



JÜRGEN DREWE, STEPHAN KRÄHENBÜHL UND MARKUS WENK

Geschichte der Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie am Universitätsspital Basel

Das Umfeld

Eine erfolgreiche Abteilung für klinische Pharmakologie sollte einerseits in eine gut etablierte medizinische Fakultät eingebunden sein und andererseits gilt eine gute Zusammenarbeit mit der führenden pharmazeutischen Industrie als eine wichtige Voraussetzung. Beide Anforderungen sind in Basel in idealer Weise erfüllt. Die medizinische Fakultät der ältesten Universität der Schweiz blickt auf eine lange Tradition zurück. Gegründet wurde die Universität 1459 von Papst Pius II, welcher zuvor als Sekretär des Kardinals von Fermo am grossen Konzil von Basel (1431-1448) unter dem Namen Aeneas Silvius Piccolomini aus Siena teilgenommen hatte. Vom ersten Tag an wurde in der neugegründeten Universität Medizin gelehrt. Schon bald (1527) kam der berühmte Gelehrte Paracelsus (1493-1541) nach Basel und man könnte ihn als den ersten “klinischen Pharmakologen” bezeichnen, denn er postulierte Zusammenhänge zwischen der eingenommenen Menge einer Substanz und deren Wirkung. Zudem betrat er durch die Verbindung von Medizin und Chemie neue Wege.

Die zweite Voraussetzung, das Vorhandensein einer führenden pharmazeutischen Industrie, ist ebenfalls erfüllt. Basel gilt als eines der weltweit führenden Zentren in der Arzneimittelherstellung. Neben zahlreichen kleineren Firmen sind in dieser Stadt vor allem die Novartis, hervorgegangen aus den ebenfalls einheimischen Firmen Sandoz, Ciba und Geigy, und die nicht minder bekannte Firma Hoffmann-La Roche beheimatet. Die älteste chemische Fabrik in Basel wurde anno 1812 gegründet. Aber erst als 1856 der englische Chemiker Perkin den ersten Anilinfarbstoff hergestellt hatte, kam der grosse Aufschwung in Basel. Die Stadt war damals ein Zentrum der Seidenbandindustrie und diese war auf neue bessere Farbstoffe angewiesen und schon ab 1859 wurden auch hier erstmals die neuen Färbverfahren angewandt. Als Nebenprodukte sozusagen wurden dann später gegen die Jahrhundertwende Arzneimittel hergestellt und erreichten in der Folge ihre dominierende Rolle in der chemischen Industrie in Basel. Diese Entwicklungen fanden immer in enger Zusammenarbeit zwischen Industrie und der Universität statt.

Die Abteilung

Die klinische Pharmakologie als eine sehr junge Spezialdisziplin begann sich allgemein erst etwa nach 1960 zu etablieren. Dank dem erwähnten idealen Umfeld in Basel wurde die Abteilung für Klinische Pharmakologie an der medizinischen Universitätsklinik Basel (Prof. H. Staub) schon 1963 – als erste Institution dieser Art in Kon-

tinentaluropa – vom damaligen Oberarzt Dr. med. Lucius Dettli gegründet, zunächst nur dotiert mit einem wissenschaftlichen Mitarbeiter (Dr. med. P. Spring), einer Laborantin und einem Minilabor, finanziert durch das Spital, Industrieaufträge und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung. Die Arbeitsthemen während dieser Zeit waren stark geprägt vom Ausbildungscurriculum des Leiters, welches er in den USA und am Pharmakologischen Institut der Universität Basel (Prof. K. Bucher und Prof. F. Grün) absolviert hatte.

Zu den didaktischen Themen gehörten einerseits die rationale Urteilsbildung in der Pharmakotherapie (im Sinne von P. Martini), andererseits eine praktisch anwendbare Dosierungslehre basierend auf pharmakokinetischen Grundlagen nach F. H. Dost (z. B. Kumulationslehre).

In der Forschung rückte bald nach intensiver Beschäftigung mit Sulfonamiden (in Zusammenarbeit mit dem Kinetiker E. Krüger-Thiemer) und Diuretika die Frage der Dosierungsanpassung bei Niereninsuffizienz in den Vordergrund. Es wurde eine einfache lineare Beziehung (Modell I) zwischen glomerulärer Filtration GFR und der extrarenal eliminierten Fraktion Q der resorbierten Dosis postuliert, experimentell verifiziert und in einer für den Praktiker verständlichen Darstellung publiziert, u.a. in Form eines einfachen Nomogramms. Die lineare Beziehung zwischen Q und GFR bedeutet ausserdem, dass die für die Dosierung beim Nierenkranken benötigten Q-Werte auch aus den beim Nierennormalen erhobenen Wert Q_0 ermittelt werden können, also aus Daten, welche bei der Registrierung eines Medikamentes ohnehin vorgelegt werden müssen. In der Folge standen schon nach relativ kurzer Zeit die Q_0 -Werte von hunderten von Medikamenten zur Verfügung und Modell I fand weltweit bei den Klinikern Akzeptanz. Ein daraus entwickeltes verfeinertes Modell II, das auch die Forderungen der Intact Nephron Hypothesis und des glomerulären Gleichgewichts nach Bricker berücksichtigte, fand dagegen – wohl wegen der etwas komplexen mathematischen Formulierung – keine Gegenliebe bei den Praktikern und wurde deshalb lediglich als eine eingehende Modellkritik in einer Dissertation formuliert.

Die Lehrtätigkeit von Prof. Dettli führten ihn auch an zahlreiche renommierte Universitäten im Ausland: Royal Postgraduate Medical School in London (1971-1974), Chelsea Institute of Technology in London (1974), American College of Physicians, Philadelphia (1974) und The Hymans Institute of Pharmacology, Gent (1975). Seine Arbeiten sind in gegen 300 Originalpublikationen erschienen und er erhielt zahlreiche Ehrungen und Preise, darunter 1975 den Paul-Martini Preis, Boerhave Lecturer, Leyden (1978), "Overseas Lecturer 1984" der Jap. Society for Clinical Pharmacology, Honorary Member of the American Academy of Pharmaceutical Sciences (1984). Zudem hielt er 1988 die Paul Martini Festvorlesung in Bonn.

Nach der Beförderung Dettlis zum Ordinarius der Medizinischen Fakultät Basel und seiner Wahl zum Chefarzt der Medizinische Universitätsklinik B, übernahm 1975 der Kardiologe PD Dr. med. Ferenc Follath die Leitung der Abteilung für Klinische Pharmakologie. Ferenc Follath erhielt seine medizinische Ausbildung am Universitätsspital Basel. Die gründliche Ausbildung in klinischer Pharmakologie holte er sich an der Royal Postgraduate Medical School in London. Neben seiner Tätigkeit als Leiter der Klinischen Pharmakologie wurde er 1977 zum stellvertretenden Chefarzt der Medizin B ernannt und erhielt 1981 ein Extraordinariat für innere Medizin.

Gleichzeitig (1975) stiess als neuer Leiter des klinisch-pharmakologischen Labors Dr. phil. Markus Wenk zum Team, welcher sukzessive das Dienstleistungsangebot im Therapeutic Drug Monitoring (TDM) durch die Einführung neuer analytischer Methoden erweiterte. Wurden bisher vor allem Antibiotika mit Bioassays quantifiziert, so hielten nun chromatographische Methoden (HPLC und GC) und immunologische Methoden (Radioimmunoassays, Enzymimmunoassays, Polarisationsimmunoassays, ELISAs) Einzug ins Labor. Neu wurden jetzt im Rahmen des TDM auch die Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin), Vancomycin, Phenytoin, Phenobarbital, Theophyllin, Methotrexat, Antiarrhythmika (Lidocain, Flecainide, Chinidin, Procainamid, Disopyramid, Propafenon, Verapamil) und ab 1980 auch Cyclosporin ins Dienstleistungsangebot aufgenommen. Sehr bald jedoch übertraf die täglich eingehende Anzahl an Patientenproben die Kapazität dieses Labors, so dass grosse Teile der Routineanalytik nach deren Evaluation und Einführung an das chemische Zentrallaboratorium transferiert wurden. Als wichtiges Prinzip dieses TDM Services wurde jedoch die schriftliche Beurteilung aller Resultate als essentieller Bestandteil eines sinnvollen TDM's beibehalten.

Die Einführung dieser neuen analytischen Methoden erlaubte nun nach 1975 auch die Verstärkung der klinisch pharmakologischen Forschung. Dank dem guten Ruf der Abteilung wählten bekannte klinisch pharmakologische Forscher wie Leslie Bennet und Lewis Sheiner von der University of California, San Francisco, diese Abteilung als Ort für ein Sabbatical. Der enge Kontakt mit diesen Kollegen wirkte sich sehr fruchtbar auf die Forschungsprojekte während dieser Zeit aus. In der Tradition von Lucius Dettli wurde auch weiterhin der Einfluss der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Medikamenten untersucht. Dank den spezifischeren und empfindlicheren Analysemethoden und in Verbindung mit der sich nun langsam etablierenden Möglichkeit des Einsatzes von Computern zur Berechnung komplizierterer pharmakokinetischer Modelle, konnte auch Mehrkompartimentkinetik von Medikamenten untersucht werden. Entsprechend seiner Ausbildung als Kardiologe wurden unter Ferenc Follath auch zahlreichen klinischen Studien mit Antiarrhythmica durchgeführt, immer mit dem Ziel, Kriterien zu erarbeiten, welche die individuelle Dosierung dieser Medikamente beim Patienten optimierten. Neben der Kardiologie war die Infektiologie ein ebenso wichtiges Spezialgebiet von Ferenc Follath was sich in Forschungsprojekten mit Antibiotika (Aminoglykoside, Quinolone, Ureidopenicilline und Fluorochinolone) niederschlug. Daneben hatte die Abteilung, dank einer Zusammenarbeit mit der damaligen Firma Sandoz AG, die Gelegenheit, bei der klinischen Einführung von Cyclosporin von Anfang an mit dabei zu sein und die ersten pharmakokinetischen Studien bei Patienten durchzuführen.

1980 konnte die Abteilung in die neuerstellten Laboratorien im Zentrum für Lehre und Forschung beziehen. Von diesem Zeitpunkt an arbeitete der Forschungsbereich der Abteilung eng mit dem 1978 gegründeten Departement Forschung des Universitätsospitals zusammen und konnte auch von der modernen Infrastruktur dieses Departements profitieren. Im Jahr 1978 stiess nach einem Aufenthalt bei den Professoren K. Melmon, S. Riegelmann und L. Sheiner in San Francisco der Oberarzt Dr. med. Samuel Vozech zur Abteilung und blieb an dieser bis er 1988 als Abteilungsdirektor an die Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel der Schweiz (IKS, heute Swissmedic) wechselte, kurz nachdem er zuvor noch einen Lehrauftrag an der Universität Basel erhalten hatte. Samuel Vozech war einer der ersten im deutschsprachigen Raum, welcher sich mit populations-pharmakokinetischen Studien beschäftigte und auf diesem

Gebiete wegweisende Arbeiten publizierte. Von 1983 bis 1985 besuchte Dr. med. Toshihiko Uematsu (heute Professor für Pharmakologie an der Hamamatsu Universität in Japan) als postdoctoral Fellow die Abteilung und etablierte das Langendorf Modell für Untersuchungen am isolierten, schlagenden Herzen. In der Folge entstanden mit diesem Modell mehrere Dissertationen und Publikationen. In den Jahren 1978 bis 1990 arbeitete der Chemiker Dr. Huy-Riem Ha (heute Universitätsspital Zürich) als wissenschaftlicher Assistent im Labor der Abteilung und war für die Entwicklung zahlreicher quantitativer Analysemethoden zur Bestimmung von Antiarrhythmika im Serum verantwortlich

In den 80er Jahren wurde ein zunehmender Bedarf an objektiven arzneimittelspezifischen Informationen festgestellt. Insbesondere eine erhöhte Sensibilität gegenüber unerwarteter Arzneimittelwirkungen infolge inadäquater Dosierungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten war einer der Gründe für dieses Informationsbedürfnis. Deshalb wurde 1986 als neue Dienstleistung mit dem Aufbau eines Medikamenteninformationsdienstes für spitalinterne und externe Anfragen begonnen und bis heute erfolgreich immer weiter ausgebaut. In diese Zeit fällt auch die Erkenntnis, dass zur Bearbeitung patientenspezifischer Arzneimittelprobleme vermehrt klinisch interessierte Pharmazeuten eingebunden werden sollten.

Im Jahr 1990 erhielt Prof. F. Follath die Berufung als Direktor der Medizinischen Klinik am Universitätsspital Zürich. Danach folgten für die Klinische Pharmakologie in Basel etwas turbulenteren Zeiten, erwies es sich doch als sehr schwierig, einen geeigneten klinischen Pharmakologen als Nachfolger für Ferenc Follath zu finden. Anfangs 1991 übernahm der Kardiologe Prof. Dr. med. Thomas Lüscher bis Ende 1993 die Leitung der Abteilung. Sein Spezialgebiet war die Gefässphysiologie und über die Erforschung der endothelabhängigen Vasodilatoren und Vasokonstriktoren wie Stickstoffoxid (NO) und Endothelin. Auf diesem Gebiet hat er zusammen mit seinem wissenschaftlichen Assistenten Dr. med. Georg Noll (heute Professor für Kardiologie am Universitätsspital Zürich) und seiner Forschungsgruppe bahnbrechende Arbeiten veröffentlicht.

Die eigentlichen Belange der klinischen Pharmakologie übernahm während dieser Zeit der Oberarzt und stellvertretende Leiter PD Dr. med. Walter E. Haefeli. Walter Haefeli arbeitete schon einmal (1987, noch unter Ferenc Follath) als Spezialassistent in der Abteilung für Klinische Pharmakologie. Seine berufliche Weiterbildung erhielt Walter Haefeli unter anderem als postdoctoral Fellow an der Stanford University bei Prof. Terrence Blaschke. Nach dem Weggang von Thomas Lüscher ans Inselspital Bern und anschliessend als Leiter der Kardiologie am Universitätsspital Zürich übernahm Walter Haefeli interimistisch die Abteilung. Unter ihm wurden die gefässphysiologischen Projekte weitergeführt, allerdings mit einer etwas anderen Gewichtung, wurden doch jetzt auch vermehrt in vivo Untersuchungen vasoaktiver Peptide mittels Handvenen- Compliance-Technik, Venen-Okklusions-Plethysmography und Laser-Doppler-Flowmetry in Zusammenarbeit mit Dr. med. Lilly Linder durchgeführt. Daneben wurden unter Markus Wenk die ersten Forschungsprojekte auf dem Gebiete der Pharmakogenetik aufgenommen. Wieder verstärkt wurde in dieser Zeit auch die Zusammenarbeit mit den Pharmazeuten und Anstrengungen wurden unternommen, die bisher vernachlässigte klinische Pharmazie zu etablieren und die Pharmazeuten auf diesem Gebiete weiter auszubilden. Auch der Arzneimittel-Informationsdienst wurde unter Dr. pharm. Meret Martin weiter ausgebaut. Anfangs 1998 stiess die Forschungsgruppe von Prof. Jürgen Drewe zur Abteilung, was Dank seinem sehr aktuellen For-

schungsgebiet über die Arzneimitteltransporter zu einer wertvollen Ergänzung der Forschung der Abteilung führte.

Im März 1999 verliess nun auch Walter E. Haefeli Basel, dank einer Berufung zum Ordinarius und Leiter der Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie an der Universitätsklinik in Heidelberg und bis Ende des Jahres führte Jürgen Drewe, wiederum interimistisch, die Abteilung weiter. Endlich ab Januar 2000 wurde Prof. Dr. pharm. Dr. med. Stephan Krähenbühl aus Bern zum neuen ordentlichen Leiter der nun unter einem erweiterten Namen laufenden Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie gewählt. Stephan Krähenbühl studierte zuerst in Bern Pharmazie und nahm nach seiner Dissertation das Studium in Medizin auf, welches er 1985 abschloss. Nach der weiteren Ausbildung in der inneren Medizin und klinischen Pharmakologie ging er 1989 für zwei Jahre an die Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio. Anschliessend arbeitete er bis zu seiner Wahl in Basel als Oberarzt an den Abteilungen für Klinische Pharmakologie und Toxikologie am Universitätsspital Zürich (1993-1997) und Universität Bern (1997-1999). Daneben liess er sich auch noch in klinischer Chemie ausbilden. Seine Spezialgebiete umfassen den Arzneimittelmetabolismus in der Leber, hepatische Toxikologie von Arzneistoffen, sowie Carnitinmetabolismus und Carnitintransport.

Mit der Wahl von Prof. Krähenbühl fand eine Zeit der Unsicherheit ein Ende und die Reorganisation und Optimierung der Abteilungsstruktur konnte nun forciert vorangerieben werden (siehe Abb. 1). Die Abteilung wurde noch enger mit der Departement für Pharmazie der Universität Basel vernetzt, ein Prozess, der immer noch im Gange ist. Die Belange der klinisch orientierten Pharmazeuten wurde nun neu in einem Institut für Klinische Pharmazie zusammengefasst mit den Untereinheiten Pharmaceutical Care (Dr. pharm. Kurt Hersberger), Pharmaco-Epidemiology (PD Dr. pharm. Christoph Meier) und neu nun auch Klinische Toxikologie. Dieses Institut gehört gleichzeitig dem Departement Pharmazie der Universität an. Daneben sind als die beiden andern wichtigen Einheiten die Dienstleistungen und Consulting wie Konsiliardienste, Therapeutic Drug Monitoring und Medikamenteninformationsdienst (Dr. pharm. Raymond Schlienger) und die eigentliche Forschung mit zwei Forschungsgruppen weiter verstärkt worden. Die Forschungsgruppe unter Jürgen Drewe befasst sich schwergewichtig mit molekularbiologischen und genetischen Fragen auf dem Gebiete der Arzneimitteltransporter, während sich die Gruppe von Stephan Krähenbühl mit Problemen rund um Arzneimittelinteraktionen, Toxikologie, Energiestoffwechsel und Pharmakogenetik beschäftigt. In diesen beiden Forschungsgruppen alleine arbeiten zurzeit etwa 10 Doktoranden. Weitere Forschungsprojekte werden auch in den andern oben erwähnten Bereichen zusammen mit Doktoranden durchgeführt. Nach dieser erfolgreichen Expansion der Abteilung dürfte auch aus rein räumlichen Gründen langsam eine Grenze erreicht sein und in einer Phase der Konsolidierung werden in nächster Zukunft zahlreiche grössere Forschungsprojekte, unterstützt vom Schweizerischen Nationalfonds und der Industrie, umgesetzt.

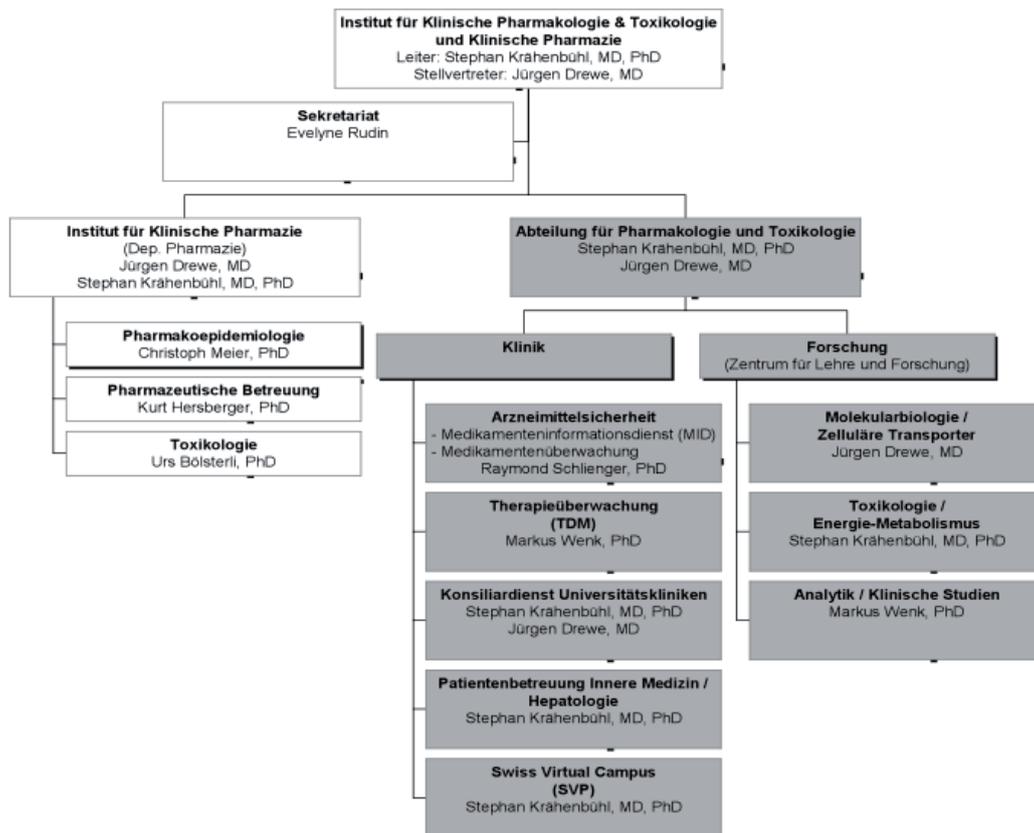


Abb. 1: Organigramm der Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie am Universitätsspital Basel (Stand Anfang 2003)



Abb. 2: Die Mitarbeiter der Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie (12/2002). Vorne (v.l.n.r.): Jürgen Drewe, Ursula Behrens, Christian Zimmermann, Stephan Krähenbühl, Saskia Lüde, Priska Kaufmann, Laurence Vernez; hinten: Markus Wenk, Raimond Schlienger, Michael Török, Katrijn Bogman, Arabelle Pfrunder, Manuel Haschke, Alexandra Rätz, Petr Hruz, Liliane Todesco, Yvonne Zysset, Christoph Meier, Schlomo Brill, Lydia Tschambaz, Anita Schnyder. Es fehlen Heike Gutmann, Françoise Erne-Brand, Evelyne Rudin u. Hilary Brooks.