

# **Weiterbildungscurriculum zum Facharzt für Klinische Pharmakologie im Center of Drug Absorption and Transport (C\_DAT) am Institut für Pharmakologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald**

## **I. Allgemeines**

Die Weiterbildungsassistenten sind im wesentlichen wissenschaftlich tätig, wobei die Inhalte dieser Arbeit in der Regel projektgebunden sind und zeitlich nicht genau für einen Zeitraum der Weiterbildung strukturiert werden können. Wegen der Breite der in diesen Forschungsprojekten geforderten Methoden ist aber in jedem Fall gesichert, dass im Verlauf der Weiterbildung alle Untersuchungs- und Behandlungsmethoden vermittelt werden. Die Weiterbildung in Klinischer Pharmakologie wird durch ein Jahr Tätigkeit in einer klinischen Einrichtung ergänzt (bevorzugt Innere Medizin, Chirurgie, Kinderheilkunde oder Geburtshilfe/Frauenheilkunde), in der Regel im Austausch mit einem Weiterbildungsassistenten, der im Gegenzug ein Jahr in der Pharmakologie absolviert. Die klinische Weiterbildung erfolgt in der Regel im Kontext mit einem wissenschaftlichen Vorhaben, so dass der Zeitpunkt der klinischen Weiterbildung ebenfalls davon abhängig ist.

Alle Weiterbildungsassistenten nehmen regelmäßig an den Fachtagungen der Klinischen Pharmakologie im In- und Ausland teil (in der Regel mindestens jeweils eine Teilnahme im Jahr), nutzen die Literaturrecherchemöglichkeiten der Universitätsmedizin, sind zur Teilnahme an regelmäßig stattfindenden internen Weiterbildungsveranstaltungen in den Fächern Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie und Klinische Pharmakologie verpflichtet und beteiligen sich mit mindestens 4 Semesterwochen am studentischen Unterricht in der Fachgebieten Pharmakologie und Toxikologie und Klinische Pharmakologie bei Human- und Zahnmedizinern, Pharmazeuten und Humanbiologen.

Die theoretische und praktische Weiterbildung erfolgt in Abhängigkeit von den erforderlichen Methoden im Forschungsprojekt wahlweise in den Laboratorien der Abteilung für Allgemeine Pharmakologie und der Abteilung für Klinische Pharmakologie.

Die Teilnahme am therapeutisch-toxikologischen Service und in der Therapieberatung der Abteilung für Klinische Pharmakologie ist während der gesamten Weiterbildungszeit verbindlich.

Weiterbildungsassistenten nehmen persönlich als Prüfärzte an allen während der Weiterbildungszeit stattfindenden klinischen Prüfungen teil. Nach mindestens zweijähriger Erfahrung können sie auch Leiter einer klinischen Prüfung werden.

## **II. Technische Voraussetzungen zur Facharztweiterbildung**

### **1. Räumliche Ausstattung der Abteilung für Klinische Pharmakologie**

- Abgeschlossene Probandenstation bestehend aus:
  - 2 Probandenzimmer mit je 4 Betten
  - Empfangsbereich
  - 2 ärztliche Untersuchungszimmer und Arbeitszimmer
  - Schwesternzimmer
  - Küche zur Versorgung der Probanden mit Standardessen
  - Labor zur Probenaufbereitung und Probandenlagerung
  - Toiletten, Duschen (incl. Behindertentoilette)

- Aufenthaltsraum und Dachterrasse für Probanden
- GLP-Labore zur quantitativen Arzneimittelanalytik
- S1 Labore für molekularbiologische Untersuchungen
- Archiv (zur Lagerung aller GCP- und GLP-Unterlagen)

## **2. Personal zur Durchführung klinischer Studien nach GCP**

- 1 Facharzt für Klinische Pharmakologie
- 1 Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- 1 Weiterbildungsassistentin zum Facharzt für Klinische Pharmakologie
- 1 Funktionsschwester
- 1 Pharmazeutin zur internen Qualitätskontrolle
- studentische Hilfskräfte in ausreichender Anzahl

## **3. Probandenclientele**

- Insbesondere Studenten aller Fachrichtungen der Universität Greifswald im mittleren Alter von 20 – 30 Jahren
- Alle Probanden wurden genotypisiert für CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, NAT2, UGT1A1, ABCB1, ABCC2, OATP1B1, OATP1B3; *custom designed genotyping* bei Bedarf möglich
- Längerfristig geplante Studien mit einer statistisch ausreichenden N-Zahl von Probanden mit genetisch definierten Merkmalen sind möglich.

## **4. Gerätetechnische Ausstattung**

### **4.1 Zell- und Molekularbiologie**

- Grundausstattung für Biobanking und Zellkulturarbeiten
- Mehrere Sterilwerkbänke Klasse 2
- PCR-Cycler incl Real-time RT-PCR (TaqMan<sup>®</sup>, Life Technologies)
- FACS-Analyse (Aria<sup>™</sup> II, BD)
- Ausrüstung für Western Blotting, DNA- und RNA-Analysen
- Ausrüstung für mikrobiologische Arbeiten

### **4.2 Arzneimittelanalytik**

- 5 - 6 HPLC-Anlagen mit UV-VIS-, DAD- und Fluoreszenzdetektion
- GC-MS (Agilent)
- 4 LC/MS-MS-Anlagen (API2000, 4000, 4000 QTrap, 5500 QTrap, ABSciex)
- 2 Festphasen-Extraktionsanlagen

### **4.3 Biometrie**

- Alle Standardmethoden zur statistischen Auswertung (SAS, SPSS, nQuery, ORIGIN, GraphPad)
- Alle Standardmethoden zur pharmakokinetische Auswertung
- Datenbanken (ACCESS, Lorenzo)

## **5. Qualitätssicherung**

- Interne Qualitätssicherung für alle Studien nach GCP und GLP
- 2 Audits durch die Landesbehörde (AMÜST Schwerin)
- Audits durch mehrere Industrieunternehmen bzw. CRO (Byk Gulden, AWD Dresden, Astra, Apogepha Dresden, Berlin-Chemie, Socratec)
- GLP-Zertifikat für das analytische Laboratorium (letzte Inspektion: 2013)

## **6. Kooperationsbeziehungen zu klinischen Fachdisziplinen**

- Grundsätzlich ist eine Kooperation mit allen Einrichtungen des Klinikums zur Nutzung von Methoden der pharmakodynamischen Prüfung von Arzneimitteln möglich.
- Bisherige erfolgreiche Kooperationen mit:
  - Gastroenterologie (Endoskopie, Darmbiopsie)
  - Endokrinologie (Untersuchungen an Patienten mit Hyperthyreose)
  - Kardiologie (Untersuchungen an Patienten mit Kardiomyopathie)
  - Anästhesiologie und Intensivmedizin (perioperatives Management)
  - Neurologie/Neurochirurgie (Untersuchungen an Patienten mit Epilepsie)

### **III. Wesentliche Inhalte der Facharztweiterbildung**

#### **1. Erlernen der Grundlagen der klinischen Pharmakologie und Pharmakotherapie durch**

- Aktive Teilnahme an den Kursen der klinischen Pharmakologie für Studenten der Humanmedizin sowie an den Übungen zur Pharmakotherapie für Pharmazeuten (die Kursteilnahme erfolgt im Rotationsverfahren)
- Teilnahme an allen Weiterbildungsveranstaltungen im C\_DAT
- Regelmäßige Teilnahme an nationalen und internationalen Tagungen von Fachgesellschaften der klinischen Pharmakologie (mind. 1 x jährlich)
- Teilnahme an GCP- und GLP-Weiterbildungen

#### **2. Planung und Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln (insbesondere der Phase 1 an gesunden Probanden)**

- Erstellung von Studiendokumenten (Prüfplan, Probandeninformation, Einwilligungserklärung, Datenschutzerklärung)
- Erstellung aller Dokumente zur Beantragung einer Genehmigung durch das BfArM
- Erstellung aller Dokumente zur Beantragung und Einholung eines EK-Votums (incl. Präsentation von Studien in der Sitzung der EK)
- Rekrutierung von Probanden, Durchführung von Einschluss- und Ausschlussuntersuchungen
- Teilnahme bei der Durchführung klinischer Studien als *Investigator*
- Erstellung von Abschlussberichten
- Teilnahme an einem Notfallkurs und an studienbezogenen Notfallunterweisungen
- Nach Abschluss der Weiterbildung sollte der Facharztkandidat die Voraussetzung zum Leiter einer klinischen Studie erfüllen
- Teilnahme an der Planung und Organisation klinischer Studien der Phase 2-4 (dies ist nur ausnahmsweise in Abhängigkeit von den Drittmittelprojekten der Abteilung und nur in Kooperation mit klinischen Einrichtungen möglich)

#### **3. Erlernen von Grundlagen der Biometrie in der Klinischen Pharmakologie durch Mitarbeit**

- an der biometrischen Planung einer klinischen Studie (incl. N-Zahl- bzw. Powerschätzung)
- an der Erstellung eines biometrischen Planes
- durch Teilnahme an der Datenerfassung und Qualitätssicherung
- durch Teilnahme an der pharmakokinetischen Auswertung
- durch Teilnahme an der biometrischen Auswertung
- durch Teilnahme an der Erstellung eines biometrischen Berichtes

**4. Erlernen von Grundlagen der quantitativen Analytik in klinische Studien zur Pharmakokinetik, Bioäquivalenz, Pharmakogenetik oder Arzneimittelwechselwirkungen durch Mitarbeit**

- an der Validierung eines quantitativ analytischen Verfahrens (bevorzugt mittels LC-MS/MS oder HPLC, weitere Methoden sind möglich)
- an der Erstellung eines analytischen Plans
- bei der Durchführung von Messung der Proben eine klinischen Studie
- bei der Qualitätssicherung der Arzneimittelanalytik (incl. GLP-Bedingungen)
- an der Erstellung von Validierungs- und analytischen Berichten

**5. Arzneimittel-epidemiologie, Therapieberatung, *therapeutic drug monitoring*, Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Mitarbeit**

- am *therapeutic drug monitoring* (in Kooperation mit dem Institut für Klinische Chemie, mindestens 100 Fälle)
- am toxikologischen Service der Abteilung (Suche nach *general unknown* mittels GC-MS)
- an der Erfassung und Bewertung schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die zur Hospitalisierung führen (in Kooperation mit der Notaufnahme der Kliniken für Innere Medizin)
- an der Therapieberatung nach Anfragen klinischer Fachkollegen
- an epidemiologischen Studien im Zusammenhang mit SHIP und GANI\_MED

**6. Grundlagen der Zell- und Molekularbiologie**

In Abhängigkeit von den persönlichen Interessen können sich die Weiterbildungsassistent:innen vertraut machen mit den Methoden der Zell- und Molekularbiologie, die in der Abteilung für Klinische Pharmakologie etabliert sind:

- Isolierung von RNA/DNA aus Geweben und Bakterien- und Zellkulturen
- Amplifikation von spezifischen Gensequenzen mittels PCR
- Klonierung von DNA-Molekülen
- Erstellen von Plasmiden, Transformation von Bakterien
- Erstellen von transient und/oder stabil transfizierten Zellen
- Proteinchemische Methoden incl. Immunfluoreszenzfärbung, Western-Blot
- Etablierung, Pflege und Verwendung von Zellkulturen
- Durchführung zahlreicher funktioneller Assays mit transfizierten Zellen (Kompetitions- und Uptake-Assays, Lipovesikelassays, TransWell-Assays)