

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz
(bis Juli 2013)

Adresse

Krankenhausstraße 9
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522292
Fax: +49 9131 8522774
kay.brune@fau.de

Leiter (bis Juli 2013)

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune

Ansprechpartnerin

Angelika Münch-Holzmeier
Tel.: +49 9131 8522293
Fax: +49 9131 8522774
Angelika.Muench-Holzmeier@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Schmerz- und Rheumamittel (Verbraucherschutz): Missbrauch und Fehlgebrauch
- Nicht-invasive Bildgebung zur Schmerzfor- schung am Versuchstier (Tierschutz)

Struktur der Einrichtung

Die Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz bildete mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie sowie dem Lehrstuhl für klinische Pharmakologie und klinische Toxikologie das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie.

Die Doerenkamp-Professur war bis zum 30.06. 2013 eingerichtet. Neben dem Vorstand arbeitete eine organisatorische Fachkraft an dieser Stiftungsprofessur. Darüber hinaus bestanden Zusammenarbeiten mit Beschäftigten der anderen Lehrstühle mit Hilfe gemeinsam eingeworbener Drittmittelstellen.

Zum Erreichen der vereinbarten Forschungsziele der Stiftungsprofessur bestanden im Berichtszeitraum mehrere Kooperationen, u. a. mit Prof. Dr. B. Hinz (früherer Mitarbeiter des Lehrstuhles für Pharmakologie und Toxikologie, jetzt Inhaber des Lehrstuhles für Toxikologie und Pharmakologie, Universität Rostock) sowie PD Dr. A. Hess (Mitarbeiter des Lehrstuhles für Pharmakologie und Toxikologie). Gemeinsam wurden die unten aufgeführten Forschungsschwerpunkte bearbeitet.

Forschung

Schmerz- und Rheumamittel (Verbraucherschutz):

Missbrauch und Fehlgebrauch

Der erste Schwerpunkt der Doerenkamp-Professur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz betrifft die Beschäftigung mit den kör-

perlichen Belastungen und Schmerzen beim Ausdauersport. Wir stellten die Theorie auf, dass zahlreiche Menschen vor der Belastung, zum Beispiel durch einen Marathonlauf, die zu erwartenden Schmerzen durch die Vorabnahme von Schmerzmitteln zu vermeiden versuchen. Wir stellten weiterhin die Hypothese auf, dass die gängigen, nicht-opioiden Schmerzmittel zwar in der Lage sein könnten, belastungsbedingte Schmerzen zu reduzieren, gleichzeitig aber auf Grund ihres Wirkungsmechanismus nicht geeignet sind, das Herz-Kreislaufsystem, den Magen-Darm-Trakt und die Niere gegenüber der sportbedingten Belastung zu schützen – im Gegenteil. Die Befragung von mehr als 8.000 Teilnehmern des Bonn-Marathons 2010 ergab, dass die Hälfte der Teilnehmer dieses Marathonlaufes typische sogenannte Nicht-Opiat-Analgetika (NSAR, aspirinartige Schmerzmittel, antipyretische Analgetika) bereits vor dem Start eingenommen hatte. Diese Gruppe zeigte im Vergleich zur ähnlich großen und ähnlich konfigurierten Kontrollgruppe eine zwei- bis zehnfach höhere Inzidenz von intestinalen, kardiovaskulären und renalen unerwünschten Wirkungen auf bei kaum verbesserter Leistungsfähigkeit. Magen-Darm-Blutungen, Kreislaufzusammenbrüche, Herzinfarkte und temporäres Nierenversagen beziehungsweise Nierenblutungen traten bei den Mitgliedern derjenigen Gruppe, die keinerlei Analgetika vor dem Start eingenommen hatten, gar nicht oder sehr selten auf. Bei Läufern, die vorab z. B. Acetylsalicylsäure (ASS), Diclofenac, Ibuprofen oder andere Schmerzmittel eingenommen hatten, traten acht krankenhauspflichtige Gesundheitsprobleme auf (drei Magen-Darm-Blutungen, drei temporäre Nierenversagen, zwei Herzinfarkte). Dieser Befund ist im BMJ Open erschienen und hat nicht nur die Öffentlichkeit, sondern auch die Fachkreise aufgeschreckt. Weiterführende Untersuchungen sind in Arbeit. Das Ziel dieser Untersuchungen wird sein festzustellen, ob Sportarten, die ohne die Einnahme von Schmerzmitteln kaum durchzuführen sind, weiterhin als gesundheitsfördernd und empfehlenswert gelten dürfen.

Unsere Forschung lieferte zusätzlich die folgenden Erkenntnisse:

- Paracetamol ist ein selektiver Zykllooxygenase-2(COX-2)-Hemmer, der eine besondere Hepatotoxizität aufweist und deshalb aus der rezeptfreien Anwendung verschwinden sollte. Im Berichtszeitraum wurden die neuen Erkenntnisse zum Ausgangspunkt einer intensiven öffentlichen Diskussion über den Wert von Paracetamol.
- Die meisten COX-Hemmer mit chronischer Anwendung bei Patienten mit rheumatoider

Arthritis oder Arthrose werden überdosiert, weil der Patient eine akute Schmerzlinderung erwartet, die entsprechenden pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirksubstanzen aber nur ungenügend bei der Dosierung berücksichtigt werden. Die durchgeführten Untersuchungen belegen, dass im Normalfall sehr viel niedrigere Dosierungen als zurzeit üblich ausreichen – vorausgesetzt, Initialdosierungen und ausschleichende Dosisreduktionen werden angewendet.

- Die Analyse alter, seit langem verwendeter Wirkstoffe (Metamizol) mit dem von uns entwickelten System zeigt, dass diese Wirkstoffe bei akuten Schmerzen in der Vergangenheit offensichtlich häufig überdosiert wurden.
- Schwere, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) können durch die Bestimmung von Biomarkern (N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid, NT-proBNP) und elektronische Laborkontrolle vermieden bzw. vermindert werden.
- Zusammen mit Dr. M. Küster (Bonn) wurde der Missbrauch von Analgetika bei Laien- und Leistungssportlern aufgedeckt, beschrieben und veröffentlicht.

Nicht-invasive Bildgebung zur Schmerzforschung am Versuchstier (Tierschutz)

Eine wesentliche Aufgabe in diesem Schwerpunkt war die Entwicklung nicht-invasiver und daher nicht belastender, bildgebender Methoden zur Schmerzforschung am Versuchstier. Sie sollen neuartige Ergebnisse von hoher Forschungsrelevanz erbringen. In enger Zusammenarbeit mit PD Dr. A. Hess gelang es, die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) bei kleinen Nagern (Ratten, Mäusen) so effektiv zu gestalten, dass in oberflächlicher Narkose bei diesen Versuchstieren Schmerzäquivalente im Kernspintomographen festgestellt, verfolgt und quantifiziert werden können. In enger Zusammenarbeit mit zahlreichen internationalen Gruppen war es möglich, - ausgehend von einer Drosophila-Gen-Bank - neue, schmerzrelevante Gene zu identifizieren und funktionell einzukreisen. Aufbauend auf den mit der nicht-invasiven Kernspintomographie gewonnenen Einsichten in die Funktion genetisch fixierter, neuronaler Netze bei der Maus gelang es schließlich zu belegen, dass die Anwendung von TNF α -Blockern beim Menschen (Rheumapatienten) als erstes die Schmerzhaftigkeit der entzündeten Gelenke und erst später die Entzündungsreaktion reduziert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Etablierung der funktionellen Kernspin-

tomographie als nicht-invasives, nicht belastendes Werkzeug in der Schmerzforschung als erfolgreich und fruchtbar erwiesen hat. Es steht zu hoffen, dass das von Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune und PD Dr. A. Hess in Erlangen etablierte, moderne, höher auflösende und energiereichere 7-Tesla-Kernspingerät für Tierversuche (Clean Scan, siehe unten) weitere Fortschritte bringen wird.

Lehre

Die langjährigen Erfahrungen in der Arzneimittelforschung von Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune haben zu zahlreichen Einladungen zu Vorträgen an Fortbildungsveranstaltungen etc. geführt. Er ist darüber hinaus durch viele, allgemein verständliche Artikel, Vorträge und Interviews in Fach- und Laienmedien aktiv gewesen. Zahlreiche derartige Artikel zum Thema Arzneimittelsicherheit (z. B. Deutsche Apothekerzeitung, Deutsches Ärzteblatt, Ärztezeitung, Biospektrum und viele andere mehr) finden sich auf der Homepage des Lehrstuhles. Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune wurde in das Führungsgremium des Weltverbandes der Pharmakologen (IUPHAR) gewählt. Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune wurde im Jahre 2014 erneut für drei Jahre zum Vollmitglied der Arzneimittelkommission in der Deutschen Ärzteschaft berufen.

Ausgewählte Publikationen

Kuster M, Renner B, Oppel P, Niederweis U, Brune K. Consumption of analgesics before a marathon and the incidence of cardiovascular, gastrointestinal and renal problems: a cohort study. *BMJ Open* 2013 Apr 19;3(4): pii: e002090

Neubert A, Dormann H, Prokosch HU, Bürkle T, Rascher W, Sojer R, Brune K, Criegee-Rieck M. E-pharmacovigilance: development and implementation of a computable knowledge base to identify adverse drug reactions. *British journal of clinical pharmacology* 2013, 76: 69-77

Stammshulte T, Brune K, Brack A, Augenstein H, Arends G, Gundert-Remy U. Unexpected hemorrhage complications in association with celecoxib. Spontaneously reported case series after perioperative pain treatment in gynecological operations. *Der Anaesthetist* 2014, 63: 958-60

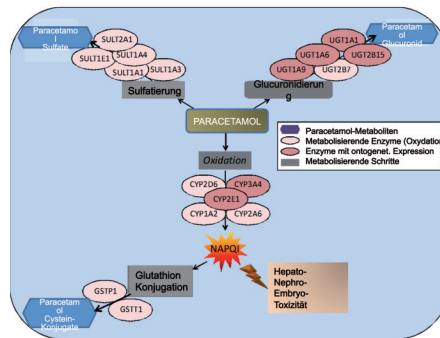
Tiegs G, Karimi K, Brune K, Arck P. New problems arising from old drugs: second-generation effects of acetaminophen. *Expert review of clinical pharmacology* 2014, 7: 655-62

Brune K. Diclofenac: increase of myocardial infarctions at low doses? *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014, 23: 326-8

Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain* 2014 Nov 27. doi: 10.1002/ejp.621

Forschungsrelevante Großgeräte

Bruker, BioSpec 70/30 (Kleintier-MRT 7.0. Tesla)



Enzyme und metabolische Schritte involviert in die chemische Umwandlung von Paracetamol im menschlichen Körper

(Modifiziert und transponiert von: 'Pharmacogenomics of acetaminophen in pediatric populations: a moving target', Krasniak et al., *Front Genet.* 2014; mit Genehmigung des Verlages. Aus K. Brune: 'Paracetamol: gefährlicher, als man denkt!': ChiuZ, 2015, in Druck).

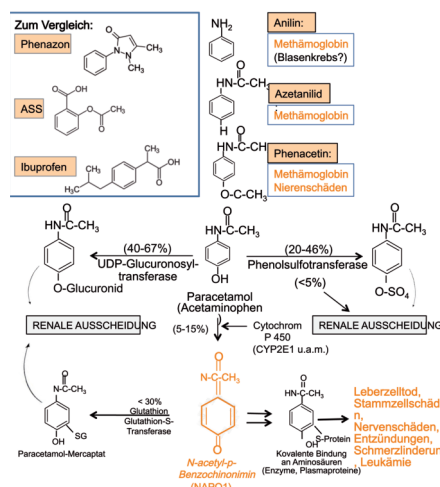
Abkürzungen:

SUL: Enzyme mit sulfatierender Wirksamkeit

UG: Enzyme, die zur Glukoronidierung führen

CYP: Arzneimittel metabolisierende (oxidierende) Enzyme

GS: Glutathion-S-Transferasen



Vom Anilin zum Paracetamol: Der komplexe Ausscheidungsweg führt zu zahlreichen Risiken und Problemen (modifiziert und transponiert aus: 'Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions': *Eur J Pain*, 2014; mit Genehmigung des Verlages).