



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2020

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/INNEN

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:** Sonstige - 01.12.2013 - 31.12.2021

### **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  
**Förderer:** Haushalt - 01.05.2015 - 30.12.2021

### **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  
**Förderer:** Sonstige - 01.01.2017 - 31.12.2021

### **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:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger  
**Projektbearbeitung:** Dr. Fortunato Scalera  
**Förderer:** Haushalt - 01.01.2017 - 31.12.2021

### **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  
**Projektbearbeitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Kooperationen:** PD Dr. med. R. Rodionov, Gefäßmedizin, Universitätsklinikum Dresden  
**Förderer:** Land (Sachsen-Anhalt) - 01.01.2017 - 31.12.2021

### **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 isotope markiertes 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  
**Kooperationen:** Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Dr. G. M. Grosse, PD Dr. H. Worthmann  
**Förderer:** Sonstige - 01.01.2018 - 31.12.2020

### **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 - 01.06.2018 - 31.12.2020

### **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  
**Förderer:** Sonstige - 01.06.2019 - 31.12.2021

### **Bisphenol A in Blutplasma**

Die Chemikalie Bisphenol A dient als Ausgangsstoff für die Synthese vieler polymerer Kunststoffe und ist darüber hinaus als Zusatzstoff in Weichmachern und als Beschichtung von Thermodruckerpapier von erheblicher wirtschaftlicher Bedeutung. Diese weitreichenden Anwendungen führen dazu, dass Bisphenol A in erheblichem Ausmaß in die Umwelt und, z.B. über die Nahrung, auch an Menschen abgegeben wird. Bisphenol A hat in Mensch und Tier hormonähnliche Wirkung und steht im Verdacht, zu Krankheiten wie Diabetes Mellitus, Adipositas, Störungen der Schilddrüsenfunktion und Infertilität beizutragen. Ziel dieses Projekts ist es, eine sensitive und selektive Messmethode für Bisphenol A in humanen Blutplasmaproben zu entwickeln. Dabei ist geplant, als Analysenmethodik Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie gekoppelt (LC-MS/MS) zur Anwendung zu bringen. Die gewonnenen Messwerte sollen mit anderen Risikofaktoren, z.B. für kardiovaskuläre Erkrankungen, korreliert werden, um das Gesundheitsrisiko von Bisphenol A besser abschätzen zu können.

**Projektleitung:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger  
**Projektbearbeitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Förderer:** Haushalt - 01.05.2020 - 31.12.2020

### **Bestimmung von Remdesivir und seinem aktiven Metaboliten GS-441524 im Blutplasma von COVID-19 Patienten**

Remdesivir (Veklury<sup>®</sup>, Gilead Sciences) wird zur Zeit in klinischen Studien auf seine Wirksamkeit gegen das Krankheitsbild COVID-19, ausgelöst durch den neuartigen Coronavirustyp SARS-CoV-2, untersucht [1]. Zur Unterstützung der Therapie derartig behandelter Patienten soll eine Messmethode zur Quantifizierung von Remdesivir und seinem aktiven Metaboliten GS-441524 entwickelt werden. Aufgrund der niedrigen zu erwartenden Konzentrationen im Blutplasma von Patienten wird eine Bestimmung mittels Flüssigchromatographie-tandem Massenspektrometrie (LC-MS/MS) angestrebt. Da Remdesivir als Prodrug angesehen werden kann und eine sehr kurze Halbwertszeit im Blutplasma aufweist (ca. 0,8h [2]), liegt das Hauptaugenmerk bei der Methodenentwicklung auf dem aktiven Metaboliten GS-441524. Nach Validierung der Methode soll diese routinemäßig für das therapeutische Drug Monitoring (TDM) bei behandelten Patienten zur Verfügung stehen.

1. Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of COVID-19. Drug Des Devel Ther 2020;14:321522.
2. Alvarez J-C, Moine P, Etting I, Annane D, Larabi IA. Quantification of plasma remdesivir and its metabolite GS-441524 using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. Application to a Covid-19 treated patient. Clin Chem Lab Med 2020;58:14618.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger  
**Projektbearbeitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Förderer:** Industrie - 01.06.2020 - 31.10.2020

### **Entwicklung einer Messmethode zur Durchführung von therapeutischem Drug Monitoring von Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta<sup>®</sup>)**

Ceftazidim steht in Kombination mit dem Beta-Lactamase-Inhibitor Avibactam als neues Cephalosporin-Antibiotikum zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen, komplizierter Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis und Behandlung nosokomialer und beatmungsassoziierter Pneumonien seit Februar 2017 dem deutschen Markt zur Verfügung. Diese Infektionen sind häufig und mit einem hohen Risiko einer schweren Sepsis behaftet, die nach wie vor eine Mortalität von 20 - 40% hat. Außerdem ist Zavicefta<sup>®</sup> auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.

Avibactam ist ein neuer Diazabicyclooctan non-b-lactam b-Lactamase-Inhibitor, der gegen Ambler class A und C, sowie einige class D b-Lactamasen aktiv ist (1).

Ceftazidim und Avibactam werden als fixe Kombination im Verhältnis von 4:1 in einer Standarddosis von 2,5 (2 g Ceftazidim und 0,5 g Avibactam) alle 8 Stunden intravenös über 2 Stunden infundiert. Die Elimination erfolgt überwiegend renal (1).

Antibiotische Substanzen können mit einer signifikanten Toxizität oder Arzneimittel-Interaktionen assoziiert sein, die zu Unter- oder Überdosierung und verschlechterten klinischen Outcome gerade bei Patienten auf der Intensivstation führen können.

Zur Unterstützung einer Therapie mit Ceftazidim-Avibactam (therapeutisches Drug Monitoring, TDM) soll eine Methode zur simultanen Bestimmung von Ceftazidim und Avibactam in Patientenplasma entwickelt werden. Um optimale Selektivität, Präzision und Richtigkeit des Messverfahrens zu erreichen, wird die Methodik der Flüssigchromatographie-tandem Massenspektrometrie (LC-MS/MS) in Verbindung mit isotonenmarkierten Analoga als interne Standards für beide Analyten herangezogen.

- (1) Ehrmann DE, Jahic H, Ross PL et al. 2013. Kinetics of avibactam inhibition against class A, C,

and D b-lactamases. J Biol Chem 288: 27960-27971

---

**Projektleitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Projektbearbeitung:** Dr. J. Martens-Lobenhofer  
**Förderer:** Sonstige - 01.12.2017 - 31.12.2021

### **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.

---

**Projektleitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Kooperationen:** Nadine Bernhardt, PhD, Neurobiologie psychiatrischer Störungen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
**Förderer:** Sonstige - 01.09.2019 - 31.12.2021

### **Rolle des ADMA/DDAH -Systems bei neuropsychiatrischen Störungen**

Stickoxid (NO) ist eine wichtige zelluläre Signalsubstanz. Sie wird in biologischen Systemen aus der Aminosäure Arginin durch die Enzymfamilie der Stickoxidsynthasen erzeugt, in Gehirngewebe im Wesentlichen durch die neuronale Stickoxidsynthase (nNOS). Im Gehirn ist NO an Prozessen des Lernens und des Gedächtnisses beteiligt. Die Bildung von NO wird u.a. durch die methylierten Arginine Monomethylarginin (LNMA) und asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) gesteuert, die die Aktivität von NOS kompetitiv hemmen. Die Konzentration von LNMA und ADMA wird durch das Enzym DDAH gesteuert. Ergebnisse zeigen, dass DDAH1 in Mäusen vermehrt im Striatum, Kortex, Thalamus und Hypothalamus exprimiert wird. Ziel dieses Projekts ist es, in diesen Hirngeweben die Konzentration von Arginin, ADMA und seinem Strukturanalogen symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) zu bestimmen, wobei SDMA kein Substrat für NOS und DDAH darstellt, aber mit ADMA um zelluläre Transportersysteme konkurriert. Die gewonnenen Daten sollen mit neuronalen Messungen korreliert werden, die an Mäusen mit veränderten DDAH-Enzymstatus (DDAH1-KO oder DDAH1-TG) gewonnen werden.

---

**Projektleitung:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer  
**Förderer:** Haushalt - 01.04.2020 - 31.12.2020

### **Bestimmung von Hydroxychloroquin im Blutplasma von COVID-19 Patienten**

Hydroxychloroquin (z.B. Quensyl<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis) wird zur Zeit in klinischen Studien auf seine Wirksamkeit gegen das Krankheitsbild COVID-19, ausgelöst durch den neuartigen Coronavirustyp SARS-CoV-2, untersucht [1]. Des weiteren kann die Substanz auch in individuellen Heilversuchen bei stationär behandelten COVID-19 Patienten angewendet werden [2]. Zur Unterstützung der Therapie derartig behandelter Patienten soll eine einfache und schnelle Analysenmethode zur Quantifizierung von Hydroxychloroquin in Blutplasma entwickelt werden. Aufgrund der nativen Fluoreszenz von Hydroxychloroquin bietet sich die Bestimmung mittels

HPLC-Fluoreszenzdetektion an. Die Methode soll nach der Validierung routinemäßig für das therapeutische Drug Monitoring (TDM) bei behandelten Patienten zur Verfügung stehen.

1. Meo SA, Klonoff DC, Akram J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020;24:453947.

2. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Presse/Corona/Hydroxychloroquin\\_Deutsch.pdf](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Presse/Corona/Hydroxychloroquin_Deutsch.pdf)

---

**Projektleitung:** Dr. Uwe Tröger

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

**Förderer:** Haushalt - 01.05.2014 - 31.12.2021

### **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

**Lodes, Uwe; Tröger, Uwe; Neuling, Florian; Jacob, David; Meyer, Frank**

Drug Interaction Stewardship (DIS) und therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) für die antiinfektive Therapie in der operativen Intensivmedizin, eine monozentrische Beobachtungsstudie  
Zentralblatt für Chirurgie: Zeitschrift für allgemeine, viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie - Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2000, Bd. 145.2020, 2, S. 176-187;  
[Imp.fact.: 0.623]

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

Stability of ceftolozane in human plasma and dried blood spots - implications for transport and storage  
Journal of pharmacological & toxicological methods - New York, NY [u.a.]: Elsevier, 1992, Bd.103.2020, Art.-Nr. 106692;  
[Imp.fact.: 2.252]

**Putzer, Anne-Sophie; Worthmann, Hans; Große, Gerrit Maximilian; Götz, Friedrich; Martens-Lobenhoffer, Jens; Dirks, Meike; Kielstein, Jan T.; Lichtinghagen, Ralf; Budde, Ulrich; Bode-Böger, Stefanie M.; Weißenborn, Karin; Schuppner, Ramona**

ADAMTS13 activity is associated with early neurological improvement in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis  
Journal of thrombosis and thrombolysis: an international journal for clinicians and scientists - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 49.2020, 1, S. 67-74;  
[Imp.fact.: 2.941]

**Seffer, Malin-Theres; Martens-Lobenhoffer, Jens; Schmidt, Julius Johannes; Eden, Gabriele; Bode-Böger, Stefanie M.; Kielstein, Jan T.**

Clearance of chloroquine and hydroxychloroquine by the Seraph<sup>®</sup> 100 Microbinda Affinity Blood Filter - a device approved for the treatment of COVID-19 patients  
Therapeutic apheresis and dialysis: official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, 1997, Bd. 24.2020, insges. 5 S.;  
[Imp.fact.: 1.041]

**Stautemas, Jan; Jarzebska, Natalia; Shan, Zhou Xiang; Blancquaert, Laura; Everaert, Inge; Jager, Sarah; Baere, Siegrid; Hautekiet, Arne; Volkaert, Anneke; Lefevre, Filip B. D.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Bode-Böger, Stefanie M.; Kim, Chang Keun; Leiper, James; Weiss, Norbert; Croubels, Siska; Rodionov, Roman N.; Derave, Wim**

The role of alanine glyoxylate transaminase-2 (agxt2) in  $\beta$ -alanine and carnosine metabolism of healthy mice and humans  
European journal of applied physiology - Berlin: Springer, 1928, Bd. 120.2020, 12, S. 2749-2759;  
[Imp.fact.: 2.58]