

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522772
Fax: +49 9131 8522773
www.pharmakologie.uni-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Martin F. Fromm

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Martin F. Fromm
Tel.: +49 9131 8522772
Fax: +49 9131 8522773
martin.fromm@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transportern und Transporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen
- molekulare und klinische Charakterisierung von neuen kardiovaskulären Risikomarkern und Risikofaktoren
- Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen
- Arzneimitteltherapiesicherheit

Struktur des Lehrstuhls

- Professuren: 2
Beschäftigte: 25
- Ärzte: 3
 - Wissenschaftler: 7
(davon drittmittelfinanziert: 2)
 - Promovierende: 10

Strukturelle Besonderheit

Geschäftsführender Institutsdirektor im zweijährigen Wechsel mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Arzneistoffanalytik
- Durchführung von klinischen Studien
- Arzneimittelinformations-Service für die Ärzte

Forschung

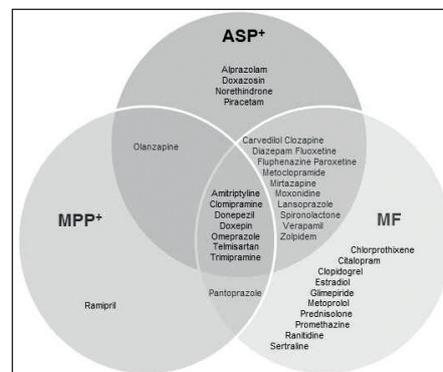
Mittels molekular- und zellbiologischer Methoden sowie durch klinische und epidemiologische Studien untersuchen die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie Ursachen interindividuell unterschiedlicher Wirkungen von Arzneistoffen. In Forschungsprojekten, die u. a. durch die DFG, die Deutsche Krebshilfe, das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und das BMBF ge-

fördert sind, werden folgende Themen bearbeitet: Aufnahme- und Efflux-Transporter für Arzneimittel, Mechanismen von Arzneimittelwechselwirkungen, genetische Determinanten der Arzneimittelwirkungen (Pharmakogenomik), kardiovaskuläre Pharmakologie, Charakterisierung neuer Risikofaktoren, Störungen des L-Arginin-Stickstoffmonoxid-(NO-) Stoffwechsels und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS).

Molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transportern und Transporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen

Projektleiter: Prof. Dr. J. König, Prof. Dr. M.F. Fromm

Transportproteine in Plasmamembranen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme, Verteilung und Exkretion von Arzneimitteln. Durch gleichzeitig applizierte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe kann die Transporter-vermittelte Aufnahme oder Elimination von Medikamenten beeinflusst werden. Dies führt zu veränderten Plasmakonzentrationen des betroffenen Arzneimittels und kann dessen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen modifizieren. Beispielsweise konnten funktionell relevante Aminosäuren im hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 identifiziert, die Abhängigkeit der in vitro-Hemmbarkeit des renalen Aufnahmetransporters OCT2 vom verwendeten Substrat gezeigt, der molekulare Mechanismus der renalen Sekretion des Dopaminrezeptor-Agonisten Pramipexol aufgeklärt sowie der endogene Metabolit N¹-Methylnicotinamid als möglicher Biomarker für renale, über kationentransportervermittelte Arzneimittelinteraktionen charakterisiert werden.



Selektive oder überlappende Inhibition der OCT2-vermittelten Aufnahme des oralen Antidiabetikums Metformin (MF) und der OCT2-Modellsubstrate ASP⁺ (4–4-Dimethylaminostyryl-N-methylpyridinium) und MPP⁺ (1-Methyl-4-phenylpyridinium) durch häufig eingesetzte Arzneimittel
(Wiedergabe mit Erlaubnis von PLOS ONE aus Hacker et al., PLOS ONE 2015, DOI:10.1371/journal.pone.0136451)

Molekulare und klinische Charakterisierung von neuen kardiovaskulären Risikomarkern und Risikofaktoren

Projektleiter: Prof. Dr. R. Maas

Ein Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der Identifikation und der experimentellen und klinischen Charakterisierung neuer kardiovaskulärer Risikomarker und Risikofaktoren als mögliche Ziele für therapeutische Interventionen. Aktuell untersucht die Arbeitsgruppe den Metabolismus bzw. Transport von Homocystein, Nitrat, β -Aminoisobuttersäure sowie der Methylarginine ADMA und SDMA. Langjährige Kooperationspartner sind hierbei die Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie, das Universitäts Gefäßzentrum des Universitätsklinikums Dresden, das Institut für Epidemiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und die Framingham Heart Study (USA).

Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen

Projektleiterin: Dr. M. Mieth

In der Einheit für Arzneistoffanalytik werden sowohl Proben aus in vitro Untersuchungen als auch aus klinischen Studien analysiert. Hierfür werden Analysemethoden (insbesondere mit LC/MS/MS) entwickelt, optimiert und validiert. Die Bandbreite der Analyten erstreckt sich von diversen Arzneistoffen, wie Pravastatin, Etoposid, Metformin, Clopidogrel und Trimethoprim, bis hin zu endogenen Substanzen, wie Arginin-derivaten, N¹-Methylnicotinamid und β -Aminoisobuttersäure.

Arzneimitteltherapiesicherheit

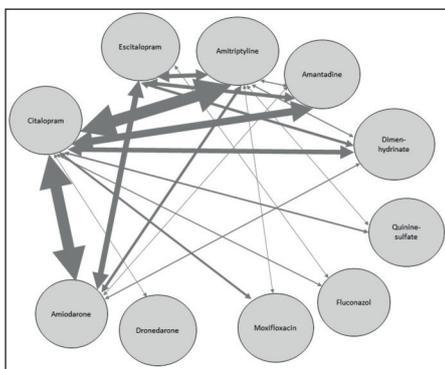
Projektleiter: Prof. Dr. R. Maas, Prof. Dr. M.F. Fromm

Im BMBF-Spitzencluster „Medical Valley EMN“ beteiligten wir uns als Projektpartner im Verbund „Therapiesysteme“ an der Entwicklung von Software zur Verbesserung der AMTS in der Psychiatrie. Gemeinsam mit Prof. Dr. F. Dörje (Apotheke des UK Erlangen) wurde ein Projekt zur Etablierung von Maßnahmen zur Optimierung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Onkologie durchgeführt mit Fokus auf Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz sowie Wechselwirkungen, verursacht durch Abirateron und Enzalutamid in der klinischen Praxis eines ambulanten uro-onkologischen Therapiezentrum (AURONTE, UK Erlangen) bei der Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.).

Des Weiteren werden in Kooperationsprojekten mit der Geriatrie in Bayern-Datenbank (GiB-

DAT) Fragen der AMTS beim alten Patienten untersucht (z. B. Kombinationen von QT-intervallverlängernden Medikamenten).

Schließlich wird in einem BMG-geförderten Verbundprojekt der bundeseinheitliche Medikationsplan in der Praxis erprobt (MMP16). Der Lehrstuhl koordiniert zudem die Arbeitsgruppe „Mehrfachmedikation Arzneimitteltherapiesicherheit“ im Medical Valley EMN e.V.



Gleichzeitige Verschreibung QT-intervallverlängernder Medikamente in einer Kohorte von 130.434 Patienten, die in geriatrischen Einrichtungen behandelt wurden. Die Dicke der Pfeile ist proportional zur Häufigkeit des Auftretens der jeweiligen Kombination (Kooperation mit Prof. K.-G. Gaßmann, Geriatrie-Zentrum Erlangen sowie GiB-DAT; Wiedergabe mit Erlaubnis von PLOS ONE aus Schächtele et al., PLOS ONE 2016; DOI:10.1371/journal.pone.0155649)

Lehre

Der Lehrstuhl beteiligt sich an der curricularen Lehre der Studiengänge Humanmedizin, Zahnmedizin, Molekulare Medizin sowie Medical Process Management. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen des vom Lehrstuhl koordinierten Querschnittsbereichs Q9 „Klinische Pharmakologie/Pharmakotherapie“ gemeinsam mit mehreren Kliniken des UK Erlangen. Zusätzlich beteiligt sich der Lehrstuhl an der Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“. In einem Kooperationsprojekt mit der Technischen Universität München wurden zwei Onlinekurse zur Pharmakotherapie häufiger Erkrankungen etabliert. Studierende der Pharmazie und der Humanmedizin können am Institut einen Teil ihres Praktischen Jahres ableisten.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Müller F, Pontones CA, Renner B, Mieth M, Hoier E, Auge D, Maas R, Zolk O, Fromm MF. N¹-methylnicotinamide as

an endogenous probe for drug interactions by renal cation transporters: studies on the metformin-trimethoprim interaction. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71: 85-94

Knop J, Misaka S, Singer K, Hoier E, Müller F, Gläser H, König J, Fromm MF. Inhibitory effects of green tea and (-)-epigallocatechin gallate on transport by OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K and P-glycoprotein. PLOS ONE, 2015, 10: e0139370

Stratz C, Bömicke T, Younas I, Kittel A, Amann M, Valina CM, Nührenberg T, Trenk D, Neumann FJ, Hochholzer W. Comparison of immature platelet count to established predictors of platelet reactivity during thienopyridine therapy. J Am Coll Cardiol, 2016, 68: 286-93

Schächtele S, Tümena T, Gaßmann KG, Fromm MF, Maas R. Co-prescription of QT-interval prolonging drugs: an analysis in a large cohort of geriatric patients. PLOS ONE, 2016, 11: e0155649

Gruetz M, Sticht H, Glaeser H, Fromm MF, König J. Analysis of amino acid residues in the predicted transmembrane pore influencing transport kinetics of the hepatic drug transporter organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1). BBA Biomembranes, 2016, 1858: 2894-2902

Schlesinger S, Sonntag SR, Lieb W, Maas R. Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. PLOS ONE, 2016, 11: e0165811

Internationale Zusammenarbeit

Prof. L. Gustafsson, Karolinska Institutet, Stockholm: Schweden

Prof. J. Backman, Prof. M. Niemi, University of Helsinki, Helsinki: Finnland

Prof. R. Vasan, Framingham Heart Study, Framingham: USA

Prof. S. Misaka, Fukushima Medical University, Fukushima: Japan

Prof. R. Masereeuw, Utrecht University, Utrecht: Niederlande