Sonstige; 01.12.2013 - 31.12.2018

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.

Projektleitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Projektbearbeitung: Dr. J. Martens-Lobenhoffer

Förderer: Fördergeber - Sonstige; 01.12.2017 - 31.12.2018

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 isotope-markiertem ADMA erfolgen. Zur Bestimmung der Konzentrationen von isotope-markiertem 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 Gewebemogenisierung.

Projektleitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Projektbearbeitung: Martens-Lobenhoffer, Dr. Jens

Förderer: Fördergeber - Sonstige; 01.02.2014 - 31.12.2018

Quantifizierung von asymmetrischem und symmetrischem 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 *N* alpha-acetyldimethylarginin (Ac-ADMA) gebildet wird. Auf ähnliche Weise wird auch aus dem zu ADMA strukturisomeren symmetrischem Dimethylarginin (SDMA) entsprechend symmetrisches *N*alpha-acetyldimethylarginine (Ac-SDMA) gebildet. Im Rahmen dieses Projekts soll ein Messverfahren entwickelt werden, mit dem in verschiedenen biologischen Matrices (Blutplasma, Urin, Zellkulturen) die Konzentration von Ac-ADMA und Ac-SDMA bestimmt werden kann. Durch die zu erwartenden niedrigen Konzentrationen und die Ähnlichkeit der Zielmoleküle 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.

Projektleitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Projektbearbeitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Kooperationen: Prof. Dr. Bernd Clement, Pharmazeutisches Institut, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Förderer: Fördergeber - Sonstige; 01.11.2015 - 31.10.2018

Simultane Bestimmung beider Strukturisomeren des Monomethylarginins in Humanplasma

Erhöhte Plasma-Spiegel von asymmetrischem NG,NG-Dimethylarginin (ADMA) können durch Hemmung des Enzyms Stickoxidsynthase (NOS) im Organismus zu erniedrigten Stickoxid (NO) Konzentrationen und in der Folge zu verschiedensten kardiovaskulären Erkrankungen führen. Wenig untersucht ist allerdings die Bedeutung des Vorläufermoleküls von ADMA, NG-Monomethylarginin (LNMMMA). Diese Substanz teilt mit ADMA sowohl die Hemmung der NOS als auch die biologischen Abbau- und Eliminationswege. Typische Konzentrationsbereiche von LNMMMA sind jedoch wenig untersucht und werden von verschiedenen Arbeitsgruppen mit sehr unterschiedlichen Werten angegeben. Dieses divergente Bild lässt sich möglicherweise auf die Anwesenheit eines Strukturisomeren des LNMMMA, dem Ndelta-Monomethylarginin (D-MMA), in biologischen Proben zurückführen, das trotz Einsatz der hochselektiven LC-MS/MS Technologie eine präzise Analytik erschweren kann. D-MMA konnte bisher nur in Hefezellen nachgewiesen werden. Ziel dieses Projekts ist nun der eindeutige Nachweis der Anwesenheit von D-MMA neben LNMMMA in humanem Blutplasma und die Entwicklung eines validierten Quantifizierungsverfahrens für die simultane Bestimmung dieser beiden Substanzen. Aufgrund der extremen Selektivitätsanforderung an den Detektor soll dabei die MS3-Technologie zum Einsatz kommen. Mithilfe des entwickelten Messverfahrens soll anschließend die Bedeutung beider Monomethylarginine in Patientengruppen mit unterschiedlichen Krankheitsbildern charakterisiert werden.

Projektleitung: Dr. Uwe Tröger

Projektbearbeitung: Dr. Uwe Tröger

Förderer: Haushalt; 01.05.2015 - 30.04.2018

Anwendung von klinisch-pharmakologischen Methoden des Dosis- und Therapiemanagements als Bestandteil von infektiologischen standardisierten Verfahrensanweisungen (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 Einsatzes 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 Erweiterung der interdisziplinären Zusammenarbeit um klinisch-pharmakologische Expertise und Methoden (Verfahren der Dosiskalkulation, TDM, Visiten) die Qualität der Behandlungsroutinen in Richtung eines prospektiven Therapiemanagements und einer individualisierten Therapiesteuerung verbessern kann.

Projektleitung: Dr. Uwe Tröger

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

Förderer: Haushalt; 01.05.2014 - 31.12.2017

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.

5. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Emrich, Insa Elena; Zawada, Adam M.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Fliser, Danilo; Wagenpfeil, Stefan; Heine, Gunnar Henrik; Bode-Böger, Stefanie M.

Symmetric dimethylarginine (SDMA) outperforms asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other methylarginines as predictor of renal and cardiovascular outcome in non-dialysis chronic kidney disease

In: Clinical research in cardiology - Berlin: Springer, Bd. 106.2017, insges. 13 S.

[Imp.fact.: 4,760]

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

Quantification of meropenem in human plasma by HILIC - tandem mass spectrometry

In: Journal of chromatography / B - New York, NY [u.a.]: Science Direct, Bd. 1046.2017, S. 13-17

[Imp.fact.: 2,603]

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

Separation of the structural isomers of monomethylarginine in human plasma by 2-D-HPLC and MSMS detection

In: Chromatographia: an international journal for rapid communication in chromatography and related techniques - Wiesbaden: Vieweg, Bd. 80.2017, 1, S. 45-51

[Imp.fact.: 1,402]

Rodionov, Roman N.; Heinrich, Annett; Brilloff, Silke; Jarzebska, Natalia; Martens-Lobenhoffer, Jens; Bode-Böger, Stefanie M.; Todorov, Vladimir T.; Hugo, Christian; Weiss, Norbert; Hohenstein, Bernd

ADMA reduction does not protect mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus from development of diabetic nephropathy

In: Atherosclerosis / Supplements - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 30.2017, S. 319-325

[Imp.fact.: 2,852]

Abstracts

Emrich, Insa Elena; Zawada, Adam M.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Fliser, Danilo; Heine, Gunnar Henrik; Bode-Böger, Stefanie M.

Acetyliertes ADMA und acetyliertes SDMA als kardiovaskuläre Prognosefaktoren bei chronisch nierenkranken Patienten?

In: Internist - Berlin: Springer Medizin, Bd. 58.2017, Suppl. 1, PS21, S. S14

[Imp.fact.: 4,406]

Emrich, Insa Elena; Zawada, Adam; Martens-Lobenhoffer, Jens; Fliser, Danilo; Heine, Gunnar Henrik; Bode-Böger, Stefanie

Are acetylated dimethylarginines independent cardiovascular risk factors in CKD patients?

In: Nephrology, dialysis, transplantation - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 32.2017, Suppl. 3, SP317, S. iii214

[Imp.fact.: 4,470]

Kopaliani, Irakli; Jarzebska, Natalia; Brilloff, Silke; Kolouschek, Anne; Martens-Lobenhoffer, Jens; Bornstein, Stefan R.; Bode-Böger, Stefanie M.; Weiss, Norbert; Deussen, Andreas; Rodionov, Roman N.

Ddah1 protects from angiotensin II-induced development of hypertension and vascular remodeling

In: Circulation: an official journal of the American Heart Association - Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins, Bd. 136.2017, Suppl. 1, Abstract 20890, insges. 1 S.

[Imp.fact.: 19,309]

Rodionov, Roman N.; Brilloff, Silke; Jarzebska, Natalia; Kolouschek, Anne; Martens-Lobenhoffer, Jens; Bode-Böger, Stefanie M.; Weiss, Norbert; Deussen, Andreas; Kopaliani, Irakli

Transgenic overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 protects from angiotensin II-induced cardiac

hypertrophy

In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology: journal of the American Heart Association - Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins, Bd. 37.2017, Suppl. 1, Abstract 382, insges. 1 S.
[Imp.fact.: 6,607]

Rodionov, Roman N.; Burdin, Dmitri; Brilloff, Silke; Todorov, Vladimir; Jarzebska, Natalia; Martens-Lobenhoffer, Jens; Hofmann, Anja; Morawietz, Henning; Hilgers, Karl; ordaši , Nada; Jacobi, Johannes; Maas, Renke; Chen, Yingjie; Bode-Böger, Stefanie M.; Hugo, Christian; Hohenstein, Bernd; Weiss, Norbert

Transgenic overexpression of alanine-glyoxylate aminotransferase 2 in mice lowers asymmetric dimethylarginine and improves vasomotor function

In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology: journal of the American Heart Association - Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins, Bd. 37.2017, Suppl. 1, Abstract 185, insges. 1 S.
[Imp.fact.: 6,607]