



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2021

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. KOOPERATIONEN

- Dr. Stefan Angermair, Abteilung Anästhesie und Intensivmedizin, Campus Benjamin Franklin, Charité
- John O´Sullivan, MD, PhD, Cardiometabolic Disease, University of Sydney
- PD Dr. med. Roman Rodionov, Gefäßmedizin, Universitätsklinikum Dresden,
- Prof. Eugen Feist, Department of Rheumatology, Helios Klinik Vogelsang-Gommern

5. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger, Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Kooperationen: Dr. Stefan Angermair, Abteilung Anästhesie und Intensivmedizin, Campus Benjamin Franklin, Charité
Förderer: Industrie - 01.04.2021 - 30.07.2021

Bestimmung von Ceftazidim / Avibactam in Humanplasma und Dried blood spots (DBS)

Ceftazidim ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Cephalosporine mit Aktivität gegen Gram-negative Pathogene wie *Pseudomonas Aeruginosa*, das häufig zur Behandlung schwerer Infektionen auf Intensivstationen angewendet wird. Zur Überwindung von Resistenzen aufgrund von gesteigerter β -Laktamase-Aktivität wird es häufig mit einem β -Laktamase-Inhibitor kombiniert. Der neu entwickelte Non- β -Laktam- β -Laktamase Inhibitor Avibactam zeichnet sich durch Aktivität gegen ein besonders breites Spektrum von β -Laktamasen aus und kann damit Antibiotikaaktivität gegen vielfach resistente Keime wiederherstellen. Eine feste Kombination aus Ceftazidim und Avibactam wird unter dem Markennamen Zavizefta[®] in Europa vermarktet. Zur Therapieunterstützung (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) bei Intensivpatienten soll ein Verfahren zur simultanen Messung von Ceftazidim und Avibactam in Blutplasma entwickelt und validiert werden. Zur Erreichung hoher Sensitivität und Selektivität wird dabei ein LC-MS/MS Verfahren angestrebt. Ein generelles Problem bei der Analytik von Ceftazidim und Avibactam ist die begrenzte Haltbarkeit der Substanzen in Blutplasma bei Raumtemperatur. Probenversand und Lagerung von Plasmaproben muss daher in gefrorenem Zustand erfolgen. Aufgrund von erfahrungsgemäß besserer Haltbarkeit von instabilen Analyten in Trockenblut (Dried blood spots, DBS) soll das Messverfahren auch auf diese Matrix ausgeweitet werden und die Haltbarkeit in verschiedenen Matrices unter verschiedenen Bedingungen charakterisiert werden.

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger, Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Kooperationen: Dr. Stylianos Tomaras, Department of Rheumatology, Helios Klinik Vogelsang-Gommern; Prof. Eugen Feist, Department of Rheumatology, Helios Klinik Vogelsang-Gommern
Förderer: Haushalt - 01.03.2021 - 31.12.2022

Bestimmung von Upadacitinib im Plasma von Patienten mit rheumatoider Arthritis

Upadacitinib (Rinvoq[®]) ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen zugelassen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Das Arzneimittel kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden. Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler Januskinasen(JAK)-Inhibitor (insbesondere von JAK1). Die JAK sind rezeptorassoziierte, intrazelluläre Enzyme, die an der Signalweiterleitung der Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt sind, die viele zelluläre Prozesse wie u. a. Entzündungsreaktionen, Hämatopoese und Immunüberwachung steuern. Dadurch wirkt Upadacitinib immunsuppressiv und entzündungshemmend. Upadacitinib bietet gegenüber den verfügbaren bDMARD den Vorteil der oralen Gabe, scheint aber genauso häufig schwere Infektionen als Nebenwirkung hervorzurufen. Die Behandlung führt zu einem Anstieg der Lipidwerte (Gesamtcholesterin, LDL und HDL), die Auswirkung auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist derzeit unklar, insbesondere weil Patienten mit RA ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. Bei Patienten, die mit Upadacitinib behandelt werden, sollten daher im Rahmen der Routinebehandlung Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) bedacht werden. Die Behandlung mit Upadacitinib kann zu einer Verschlimmerung einer bestehenden Infektion führen oder die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion erhöhen. Die Langzeitsicherheit von Upadacitinib kann derzeit nicht abschließend bewertet werden. Da bisher nicht klinisch untersucht wurde, inwiefern die Plasmaspiegel mit der Therapieeffizienz und den unerwünschten Wirkungen zusammenhängen, soll im Rahmen dieser Studie ein Messverfahren zur Quantifizierung von Upadacitinib in Humanplasma entwickelt werden. Aufgrund der niedrigen zu erwartenden Plasmaspiegel (im unteren ng/ml Bereich) wird die Methodik der LC-MS/MS mit ihrer hohen Sensitivität und Selektivität zur Anwendung gebracht. Nach erfolgter Entwicklung und Validierung der Methode soll diese zur Therapieunterstützung (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) an Patienten mit rheumatoider Arthritis zur Anwendung kommen. Die Ergebnisse der Messungen sollen mit o.g. weiteren klinischen Parametern, die routinemäßig an diesen Patienten erhoben werden, korreliert werden, um Beziehungen

zwischen Plasmaspiegel, Therapieeffizienz und unerwünschten Wirkungen identifizieren zu können.

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger, Dr. rer. nat. Jens Dr. Martens-Lobenhoffer
Kooperationen: John O'Sullivan, MD, PhD, Cardiometabolic Disease, University of Sydney; PD Dr. med. Roman Rodionov, Gefäßmedizin, Universitätsklinikum Dresden,
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt) - 01.02.2021 - 31.12.2022

SDGV: ein neuer Parameter von Fatty Liver Disease

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease), heute auch als metabolische Fettleber bezeichnet, ist mittlerweile die häufigste Form der Lebererkrankung in der westlichen Welt. Fast 90% der übergewichtigen Diabetiker sind davon betroffen. Sie umfasst zum einen die nichtalkoholische Fettleber (NAFL) sowie die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH). Pathologisch erhöhte Werte von Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALAT) und die Ultraschalluntersuchung liefern Hinweise auf eine Leberverfettung. Bei milder Steatose beträgt der positive Vorhersagewert der Ultraschalluntersuchung maximal 67%. Der NAFLD-Fibrosis-Score berücksichtigt die Parameter Alter, Body-mass-Index, Diabetes, ASAT, ALAT, Thrombozyten und Albumin und weist einen positiven beziehungsweise negativen Vorhersagewert von 82–90 % und 88–93 % auf. Die Leberbiopsie ist der Goldstandard der Diagnostik. Ihr Einsatz sollte jedoch aufgrund der seltenen, aber lebensbedrohenden Komplikationen wie Blutungen sorgfältig abgewogen werden. Bildgebung mit Ultraschall, CT oder MRT sind in Abhängigkeit vom Ausmaß des Leberfetts durchaus präzise, aber zeitaufwändig und kostenspielig. Der Fettleberindex (FLI) wurde von Bodegni 2006 eingeführt um die Diagnostik zu verbessern und umfasst 4 Parameter: BodyMassIndex (BMI), Taillenumfang, Triglyzeride und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT). Kliniker würden jedoch einen einfachen Bluttest ähnlich zu NT-pro-BNP bei der Herzinsuffizienz bevorzugen. Wir haben in zwei klinischen Studien zeigen können, dass Symmetric DimethylGuanidino Valeric acid (SDGV) ein Parameter sein könnte, der diese Aufgabe bei der MAFLD erfüllen könnte. Dieses soll in weiteren Studien evaluiert werden.

Projektleitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer, Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
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 zur 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: Sonstige - 01.12.2013 - 31.12.2022

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 - 31.12.2022

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-Synthese 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
Förderer: Sonstige - 01.01.2017 - 31.12.2022

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.

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
Projektbearbeitung: Dr. Uwe Tröger
Förderer: Haushalt - 01.01.2017 - 31.12.2022

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 - 31.12.2022

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 isotoopenmarkiertes 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: 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
Projektbearbeitung: Dr. J. Martens-Lobenhoffer
Förderer: Sonstige - 01.12.2017 - 31.12.2022

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 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
Kooperationen: Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (KKAR), Dr. I. Tanev
Förderer: Haushalt - 01.05.2014 - 31.12.2022

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.

6. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Gerecke, Lisa K. V.; Schmidt, Julius Johannes; Hafer, Carsten; Eden, Gabriele; Bode-Böger, Stefanie M.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Welte, Tobias; Kielstein, Jan T.

Fosfomycin single- and multiple-dose pharmacokinetics in patients undergoing prolonged intermittent renal replacement therapy

The journal of antimicrobial chemotherapy: JAC - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 76 (2021), insges. 5 S.; [Imp.fact.: 5.79]

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

Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 protects from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and vascular remodeling

American journal of physiology / Heart and circulatory physiology - Bethesda, Md.: American Physiological Society, Bd. 321 (2021), 5, S. H825-H838;

[Imp.fact.: 4.733]

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

Mixed experiences with commercial calibrators and controls for COVID-19 drugs

Journal of applied laboratory medicine: JALM - Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry, AACC, Bd. 6 (2021);

Rodionov, Roman N.; Beyer-Westendorf, Jan; Bode-Böger, Stefanie M.; Eggebrecht, Lisa; Konstantinides, Stavros; Martens-Lobenhoffer, Jens; Nagler, Markus; Prochaska, Jürgen; Wild, Philipp

Homoarginine and methylarginines independently predict long-term outcome in patients presenting with suspicion of venous thromboembolism

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, 2011, Bd. 11 (2021), insges. 12 S.;

[Imp.fact.: 4.379]

Schmidt, Julius Johannes; Bode-Böger, Stefanie M.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Höper, Marius; Kielstein, Jan T.

Pharmacokinetics of remdesivir and GS-441524 during PIRRT and Seraph 100 therapy

Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN/ American Society of Nephrology - Washington, DC: American Society of Nephrology, Bd. 16 (2021), 8, S. 1256-1257;

[Imp.fact.: 8.237]

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[®] 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, Bd. 25 (2021), 2, S. 237-241;

[Imp.fact.: 1.041]