



OTTO VON GUERICKE  
UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG

**MED**

MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2018

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. 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 isotope markierten internen Standards die Präzision und Richtigkeit weiter verbessert werden.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger  
**Projektbearbeitung:** Dr. Fortunato Scalera  
**Förderer:** Haushalt - 01.01.2017 - 31.12.2019

### **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.

---

**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-Synthese.

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:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Förderer:** Sonstige - 01.11.2017 - 31.12.2019

### **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:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Förderer:** Sonstige - 01.06.2018 - 31.12.2019

### **Eignung von Dried Blood Spots (DBS) für das Therapeutische Drug Monitoring von Ceftolozan**

Ceftolozan ist ein neueres Antibiotikum aus der Klasse der Cephalosporine. Es wird in Deutschland als Kombinationspräparat zusammen mit dem  $\beta$ -Lactamaseinhibitor Tazobactam unter dem Namen Zerbaxa<sup>®</sup> für die parenterale Anwendung vertrieben. Es ist zur Zeit zugelassen für die Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierter Harnwegsinfektionen. Daten zur Dosierung bei Patienten mit schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz, wie sie auf Intensivstationen häufig vorliegen, fehlen. Deshalb soll eine spezifische Messmethode mittels LC-MS-MS zur quantitativen Bestimmung von Ceftolozan etabliert und validiert werden, nämlich die quantitative Bestimmung von Ceftolozan in Dried Blood Spots aus Vollblut. Für den Blood-Spot-Test sind lediglich 15  $\mu$ l Blut ausreichend, welche auf spezielle Karten aufgebracht werden. Im Gegensatz zu den derzeit gebräuchlichsten therapeutischen Medikamenten-Monitorings mittels HPLC ist beim Blood-Spot-Test weder ein Zentrifugeneinsatz noch eine Kühlung nötig, so dass der bislang recht kostenträchtige Versand entfallen könnte.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger  
**Projektbearbeitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**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 Enzym 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  
**Projektbearbeitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Förderer:** 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:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**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. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Kooperationen:** Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Dr. G. M. Grosse, PD Dr. H. Worthmann  
**Förderer:** Sonstige - 01.01.2018 - 31.12.2019

### **Dimethylarginin und Arginin als Marker der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit embolischem Schlaganfall**

Bei ca. 25 % aller ischämischen Schlaganfälle bleibt trotz intensiver Diagnostik die Ätiologie unerklärt. 2014 wurde der Begriff des embolischen Schlaganfalls unklarer Genese (ESUS) eingeführt. Ein Teil dieses ESUS beruht auf einem verborgenen paroxysmalen Vorhofflimmern. Vorherige Arbeiten zeigten, dass Marker der endothelialen Dysfunktion mit VHF assoziiert sein können. Ziel der Untersuchungen ist es, Dimethylarginin und Arginin als biochemische Marker der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit ESUS, solchen mit nachweislich VHF-assoziiertem Schlaganfall sowie solchen mit mikro-/ makroangiopathisch bedingtem Schlaganfall zu vergleichen.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger  
**Projektbearbeitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Förderer:** Sonstige - 01.12.2013 - 31.12.2019

### **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:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger  
**Projektbearbeitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer, cand. med. Daniel Monastyrski  
**Förderer:** Haushalt - 01.01.2017 - 31.12.2019

### **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  
**Förderer:** Sonstige - 01.01.2017 - 31.12.2019

### **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 isotope markierter 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:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Kooperationen:** Prof. Dr. Bernd Clement, Pharmazeutisches Institut, Christian-Albrechts-Universität, Kiel  
**Förderer:** Sonstige - 01.11.2015 - 31.10.2018

### **Simultane Bestimmung beider Strukturisomeren des Monomethylarginins in Humanplasma**

Erhöhte Plasma-Spiegel von asymmetrischem  $N^G$ ,  $N^G$ -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,  $N^G$ -Monomethylarginin (LNMMA). Diese Substanz teilt mit ADMA sowohl die Hemmung der NOS als auch die biologischen Abbau- und Eliminationswege. Typische Konzentrationsbereiche von LNMMA 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 LNMMA, dem  $N^{\text{delta}}$ -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 LNMMA 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 MS<sup>3</sup>-Technologie zum Einsatz kommen. Mithilfe des entwickelten Messverfahrens soll anschließend die Bedeutung beider Monomethylarginine in Patientengruppen mit unterschiedlichen Krankheitsbildern charakterisiert werden.

---

**Projektleitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Förderer:** Sonstige - 01.02.2014 - 31.12.2019

### **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 Abbauewege 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 Nalpha-acetyldimethylarginin (Ac-ADMA) gebildet wird. Auf ähnliche Weise wird auch aus dem zu ADMA strukturisomeren symmetrischem Dimethylarginin (SDMA) entsprechend symmetrisches Nalpha-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. J. Martens-Lobenhofer  
**Förderer:** Sonstige - 01.12.2017 - 31.12.2019

### **Aktivitätsbestimmung des Enzyms AGXT2**

Erhöhte Konzentrationen von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) sind mit erhöhtem Risiko für diverse kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Ein signifikanter Abbaueweg 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 isopenmarkiertem ADMA erfolgen. Zur Bestimmung der Konzentrationen von isopenmarkiertem 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.

---

**Projektleitung:** 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](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 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.

## 5 Veröffentlichungen

### *Begutachtete Zeitschriftenaufsätze*

**Emrich, Insa Elena; Zawada, Adam; 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

Clinical research in cardiology - Berlin: Springer, Bd. 107.2018, 3, S. 201-213;

[Imp.fact.: 4.455]

**Erdbrügger, Uta; Kielstein, Jan T.; Westman, Kerstin; Ma, Jennie Z.; Xin, Wenjun; Bode-Böger, Stephanie M.; Segelmark, Mrten; Rasmussen, Niels; Groot, Kirsten**

Higher levels of SDMA and not ADMA are associated with poorer survival of trial patients with systemic ANCA-associated vasculitis

European Journal of Rheumatology: EJR - stanbul . AVES, Bd. 5.2018, 3, S. 153-159;

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

L-Homoarginine and its AGXT2-metabolite GOCA in chronic kidney disease as markers for clinical status and prognosis

Amino acids - Wien [u.a.]: Springer, Bd. 50.2018, 10, S. 1347-1365;

[Imp.fact.: 2.906]

**Mertens, Anke; Barche, Doreen; Scheinflug, Laszlo; Scholz, Friedrich Gunther; Vielhaber, Stefan; Scherlach, Cordula; Tröger, Uwe; Geginat, Gernot; Färber, Jacqueline; Arens, Christoph**

Rhinocerebrale Mucormykose

Laryngo-Rhino-Otologie - Stuttgart [u.a.]: Thieme, Bd. 97.2018, 8, S. 550-554;

[Imp.fact.: 0.922]

**Schuppner, Ramona; Dirks, Meike; Große, Gerrit Maximilian; Böckmann, Matthias; Götz, Friedrich; Pasedag, Thomas; Bode-Böger, Stefanie M.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Budde, Ulrich; Lanfermann, Heinrich; Lichtinghagen, Ralf; Weißenborn, Karin; Worthmann, Hans**

ADAMTS-13 activity predicts outcome in acute ischaemic stroke patients undergoing endovascular treatment

Thrombosis and haemostasis: journal of the International Society on Thrombosis and Haemostasis - Stuttgart: Thieme, Bd. 118.2018, 4, S. 758-767;

[Imp.fact.: 4.952]

### *Abstracts*

**Hinderhofer, Matthias; Martens-Lobenhoffer, Jens; Tröger, Uwe; Bode-Böger, Stefanie**

Quantifizierung von Cefotolozan aus Dried Blood Spots (DBS) mittels LC-MS/MS

DIVI18: Qualität und Patientensicherheit : 18. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin : 05.-07.12.2018, CCL-Congress Center Leipzig : Abstractbuch, 2018, EP/03/01, Seite 32;

**Tanev, Ivan; Tilsen, J.; Tröger, Uwe; Bode-Böger, Stefanie; Schmeißer, Alexander; Braun-Dullaeus, Rüdiger C.**

Einfluss des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) zur Steuerung der Voriconazol-Therapie bei Intensivpatienten mit septischem Schock

DIVI18: Qualität und Patientensicherheit : 18. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin : 05.-07.12.2018, CCL-Congress Center Leipzig : Abstractbuch, 2018, EP/03/02, Seite 33;

***Dissertationen***

**Rost, Maximilian Johannes; Steinbach, Frank [GutachterIn]; Maas, Renke [GutachterIn]**

Effekte wöchentlicher interdisziplinärer routinemäßig durchgeführter Antibiotic-Stewardship-(ABS)-Visiten auf den Antiinfektiva-Einsatz auf einer urologischen Normalstation

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2018, 4 ungezählte Blätter, III, 75 Blätter, Diagramme