



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2024

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. Gerrit Grosse
- PD Dr. med. J. Grensemann, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Department of Intensive Care Medicine
- PD Dr. med. Roman Rodionov, Gefäßmedizin, Universitätsklinikum Dresden,
- PD Dr. med. Stefan Angermair, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Department Anästhesiologie und Intensivmedizin
- Prof. Eugen Feist, Department of Rheumatology, Helios Klinik Vogelsang-Gommern
- R.P. Mookerjee, Institute for Liver and Digestive Health, University College London, UK

5. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
Projektbearbeitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Kooperationen: PD Dr. med. Stefan Angermair, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Department Anästhesiologie und Intensivmedizin
Förderer: Haushalt - 01.08.2024 - 31.12.2025

Aztreonam-Avibactam (Emblaveo®): erste klinische Anwendung unter Therapeutischem Drug Monitoring

Im April 2024 hat die European Medical Agency (EMA) eine neue fixe Kombination von Aztreonam mit dem potenten Beta-Lactamase Inhibitor Avibactam zur Behandlung Carbapenem-resistenter Enterobakterien inkl. MBL-produzierender Stämme zugelassen. Daraufhin wurde eine Messmethode aufgebaut, die erlaubt Aztreonam und Avibactam simultan mittels LC-MS/MS zu bestimmen. In Kooperation mit der Universitätsmedizin Charité, Department Anästhesiologie und Intensivmedizin wurde der erste klinische Einsatz vor Marktzulassung mittels TDM begleitet, um eine optimale Dosierung zu ermöglichen. Der Einsatz des TDM wird weiter ausgebaut.

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
Projektbearbeitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Förderer: Haushalt - 01.01.2024 - 31.12.2025

Pharmakokinetik von Isavuconazol in kritisch-kranken Patienten mit acute-on-chronic Leberversagen und kontinuierlicher Hämodialyse.

Ein Acute-on-chronic Leberversagen (ACLF) wird hauptsächlich durch Infektionen und Sepsis verursacht und ist oft begleitet durch ein akutes Nierenversagen. Oftmals sind es Pilzinfektionen, die die Morbidität und Mortalität erhöhen. Zur Behandlung invasiver Aspergillosen oder Mucormykosen wird als Breitspektrum Triazol Isavuconazol eingesetzt. In einer prospektiven Kohortenstudie wird die Pharmakokinetik von Isavuconazol bei kritisch-kranken Patienten mit ACLF mittels TDM untersucht.

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
Projektbearbeitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Kooperationen: PD Dr. med. Gerrit Grosse, Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover
Förderer: Haushalt - 01.01.2024 - 31.12.2025

Genetische Varianten des Arginin-Metabolismus in der ätiologischen Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls

Großangelegte genomweite Assoziationsstudien haben mehrere Gene identifiziert, die das Risiko für Schlaganfall und kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflussen. Mittel der Bestimmung von Arginin, ADMA und SDMA bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall sollen genetischen Varianten des Arginin-Metabolismus delektiert werden.

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
Projektbearbeitung: Dr. rer. nat. Jens Martens-Lobenhoffer, Stefanie M. Bode-Böger
Kooperationen: Prof. O' Sullivan, John, University of Sydney; PD Dr. Rodionov, Roman, University Clinic Carl Gustav Carus, Dresden
Förderer: Haushalt - 01.09.2021 - 31.12.2025

Biological markers of liver fat

International Publication Number WO 2023/035045 A1

The present invention provides diagnostic and/or prognostic markers indicative of liver fat, fatty liver diseases (e.g. non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and/or hepatocellular cancer deriving from liver fat.)

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
Projektbearbeitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Kooperationen: PD Dr. med. R. Rodionov, Gefäßmedizin, Universitätsklinikum Dresden; Prof. O' Sullivan, John, University of Sydney
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt) - 01.02.2021 - 31.12.2025

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: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger
Projektbearbeitung: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Förderer: Sonstige - 01.01.2017 - 31.12.2025

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: Sonstige - 01.01.2017 - 31.12.2025

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: Dr. Uwe Tröger
Förderer: Haushalt - 01.01.2017 - 31.12.2025

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 - 15.05.2016 - 31.12.2025

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-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: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Kooperationen: PD Dr. med. Stefan Angermair, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Department Anästhesiologie und Intensivmedizin
Förderer: Industrie - 01.12.2023 - 30.06.2025

Quantifizierung von Isavuconazol in Intensivpatienten in getrockneten Blutropfen (Dried Blood Spots, DBS)

Isavuconazol (Cresemba®) ist ein Triazol-Antimykotikum zur Behandlung von invasiver Aspergillose und Mukormykose [1]. Zur Unterstützung einer sicheren und effektiven Behandlung im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) steht im Institut für Klinische Pharmakologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg ein Messverfahren zur Bestimmung von Isavuconazol in Patientenplasma mittels HPLC und Fluoreszenz-Detektion zur Verfügung. Ziel dieses Projekts ist es, dieses Verfahren für die Bestimmung von Isavuconazol aus getrockneten Blutropfen (Dried Blood Spots, DBS) zu erweitern und anzupassen [2]. DBS als Probenmedium hat gegenüber Blutplasma Vorteile: die weniger invasive Probennahme sowie das geringe Blutvolumen sind für das TDM gerade bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und ambulanten Patienten geeignet. Auch eine einfache Versandbarkeit der Proben ist möglich. Nachteilig sind die Abhängigkeit der Messergebnisse vom Hämatokrit des Patientenbluts. Weiterhin gelten die therapeutischen Zielwerte von Isavuconazol für Blutplasma, während DBS-Werte auf Vollblut beruhen. Ein Teil des Projekts ist daher die Erstellung einer validen Umrechnungsformel von den DBS-Messwerten auf Blutplasma. Dazu werden Blutplasmaproben und korrespondierende DBS von einer größeren Zahl von Intensivpatienten untersucht werden, um die Berechnungsformel zu etablieren und die DBS-Analytik im TDM nutzbar zu machen.

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 - 31.12.2024

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 isopenmarkiertes 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 - 31.12.2025

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-Lobenhofer
Förderer: Sonstige - 01.12.2017 - 31.12.2025

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. Uwe Tröger
Kooperationen: Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (KKAR), Dr. I. Tanev
Förderer: Haushalt - 01.05.2019 - 31.12.2025

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.