

Aus dem Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Integration eines Antidoping-Informationsmoduls in
VETIDATA und Bewertung der Antidoping-Bestimmungen
am Beispiel von Alkaloiden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Robert Hertzsch
aus Grimma

Leipzig, 2018

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Walter Brehm

Betreuer: Prof. Dr. Angelika Richter

Gutachter: Prof. Dr. Angelika Richter
Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie
Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Prof. Dr. Hermann Ammer
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Tag der Verteidigung: 20. März 2018

Widmung

Für Sabine

Integration eines Antidoping-Informationsmoduls in VETIDATA und Bewertung der Antidoping-Bestimmungen am Beispiel von Alkaloiden	I
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Der Begriff Doping.....	3
2.1.1 Etymologischer Ursprung	3
2.1.2 Begriffsdefinition.....	3
2.2 Dopingformen.....	4
2.2.1 Dopingformen nach Zielstellung	4
2.2.1.1 Formen des positiven Dopings.....	4
2.2.1.2 Formen des negativen Dopings.....	5
2.2.1.3 Weitere Formen des Dopings.....	5
2.2.2 Dopingformen nach eingesetzten Mitteln und Methoden.....	6
2.2.2.1 Doping mit Substanzen	6
2.2.2.2 Doping mit physikalischen Methoden	6
2.2.2.3 Gendoping.....	7
2.3 Rechtliche Bestimmungen zur Dopingbekämpfung.....	7
2.3.1 Öffentliches Recht	7
2.3.1.1 Internationales öffentliches Recht.....	7
2.3.1.1.1 Internationales Übereinkommen gegen Doping im Sport.....	7
2.3.1.1.2 Übereinkommen gegen Doping des Europarats.....	8
2.3.1.2 Nationales öffentliches Recht in Deutschland	8
2.3.1.2.1 Arzneimittelgesetz.....	8
2.3.1.2.2 Betäubungsmittelgesetz.....	9
2.3.1.2.3 Tierschutzgesetz.....	9
2.3.1.2.4 Strafgesetzbuch	9
2.3.1.2.5 Anti-Doping-Gesetz	10
2.3.2 Privatrecht.....	10
2.3.2.1 Internationales Privatrecht	10
2.3.2.1.1 Der Welt-Anti-Doping-Code der WADA	10
2.3.2.1.2 Anti-Doping-Regularien der FEI	11
2.3.2.1.3 Internationale Regularien im Trab- und Galopprennsport	12
2.3.2.2 Nationales Privatrecht	13
2.3.2.2.1 Anti-Doping-Regularien der FN	13
2.3.2.2.2 Anti-Doping-Regularien des HVT.....	14
2.3.2.2.3 Anti-Doping-Regularien des DVR.....	14
2.4 Dopingrelevante Stoffe.....	15

Inhaltsverzeichnis

2.4.1	Zum Doping von Pferden verwendete Wirkstoffgruppen.....	15
2.4.2	Alkaloide.....	16
2.4.2.1	Abgrenzung der Substanzgruppe	16
2.4.2.2	Regulatorische Bestimmungen.....	16
2.4.2.3	Alkaloid-Quellen mit Bedeutung für den Pferdesport	17
2.5	Grenzwerte, Nachweiszeiten und Karenzzeiten	24
2.5.1	Pharmakologische Grundlagen der Grenzwertbestimmung	24
2.5.2	Bestimmung von Nachweiszeiten und Karenzzeiten.....	26
2.5.3	Veröffentlichte Grenzwerte, Screening-Limits und Nachweiszeiten von Alkaloiden.....	28
2.6	Webbasierte Informationsquellen zur regelkonformen Medikation von Sportpferden.	30
2.7	Zielstellung.....	30
2.7.1	Integration eines Anti-Doping-Informationsmoduls in VETIDATA	30
2.7.2	Literaturanalyse zu dopingrelevanten Alkaloiden	31
3	Material und Methoden	32
3.1	Anti-Doping-Informationsmodul.....	32
3.1.1	Verwendete Technologien	32
3.1.1.1	HTML und CSS	32
3.1.1.2	Programmiersprachen (PHP und MySQL)	32
3.1.1.3	Datenbank	33
3.1.1.3.1	Datenstruktur.....	33
3.1.1.3.2	Inhalte.....	35
3.1.1.3.3	Verwendung bestehender Inhalte von VETIDATA und Nutzung von externen Dienstleistungen.....	39
3.2	Literaturanalyse zu dopingrelevanten Alkaloiden.....	39
3.2.1	Zielstellung und Umfang	39
3.2.2	Literatursammlung.....	39
3.2.2.1	Studienidentifikation.....	40
3.2.2.2	Studienvorauswahl	41
3.2.2.3	Prüfung der Studieneignung.....	41
3.2.3	Datensammlung	43
3.2.3.1	Statistische Datenbearbeitung	44
3.2.4	Methoden zur Validierung von Screening-Limits	45
3.2.4.1	Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002).....	45
3.2.4.2	Methode nach HAYWOOD et al. (1990).....	47
3.2.4.3	Methode nach TOBIN et al. (1999)	48
4	Ergebnisse	49
4.1	Anti-Doping-Informationsmodul.....	49

Inhaltsverzeichnis

4.1.1	Datenbank	49
4.1.1.1	FEI-Tabellen	49
4.1.1.2	FN-Tabellen	49
4.1.1.3	EHSLC-Tabelle.....	50
4.1.1.4	Datenpflege	50
4.1.2	Benutzeransicht.....	51
4.1.2.1	Übersichtsseite zum regelkonformen Arzneimittel Einsatz bei Sportpferden	51
4.1.2.2	Präparateansicht	52
4.1.2.2.1	Anti-Doping-Informationen zu Monopräparaten	52
4.1.2.2.2	Anti-Doping-Informationen zu Kombinationspräparaten	53
4.1.2.3	Anti-Doping Informationen bei Wirkstoffansicht.....	54
4.2	Literaturanalyse zu den Alkaloiden Atropin, Scopolamin, Koffein, Theophyllin und	
Morphin	55
4.2.1	Atropin.....	56
4.2.1.1	Ausgewertete Literaturangaben	56
4.2.1.2	Grenzwertbestimmung anhand der veröffentlichten Daten.....	57
4.2.1.2.1	Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002).....	57
4.2.1.2.2	Methode nach HAYWOOD et al. (1990).....	57
4.2.1.2.3	Methode nach TOBIN et al. (1999)	58
4.2.2	Scopolamin	58
4.2.2.1	Ausgewertete Literaturangaben	58
4.2.2.2	Grenzwertbestimmung anhand veröffentlichter Daten	58
4.2.2.2.1	Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002).....	58
4.2.2.2.2	Methode nach HAYWOOD et al. 1990	59
4.2.2.2.3	Methode nach TOBIN et al. (1999)	61
4.2.3	Morphin	61
4.2.3.1	Ausgewertete Literaturangaben	61
4.2.3.2	Grenzwertbestimmung anhand veröffentlichter Daten	61
4.2.3.2.1	Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002).....	61
4.2.3.2.2	Methode nach HAYWOOD et al. (1990).....	63
4.2.3.2.3	Methode nach TOBIN et al. (1999)	65
4.2.4	Koffein.....	65
4.2.4.1	Ausgewertete Literaturangaben	65
4.2.4.2	Grenzwertbestimmung anhand veröffentlichter Daten	65
4.2.4.2.1	Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002).....	65
4.2.4.2.2	Methode nach HAYWOOD et al. (1990).....	67
4.2.4.2.3	Methode nach TOBIN et al. (1999)	68
4.2.5	Theophyllin.....	69
4.2.5.1	Ausgewertete Literaturangaben	69
4.2.5.2	Grenzwertbestimmung anhand veröffentlichter Daten	69
4.2.5.2.1	Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002).....	69
4.2.5.2.2	Methode nach HAYWOOD et al. (1990).....	71
4.2.5.2.3	Methode nach TOBIN et al. (1999)	72

Inhaltsverzeichnis

5	Diskussion.....	73
5.1	Anti-Doping-Informationsmodul.....	73
5.1.1	Inhalt und Umfang	73
5.1.2	Benutzeranzeige.....	75
5.1.3	Fazit und Ausblick zum Anti-Doping-Informationsmodul.....	76
5.2	Literaturanalyse zur Überprüfung der IRLs von Alkaloiden.....	77
5.2.1	Durchführung und Ergebnisse der Literaturanalyse	77
5.2.1.1	Literatursammlung	77
5.2.1.2	Datenextraktion und Datenqualität	80
5.2.2	Bewertung der IRLs der untersuchten Alkaloide.....	81
5.2.2.1	Atropin	81
5.2.2.2	Scopolamin.....	82
5.2.2.3	Morphin.....	83
5.2.2.4	Koffein	86
5.2.2.5	Theophyllin	91
5.2.3	Schlussfolgerungen zu den IRLs	93
6	Zusammenfassung	95
7	Summary	97
8	Literaturverzeichnis	99
9	Anhang.....	115

Abkürzungen

Abkürzungen

µg	Mikrogramm
Abb.	Abbildung
ADMR	Anti-Doping- und Medikamentenkontroll-Regeln
AUC	Area under the curve
B	Interzept für die Eliminationsphase
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Cl	Clearance
CPMA	Canadian Pari-Mutuel Agency
CSS	Cascading Style Sheets
D	Dosis
DVR	Direktorium für Vollblutzucht und Rennen e.V.
EADCMR	Equine Anti-Doping and Controlled Medication Regulations
EFSA	European Food Safety Authority
EHSLC	European Horserace Scientific Liaison Committee
EPK	Effektive Plasmakonzentration
EPSL	Equine Prohibited Substance List
EU	Europäische Union
F	Bioverfügbarkeit
FEI	Fédération Équestre Internationale
FN	Deutsche Reiterliche Vereinigung e.V.
h	Stunde
HTML	Hypertext Markup Language
HVT	Hauptverband für Traber-Zucht e.V.
i.v.	intravenös
IFHA	International Federation of Horseracing Authorities
IPK	Irrelevante Plasmakonzentration
IRL	International Residue Limit
ISL	International Screening Limit
IUK	Irrelevante Urinkonzentration
k _e	Eliminationskonstante
kg	Kilogramm
l	Liter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n	Anzahl
NADA	Nationale Anti Doping Agentur Deutschland
ng	Nanogramm
p	Signifikanzwert
p.o.	per os
PHP	PHP: Hypertext Preprocessor
R ²	Bestimmtheitsmaß
s.c.	subkutan
SQL	Structured Query Language
t ½	Halbwertszeit
TRO	Trabrennordnung
U/P	Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnis
UET	Union Europeenne du Trot
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

Abkürzungen

USA	United States of America
Vd	Verteilungsvolumen
Vd _{ss}	Scheinbares Verteilungsvolumen im Steady State
VETIDATA	Veterinärmedizinischer Informationsdienst für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht
VR	Veterinary Regulations der FEI
WADA	World Anti-Doping Agency

1 Einleitung

Doping im Pferdesport ist seit der Entstehung organisierter Wettkämpfe in der Antike bekannt und wird bereits seit dem 17. Jahrhundert im Pferderennsport systematisch bekämpft (HIGGINS 2006). Obwohl durch den medizinischen Fortschritt seitdem eine Vielzahl neuer, für Dopingzwecke verwendbarer Substanzen verfügbar geworden ist, existieren weiterhin die seit langem für den Pferdesport typischen Arten des Dopings. Diese sind nach KIETZMANN und KLUGE (2016) das Doping auf Sieg und zur Wiederherstellung der natürlichen Leistungsfähigkeit, das vor allem im Pferdesport vorkommende Doping auf Niederlage zur Manipulation von Wetten und das in jüngster Vergangenheit in den Fokus der Pferdesportverbände gelangte unabsichtliche Doping (HERTZSCH et al. 2015).

Das unabsichtliche Doping wird dadurch gekennzeichnet, dass es zu Verstößen gegen geltende Anti-Doping-Regularien kommt, obwohl bei den für das Pferd verantwortlichen Personen tatsächlich keine Intention zur unerlaubten Leistungsbeeinflussung vorhanden war (UNGEMACH 1985). Für diese Dopingform sind zwei Hauptursachen bekannt.

Die erste Hauptursache für das Auftreten unabsichtlichen Dopings findet sich im legitimen Einsatz von Arzneimitteln zur Therapie von Sportpferden. Hier kann es je nach eingesetztem Arzneimittel und Wirkstoff für einen unterschiedlich langen Zeitraum nach der Arzneimittelapplikation zu dopingrelevanten Arzneimittelrückständen in den für die Anti-Doping-Proben genutzten Medien Urin und Blutplasma kommen. Wird keine ausreichend lange Zeit zwischen der Behandlung und der Wettkampfteilnahme eingehalten, können Verstöße gegen die geltenden Anti-Doping-Regularien auftreten (TOBIN et al. 2013). Diese Gefahr muss insbesondere von Pferde behandelnden Tierärzten berücksichtigt werden, da eine Vielzahl der von diesen genutzten apotheken- und verschreibungspflichtigen Tierarzneimitteln bei Sportpferden im Wettkampf nicht nachweisbar sein dürfen. Neben diesem spezifischen Aspekt muss der Tierarzt bei der Behandlung von Pferden eine Vielzahl weiterer arzneimittelrechtlicher Regeln und tiermedizinisch bedingter Zusammenhänge berücksichtigen. Um die hierfür benötigten spezifischen Anti-Doping-Informationen gemeinsam mit den zu beachtenden arzneimittelrechtlichen und pharmakotherapeutischen Inhalten konzentriert auf einer Informationsplattform zur Verfügung stellen zu können, sollten in dieser Arbeit die relevanten Anti-Doping-Informationen in den bestehenden Veterinärmedizinischen Informationsdienst für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht (VETIDATA) integriert werden. Hierfür waren in einem ersten Schritt die umfangreichen rechtlichen Anti-Doping-Bestimmungen auf nationaler und internationaler privatrechtlicher sowie staatsrechtlicher Ebene zu berücksichtigen. Anhand der durch diese Regeln vorgegebenen Struktur konnte in einem zweiten Schritt die technische und inhaltliche Umsetzung des Anti-Doping-Informationsmoduls vorgenommen werden.

Einleitung

Die zweite Hauptursache des unabsichtlichen Dopings ist die Aufnahme von dopingrelevanten Futtermittelinhaltsstoffen und -kontaminanten. Hierbei sind besonders Stoffe aus der Stoffgruppe der Alkaloide von großer Bedeutung (BONNAIRE et al. 2008), wobei auf Grundlage tatsächlich festgestellter Verstöße gegen die Anti-Doping-Regularien exemplarisch das Opioid-Alkaloid Morphin (FEI 2016c), die Methylxanthine Koffein und Theophyllin (FEI 2016d) sowie die Tropan-Alkaloide Atropin und Scopolamin (FEI 2016e) zu nennen sind. Um Nachweise dieser Substanzen in pharmakologisch unwirksamen und daher aus regulatorischer Sicht unkritischen Konzentrationen künftig nicht mehr als Verstoß gegen die Anti-Doping-Regularien zu bewerten, haben wichtige Pferdesportverbände, wie z.B. die International Federation of Horseracing Authorities (IFHA), konkrete Rückstandshöchstmengen in Form der International Residue-Limits (IRLs) für diese und andere Stoffe festgelegt (IFHA 2014).

Bislang existiert keine öffentlich zugängliche unabhängige wissenschaftliche Bewertung dieser Rückstandshöchstmengen. Dies stellt ein mögliches Hindernis für die Akzeptanz jener Regularien in der Öffentlichkeit und im Pferdesport selbst dar. Um dies zu ändern, wurden in dieser Arbeit die IRLs für fünf ausgewählte Alkaloide einer wissenschaftlichen Bewertung mithilfe einer Metaanalyse unterzogen. Beantwortet werden sollten dabei für jedes untersuchte Alkaloid zwei entscheidenden Fragen hinsichtlich der Eignung des IRL für dessen Einsatz im Pferdesport. Zuerst war zu beurteilen, ob das jeweilige IRL geeignet ist, das Bestehen relevanter pharmakologischer Wirkungen im Wettkampf sicher ausschließen zu können. Die Erfüllung dieser Bedingung ist eine essentielle Voraussetzung für einen fairen und dopingfreien Pferdesport. Danach sollte festgestellt werden, ob das entsprechende IRL geeignet ist, positive Dopingbefunde infolge der Aufnahme von im rechtlich zulässigen bzw. nicht vermeidbaren Rahmen kontaminierten Futtern bei Sportpferden zu verhindern. Die Erfüllung dieser Bedingung ist insbesondere für Reiter und die für die Sportpferde verantwortlichen Personen von großer Bedeutung. Diese können ohne eine geeignete Festlegung von Rückstandshöchstmengen infolge der zufälligen Aufnahme dopingrelevanter Futtermittelkontaminanten durch ihr Pferd erheblichen Strafen und Sanktionen ausgesetzt sein, ohne dass sie eine persönliche Schuld für die Nachweisbarkeit dieser Stoffe trifft.

2 Literaturübersicht

2.1 Der Begriff Doping

2.1.1 Etymologischer Ursprung

Der etymologische Ursprung des Wortes „Doping“ ist bislang nicht eindeutig belegt. Es existieren hierzu im Wesentlichen zwei miteinander verwandte Erklärungsansätze. Eine Theorie führt den Begriff auf das Wort „dop“ zurück, welches im 18. Jahrhundert laut HIGGINS (2006) im südafrikanischen Raum von den dortigen Ureinwohnern zur Bezeichnung eines bei rituellen Handlungen konsumierten, hochprozentigen Schnaps verwendet wurde. Über niederländische Siedler soll das Wort seinen Weg nach Europa gefunden haben (GLOCKER 2009). Eine andere Erklärung leitet den Begriff vom niederländischen Wort „doop“ ab (GLOCKER 2009, HIGGINS 2006). Dieses Wort bezeichnete zum einen laut GLOCKER (2009) eine „Flüssigkeit zur Stärkung der Arbeitskraft“, zum anderen eine Methode, bei der Räuber ihre Opfer mit einer Mischung aus Tabak und Samen des alkaloidhaltigen Gemeinen Stechapfels (*Datura stramonium*) betäubten (HIGGINS 2006). Mit letzterer Bedeutung findet sich das Wort Doping in seiner heutigen Schreibweise laut GLOCKER (2009) erstmals 1889 in einem englischsprachigen Jargon-Wörterbuch (BARRÈRE und LELAND 1889). Im Jahr 1900 wurde der Dopingbegriff dann bereits in einer der heutigen Verwendung nahestehenden Art und Weise eingesetzt (HIGGINS 2006).

2.1.2 Begriffsdefinition

Spätestens seit dem von ROSEN (2008) beschriebenen Verbot von Doping im Pferdesport durch den English Jockey Club im Jahr 1903 besteht die Notwendigkeit, den in der Umgangssprache allgemein verständlichen Begriff des Dopings inhaltlich und juristisch genau zu definieren. Hierzu wurden im Laufe der Zeit eine Vielzahl von Definitionen durch unterschiedliche Institutionen und Autoren genannt. Eine der frühesten Definitionen wurde durch die International Association of Athletic Federations im Jahr 1928 im Rahmen des ersten Dopingverbotes durch einen internationalen Sportverband formuliert (IAAF 2006). Sie lautete: „Doping is the use of any stimulant not normally employed to increase the power of action in athletic competition above the average.[...]“ IAAF (2006)

Auf europäischer Ebene wurde durch den Europarat im Jahr 1967 erstmals eine einheitliche Definition vorgeschlagen:

„[...] doping is the administration to or the use by a healthy person, in any manner whatsoever, of agents foreign to the organism, or of physiological substances in excessive quantities or introduced by an abnormal channel, with the sole purpose of affecting artificially and by unfair means the performance of such a person when taking part in a competition,[...]“ Europarat (1967)

Unter Beachtung sportlicher Wettkämpfe bei Tieren definieren UNGEMACH und NÜRNBERGER (1999) Doping als

„[...] die Verabreichung von Substanzen an Mensch und Tier mit dem Ziel einer Beeinflussung der natürlichen und aktuellen Leistungsfähigkeit bei sportlichen Wettkämpfen.“

Für die internationale Bekämpfung von Doping maßgeblich ist heute die von der World Anti-Doping Agency (WADA) entwickelte Definition. Diese lautet in der deutschen Version der Nationalen Anti-Doping Agentur Deutschland (NADA) wie folgt:

„Doping wird definiert als das Vorliegen eines oder mehrerer der nachfolgend in Artikel 2.1 bis Artikel 2.8 festgelegten Verstöße gegen Anti-Doping-Bestimmungen.“ NADA (2010)

Trotz der umfangreichen Bemühungen zur Schaffung einer einheitlichen und rechtlich verbindlichen Definition des Dopingbegriffs existiert bis heute keine international einheitliche und unangefochtene Formulierung, die den Begriff in allen denkbaren Fällen vollständig umgrenzen könnte (LEVENS 2005).

2.2 Dopingformen

Doping kann im Pferdesport in unterschiedlichen Formen auftreten. Je nach betrachteter Fragestellung eignen sich daher unterschiedliche Systeme der Systematisierung zu deren Beschreibung. Besonders bedeutsam ist dabei die Einteilung nach UNGEMACH (1985), welche das Doping unter besonderer Beachtung der im jeweiligen Fall verfolgten Zielstellung kategorisiert. Diese Einteilung ist in der einschlägigen Fachliteratur vorherrschend und wird insbesondere in der deutschsprachigen Fachliteratur häufig, z.B. bei KLUGE (2008), LEVENS (2005) oder BAUMANN (2009), zitiert und soll daher nachfolgend näher beschrieben werden.

2.2.1 Dopingformen nach Zielstellung

2.2.1.1 Formen des positiven Dopings

„**Doping auf Sieg**“ hat eine Steigerung der absoluten Leistungsfähigkeit des Pferdes zum Ziel. Dies kann insbesondere dadurch erreicht werden, dass die im Normalfall geschützten physiologischen Leistungsreserven durch die Ausschaltung körpereigener Schutzmechanismen infolge des Dopings mobilisierbar werden. In der akuten Form des Dopings auf Sieg werden die Substanzen unmittelbar vor dem Wettkampf eingesetzt. Verwendung finden dabei unterschiedliche Wirkstoffgruppen wie z.B. Opioide und Amphetamine. In der chronischen Form werden vor allem Hormone mit anaboler Wirkung wie Androgene oder anabole Steroide eingesetzt. Diese Substanzen werden über einen Zeitraum von bis zu mehreren Monaten während des Trainings eingesetzt und zur Erschwerung des Nachweises bereits vor dem Wettkampf abgesetzt.

Als Sonderform des Dopings auf Sieg existiert die sogenannte paradoxe Form. Hier werden unmittelbar vor dem Wettkampf geringe Dosen von Sedativa zum Erreichen der Wettkampffähigkeit bei leicht erregbaren, ängstlichen Pferden eingesetzt.

„**Doping zur Wiederherstellung der natürlichen Leistungsfähigkeit**“ zielt auf die Wiederherstellung der natürlichen Leistungsfähigkeit eines erkrankten Tieres ab. Im Vordergrund steht dabei der Einsatz von Lokalanästhetika, nichtsteroidalen Antiphlogistika und Glucocorticoiden zur Unterdrückung von schmerzhaften Erkrankungen am Bewegungsapparat. Dem Tier wird dabei die für eine Verbesserung der Erkrankung benötigte Schonung vor einer Wettkampfteilnahme nicht eingeräumt, wodurch es möglicherweise zu einer Verschlimmerung bereits bestehender Krankheitsprozesse kommt. Diese Form des Dopings ist im Pferdesport von besonderer Bedeutung (KLAUS und HAPKE 1994).

„**Doping mit körpereigenen Substanzen**“ wird mit dem Ziel einer Steigerung der aktuellen Leistungsfähigkeit durchgeführt. Zum Einsatz kommen dabei z.B. Eigenbluttransfusionen oder elektrolythaltige Lösungen. Anders als z.B. im Radsport (LOMBARDI et al. (2013) spielt diese Dopingform jedoch aufgrund ihrer zweifelhaften Wirksamkeit bei Equiden eine untergeordnete Rolle (KNIGHT et al. 1999).

„**Physikalisches Doping**“ strebt eine Leistungsverbesserung durch Methoden an, deren Wirkung nicht auf pharmakologischen Effekten beruht. Eingesetzt werden dabei z.B. chirurgische Eingriffe wie Neurektomien, elektrische Reize oder Ultraschall. Physikalisches Doping ist aufgrund der fehlenden Nachweisbarkeit in Urin oder Blutproben bei Dopingkontrollen mit den Methoden der chemischen Analytik nicht kontrollierbar (WEBBON 2002).

2.2.1.2 Formen des negativen Dopings

„**Doping auf Niederlage**“ hat eine Senkung der aktuellen Leistungsfähigkeit eines Pferdes zum Ziel. Angewendet werden dabei beispielsweise Neuroleptika, welche u.a. über eine Hemmung des Fluchtreflexes die Lokomotionsbereitschaft des betroffenen Pferdes senken (DEWEY und MAYLIN 1984). Diese Form des Dopings wird wahrscheinlich vor allem durch Konkurrenten vorgenommen.

2.2.1.3 Weitere Formen des Dopings

„**Maßnahmen zur Erschwerung des Dopingnachweises**“ stellen eine Sonderform des Dopings dar. Dazu können beispielsweise Diuretika zur Senkung der Konzentration des eingesetzten Dopingmittels im Harn verwendet werden (HAGEDORN und SCHULZ 1992). Aufgrund der heutigen, hochempfindlichen Testmethoden für den Nachweis der eigentlichen Dopingsubstanzen und der Substanzen zur Erschwerung des Dopingnachweises ist diese Dopingform inzwischen von nachrangiger Bedeutung (HEFFRON et al. 2013).

„**Unabsichtliches (akzidentiell)es Doping**“ steht im Gegensatz zum vorsätzlichen Doping. Diese Form, bei der keine Absicht vorliegt, das Leistungsvermögen eines Pferdes in unerlaubter Weise zu beeinflussen, stellt für ehrliche Reiter, Pferdebesitzer und Tierärzte die größte Gefahr für einen möglichen Verstoß gegen geltende Antidopingregularien dar. Wichtige Ursachen dafür sind z.B. das mangelnde Wissen über die pharmakokinetischen Parameter von

Arzneimitteln oder Verunreinigungen von Futtermitteln mit verbotenen Stoffen (BREWER et al. 2014, CAMARGO et al. 2005).

2.2.2 Dopingformen nach eingesetzten Mitteln und Methoden

Aufgrund des medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritts unterliegen die potentiell für das Doping im Pferdesport zur Verfügung stehenden Mittel und Methoden einem ständigen Wandel (WONG und WAN 2014). Neben der Vielzahl an potentiell in Frage kommenden pharmakologisch wirksamen Stoffen stehen auch physikalische Methoden und möglicherweise auch bereits gentechnische Methoden zur Beeinflussung der Leistung von Pferden zur Verfügung. Der davon ausgehenden Bedrohung der Integrität des Pferdesports werden durch die Pferdesportverbände zusätzlich zu den Regeln gegen die Verwendung bestimmter Substanzen eigene Vorschriften und Verbote entgegengestellt. Aus diesen ergibt sich eine weitere Systematik zur Strukturierung der im Pferdesport denkbaren Dopingformen anhand der jeweils eingesetzten Mittel und Methoden, welche so bislang in der Literatur noch nicht explizit formuliert wurde, jedoch aus den veröffentlichten Regelwerken der Pferdesportverbände abgeleitet werden kann.

2.2.2.1 Doping mit Substanzen

Unter dem Doping mit Substanzen ist jede Form einer nicht erlaubten Anwendung von Stoffen, insbesondere mit dem Ziel einer unerlaubten Leistungsbeeinflussung, im oder am Sportpferd zu verstehen. Die dabei verwendeten Stoffe können körperfremden oder körpereigenen Ursprungs sein. Beim Doping mit körperfremden Substanzen stehen dabei nach BONNAIRE et al. (2008) und WONG und WAN (2014) vor allem Wirkstoffe aus Arzneimitteln und Stoffe aus kontaminierten Futtermitteln im Vordergrund. Unter körpereigenen Substanzen sind Stoffe zu verstehen, die dem Pferd entnommen wurden und diesem anschließend in veränderter oder unveränderter Form verabreicht werden. Ein Beispiel hierfür ist z.B. das Doping mit Blut oder Blutbestandteilen (KNIGHT et al. 1999).

2.2.2.2 Doping mit physikalischen Methoden

Unter dem Doping mit physikalischen Methoden ist jede unerlaubte Anwendung von Methoden zu verstehen, bei der eine Beeinflussung der Leistung eines Sportpferdes durch die Einwirkung physikalischer Effekte erzielt wird oder werden soll. Bei den chirurgischen Methoden findet dies zumeist durch eine mechanische oder elektrothermische Beeinflussung von Gewebe statt, welche häufig mit einer unterschiedlich starken Gewebszerstörung einhergeht. Ein Beispiel hierfür sind Neurektomien zur Ausschaltung der Schmerz Wahrnehmung. Andere physikalische Methoden beruhen z.B. auf dem Einsatz von thermischer, elektrischer, magnetischer, elektromagnetischer oder kinetischer Energie. Beispielhaft für diese Methoden ist nach der Liste der verbotenen Substanzen und Methoden der FN (2012d) die Stoßwellentherapie, bei der mechanische Schwingungen im Zielgewebe erzeugt werden .

2.2.2.3 Gendoping

Gendoping wird von der World-Anti-Doping-Agency WADA definiert als „die Übertragung von Nukleinsäure-Polymeren oder Nukleinsäure-Analoga“ [sowie] „die Anwendung normaler oder genetisch veränderter Zellen“ (NADA 2014). Verwendung finden dabei „*in vivo*“ und „*ex vivo*“ Methoden (WELLS 2008). Bei den *in vivo* Methoden werden Gene mithilfe von Vektoren wie z.B. Viren in die Zellen des Zielorganismus eingebracht (WELLS 2008). Dieses Vorgehen wird analog bereits in der Gentherapie beim ersten in der Europäischen Union (EU) zugelassenen Gentherapeutikum, dem Arzneimittel Glybera, praktiziert (YLÄ-HERTTUALA 2012). Im Gegensatz dazu werden bei den *ex vivo* Methoden Zellen aus dem Zielorganismus entnommen, im Labor gentechnisch verändert und wieder in den Zielorganismus eingebracht (WELLS 2008). Diese Methoden werden in der Humanmedizin bereits zu therapeutischen Zwecken eingesetzt, z.B. zur Behandlung von Immundefekten. Bis heute gibt es im Pferdesport keinen dokumentierten Fall von Gendoping. Da dies für die Zukunft jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, hat z.B. die Fédération Équestre Internationale (FEI) Gendoping als verbotene Methode bereits in Ihre Regularien aufgenommen (FEI 2016b).

2.3 Rechtliche Bestimmungen zur Dopingbekämpfung

Der Wert des Sports beruht auf dem Grundsatz eines ehrlichen und fairen Wettkampfs. Nur auf dieser Basis kann der Sport seine positiven Wirkungen für das Individuum und die Gesellschaft entfalten. Doping gefährdet nach der allgemeinen Auffassung internationaler Organisationen wie der UNESCO und der Verbände wie der WADA diese gesellschaftliche Grundlage des Sports (UNESCO 2005, WADA 2015). Um den von der WADA (2015) so bezeichneten „inneren Wert“ des Sports zu schützen, wurde ein umfassendes und komplexes Rechtssystem zur Dopingbekämpfung geschaffen. Dieses beruht auf Regeln aus den Bereichen des internationalen und nationalen öffentlichen Rechts, welche in Tabelle 1 zusammengefasst sind, sowie auf Regeln des internationalen und nationalen Privatrechts.

2.3.1 Öffentliches Recht

2.3.1.1 Internationales öffentliches Recht

2.3.1.1.1 Internationales Übereinkommen gegen Doping im Sport

Das internationale Übereinkommen gegen Doping im Sport wurde von der Vollversammlung der UNESCO am 19.10.2005 als erstes globales, völkerrechtlich bindendes zwischenstaatliches Vertragswerk zur Bekämpfung von Doping verabschiedet (MARRIOTT-LLOYD 2010). Das Übereinkommen, dem bis zum Ende des Jahres 2015 insgesamt 182 Staaten beigetreten sind, bildet damit den internationalen Rechtsrahmen für die staatlichen Maßnahmen gegen Doping. Gleichzeitig greift das Übereinkommen die privatrechtlichen Regeln des Welt-Anti-Doping-Codes auf und erklärt die dort festgelegten Grundsätze zur Grundlage aller Maßnahmen der staatlichen Dopingbekämpfung. Es besteht damit eine enge Verbindung zwischen den Maßnahmen der Staaten und der Sportverbände zur Bekämpfung des Dopings. Von besonderer

Bedeutung ist dabei, dass die von der WADA veröffentlichte Liste der verbotenen Substanzen von den Vertragsstaaten in ihrer jeweils aktuellen Form in den Geltungsbereich des Übereinkommens übernommen wird (MARRIOTT-LLOYD 2010). Dadurch entsteht eine für den Bereich des öffentlichen und des privaten Rechts international gleichermaßen gültige Liste der verbotenen Substanzen.

2.3.1.1.2 Übereinkommen gegen Doping des Europarats

Das Übereinkommen gegen Doping wurde als erstes internationales zwischenstaatliches Vertragswerk zur Bekämpfung von Doping von den Mitgliedsstaaten des Europarates sowie einiger anderer Staaten am 16.11.1989 unterzeichnet. Es bildete eine der Grundlagen für das internationale Übereinkommen gegen Doping im Sport und zielt ähnlich wie dieses auf eine Verbesserung der zwischenstaatliche Kooperation und Koordination bei der Dopingbekämpfung ab (UNESCO 2005). Beide Übereinkommen beinhalten keine speziellen Bestimmungen für die Bekämpfung von Doping bei Tieren (ADOLPHSEN 2013).

2.3.1.2 Nationales öffentliches Recht in Deutschland

Verschiedene Gesetzesnormen dienen zur Umsetzung der in den internationalen Vereinbarungen eingegangenen Verpflichtungen Deutschlands. Diese betreffen in der Hauptsache den Verkehr mit Arzneimitteln, da diese aufgrund Ihrer spezifischen Wirkungen besonders für eine missbräuchliche Verwendung geeignet sind. Weitere für den Sport mit Tieren relevante Bestimmungen finden sich im Tierschutzgesetz und im Strafgesetzbuch.

2.3.1.2.1 Arzneimittelgesetz

Seit der Veröffentlichung des Gesetzes zur Bekämpfung von Doping im Sport am 17.12.2015 enthält das Arzneimittelgesetz selbst keine spezifischen Bestimmungen mehr zur Bekämpfung von Doping im Sport. Die Einschränkung der legalen Verfügbarkeit potentieller Dopingmittel für Tiere erfolgt im Arzneimittelgesetz über die allgemeinen Bestimmungen zum Verkehr mit Arzneimitteln. Besonders hervorzuheben sind dabei die Regelungen des § 43 Absatz 5 zur Apothekenpflicht und des § 48 zur Verschreibungspflicht, welche die Abgabe von nicht freiverkäuflichen Arzneimitteln an Tierhalter für die Anwendung bei Tieren auf tierärztliche Hausapotheken und öffentliche Apotheken beschränken. Der Erwerb durch den Tierhalter wird in § 57 mit Ausnahme von apothekenpflichtigen, aber nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln, die ausschließlich für die Anwendung beim nicht Lebensmittel liefernden Tier zugelassen sind, auf den behandelnden Tierarzt und öffentliche Apotheken beschränkt. Die Anwendung der Arzneimittel durch den Tierhalter bei Lebensmittel liefernden Tieren, zu denen Pferde ohne anderslautende Kennzeichnung im Equidenpass zugeordnet werden, findet im § 58 weitere Einschränkungen. So dürfen nach § 58 Absatz 1 Satz 2 apothekenpflichtige aber nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel ohne tierärztliche Behandlungsanweisung vom Tierhalter nur gemäß den Gebrauchsinformationen im Hinblick auf die Tierart, das Anwendungsgebiet, die Dosierung und die Anwendungsdauer angewendet werden.

Verschreibungspflichtige Arzneimittel dürfen bei diesen Tieren vom Tierhalter nach § 58 Absatz 1 Satz 1 nur aufgrund einer tierärztlichen Behandlungsanweisung eingesetzt werden.

2.3.1.2.2 Betäubungsmittelgesetz

Ähnlich wie das Arzneimittelgesetz beschränkt das Betäubungsmittelgesetz die legale Verfügbarkeit von Wirkstoffen, die in den Anhängen I bis III dieses Gesetzes gelistet sind, indem es die Abgabe an Tierhalter nur bei Einhaltung strengen Bedingungen und Dokumentationspflichten erlaubt. So sind die Abgabe bzw. die Verschreibung an den Tierhalter nach § 13 nur dann möglich, wenn diese medizinisch begründet sind. Der Zweck der Abgabe darf nicht über andere Mittel oder Methoden als die Anwendung von Betäubungsmitteln erreichbar sein. Ein Bezug durch den Tierhalter ist nur mit einem von einem Tierarzt ausgestellten Betäubungsmittelrezept aus einer öffentlichen Apotheke oder aus der Hausapotheke des Tierarztes selbst möglich. Der oder die Abgebende muss zusätzlich gemäß Betäubungsmittelverschreibungsverordnung genaue Aufzeichnungen über den Verbleib dieser Mittel führen, so dass dieser durch die Überwachungsbehörden genau nachvollzogen werden kann. Eine missbräuchliche Anwendung zu Dopingzwecken ist damit auf betäubungsmittelrechtlich legalem Wege nur schwer möglich. Verstöße gegen das Gesetz können darüber hinaus mit harten Strafen von bis zu 5 Jahren Freiheitsentzug geahndet werden.

2.3.1.2.3 Tierschutzgesetz

Im Tierschutzgesetz findet sich aktuell das einzige in einem Gesetz der Bundesrepublik Deutschland ausformulierte explizite Verbot von Doping beim Tier. Hierzu heißt es im § 3 Nr. 1b des Gesetzes: „Es ist verboten, [...] an einem Tier im Training oder bei sportlichen Wettkämpfen oder ähnlichen Veranstaltungen Maßnahmen, die mit erheblichen Schmerzen, Leiden oder Schäden verbunden sind und die die Leistungsfähigkeit von Tieren beeinflussen können, sowie an einem Tier bei sportlichen Wettkämpfen oder ähnlichen Veranstaltungen Dopingmittel anzuwenden, [...]“. Die Missachtung dieses Verbots stellt eine Ordnungswidrigkeit dar, die mit einer Geldstrafe von bis zu 25.000 € bestraft werden kann. Führt der Einsatz von Dopingmitteln oder -methoden zu länger anhaltenden oder wiederholten erheblichen Schmerzen oder Leiden beim Tier, so ist eine härtere Bestrafung bis hin zum Freiheitsentzug möglich.

2.3.1.2.4 Strafgesetzbuch

Kommt es durch den Einsatz von Dopingmitteln oder -methoden zur Schädigung des Vermögens eines Dritten, kann Doping als Betrug im Sinne des § 263 beurteilt werden (KAUERHOF et al. 2010). Aufgrund der schwierigen Nachweisbarkeit besitzt diese Rechtsnorm jedoch nur eine geringe Effizienz bei Bestrafung von Doping, so dass die strafrechtliche Verfolgbarkeit des Dopings über den § 263 zur Zeit insgesamt nur eingeschränkt möglich ist (KAUERHOF et al. 2010).

2.3.1.2.5 Anti-Doping-Gesetz

Das deutsche Anti-Doping Gesetz wurde am 17. Dezember 2015 im Bundesanzeiger veröffentlicht. Es ersetzt den bisherigen § 6a des Arzneimittelgesetzes, der bis zur Veröffentlichung des Anti-Doping Gesetzes spezifische Bestimmungen zur Verhinderung des Dopings mit Arzneimitteln beim Menschen enthielt. Wie dieser enthält auch das Anti-Doping-Gesetz keine spezifischen Bestimmungen zur Bekämpfung des Dopings bei Tieren.

Tabelle 1: Regelwerke des öffentlichen Rechts zur Dopingbekämpfung

Regelwerk	Dopingrelevante Inhalte	Geltungsbereich	Regeln für Menschen	Regeln für Pferde
Internationales Übereinkommen gegen Doping im Sport (UNESCO)	Internationaler Rechtsrahmen für staatliche Dopingbekämpfung	International (182 Staaten)	Ja	Nein
Übereinkommen gegen Doping des Europarats	Grundlage des internationalen Übereinkommens gegen Doping im Sport	International (52 Staaten)	Ja	Nein
Arzneimittelgesetz	Regeln zum Bezug und zur Anwendung von Arzneimitteln	Deutschland	Ja	Ja
Betäubungsmittelgesetz	Regeln zum Bezug von Betäubungsmitteln	Deutschland	Ja	Ja
Tierschutzgesetz	Verbot des Dopings bei Tieren	Deutschland	Nein	Ja
Strafgesetzbuch	Straftatbestand Betrug nach § 263	Deutschland	Ja	Nein
Anti-Doping-Gesetz	Verbot des Dopings beim Menschen	Deutschland	Ja	Nein

2.3.2 Privatrecht

2.3.2.1 Internationales Privatrecht

2.3.2.1.1 Der Welt-Anti-Doping-Code der WADA

Der Welt-Anti-Doping-Code der WADA stellt das wichtigste internationale Regelwerk zur Bekämpfung von Doping auf Ebene der privatrechtlich organisierten Sportverbände dar. Der Code trat erstmals zum 1.1.2004 in Kraft und liegt heute in der 3. Fassung, gültig seit dem 1.1.2015, vor. Er besitzt Gültigkeit für alle bedeutenden Sportorganisationen, wie z.B. das Internationale Olympische Komitee und alle Nationalen Olympischen Komitees oder auch für die Internationale Föderation des Verbandsfußballs (FIFA). Der Code enthält umfangreiche

Regelungen zu allen wichtigen Bereichen der Dopingbekämpfung. Diese betreffen beispielsweise eine verbindliche Definition von Verstößen gegen Anti-Doping-Regeln, Sanktionen und Strafen gegen dopende Athleten, Anforderungen an Tests und Labore sowie Regeln für die Antidoping-Forschung und Ausbildung. Weitere wichtige Bestandteil des Welt-Anti-Doping-Codes sind die Listen über verbotene Stoffe und Methoden sowie über Ausnahmen bei bestimmten Stoffen für den therapeutischen Einsatz. Diese Listen dienen als internationale Referenz für die Festlegung der Dopingrelevanz von Substanzen oder Methoden (MARRIOTT-LLOYD 2010). Der Sport mit Tieren wird vom Welt-Anti-Doping-Code und den genannten Listen selbst nicht explizit geregelt. Im Artikel 16 des Codes wird lediglich gefordert, dass bestimmte Regeln wie z.B. die Definition von Doping und die Definitionen der Verstöße gegen Anti-Doping-Regeln von der zuständigen internationalen Sportorganisation inhaltlich zu übernehmen sind. Weiterhin soll diese Organisation eine Liste über die im jeweiligen Sport verbotenen Substanzen bzw. Methoden erstellen und Regeln für die Durchführung der Probennahmen und Untersuchungen bei Anti-Doping-Kontrollen erlassen. Die Liste über die verbotenen Substanzen und Methoden aus dem Welt-Anti-Doping-Code besitzt damit keine Gültigkeit für Pferde. Für den internationalen Pferdesport mit Ausnahme des Pferderennsports entscheidend sind die Regeln der internationalen reiterlichen Vereinigung FEI.

2.3.2.1.2 Anti-Doping-Regularien der FEI

Kernstück der Anti-Doping Regeln der Internationalen Reiterlichen Vereinigung FEI sind die „Equine Anti-Doping and Controlled Medication Regulations“, kurz EADCMRs (FEI 2016f). In Anlehnung an den Welt-Anti-Doping-Code der WADA definieren sie den Begriff Doping und die Verstöße gegen die Anti-Doping-Regeln. Weiterhin regeln sie die Probennahme und Probenuntersuchung, den Ablauf eines Verfahrens aufgrund eines möglichen Verstoßes gegen Anti-Doping-Regeln sowie die damit verbundenen Sanktionen. Darüber hinaus beinhaltet das Regelwerk spezielle Normen für die kontrollierte Medikation. Diese stellt einen Sonderfall im Bereich der Anti-Doping-Regularien im Pferdesport dar. Ihr Zweck ist die Abgrenzung des legitimen therapeutischen Einsatzes von Wirkstoffen bei Pferden außerhalb des Wettkampfs von der aus ethischer Sicht abzulehnenden Medikation eines Pferdes unmittelbar vor bzw. während eines Wettkampfes, z.B. im Sinne des Dopings zur Wiederherstellung der natürlichen Leistungsfähigkeit. Die Regeln zur kontrollierten Medikation umfassen ähnlich der Anti-Doping-Regeln u.a. eine Definition des Begriffs und der möglichen Verstöße, Vorgaben für die Probengewinnung und -untersuchung sowie Bestimmungen für den Ablauf eines Verfahrens und die damit verbundenen Strafen und Sperren.

Für beide Regelungsbereiche der EADCMRs definiert die „Equine Prohibited Substance List“ (EPSL) der FEI (2016a) die geregelten Substanzen bzw. Substanzgruppen. Unterschieden wird dabei zwischen den generell verbotenen Dopingsubstanzen und den außerhalb von Wettkämpfen im Rahmen der kontrollierten Medikation erlaubten Wirkstoffen. Ergänzend zu den EADCMRs und der EPSL bestimmt die sogenannte „Threshold Substance List“ der FEI

(2013) für einige, zumeist körpereigene, Stoffe Grenzwerte für die Dopingrelevanz eines Nachweises in Urin- bzw. Blutproben. Weitere Details zum Ablauf von Dopingkontrollen auf einer unter Schirmherrschaft der FEI ausgetragenen Wettkampfveranstaltung finden sich in den „Veterinary Rules“ der FEI (2016b). Anforderungen an die für die Probenuntersuchung zuständigen Labore sind „FEI Standard for Laboratories“ der FEI (2011) festgehalten.

Laut den EADCMRs sollen diese Regularien von den nationalen Verbänden inhaltlich übernommen werden. Der Zuständigkeitsbereich der FEI beschränkt sich auf die Disziplinen Springreiten, Vielseitigkeit, Dressur, Fahrspport, Distanzreiten, Voltigieren und Westernreiten (FEI 2014d). Der Trab- und Galopprennsport wird von der FEI und den ihr zugehörigen nationalen Verbänden hingegen nicht reglementiert.

2.3.2.1.3 Internationale Regularien im Trab- und Galopprennsport

Im Trab- und Galopprennsport existiert keine direkt mit der FEI vergleichbare Organisation. Die durchgeführten Rennen unterliegen daher jeweils den Bestimmungen der nationalen bzw. lokalen Trab- bzw. Galopprennsportverbände. Im Bereich des Galopprennsports existiert jedoch die „International Federation of Horseracing Authorities (IFHA)“, welche gemäß ihren Statuten u.a. Vorschläge für die Verbesserung der Regularien im Galopprennsport erarbeiten soll (IFHA 1993) und eine gewisse Harmonisierung anstrebt. Hierzu wurde von der IFHA z.B. das „International Agreement on Breeding, Racing and Wagering“ (IABRW) veröffentlicht. Dieses enthält in den Artikel 6 bis 6E umfangreiche Bestimmungen zur Dopingbekämpfung. Den nationalen Galopprennsportverbänden steht es frei, die Artikel des IABRW, auch in Teilen, anzuerkennen und damit in die jeweiligen nationalen Bestimmungen aufzunehmen oder diese abzulehnen. Die Artikel zur Dopingbekämpfung sind dabei aktuell von jeweils mehr als 40 nationalen Verbänden anerkannt und damit Teil der dortigen nationalen Regularien. Die Artikel 6 bis 6E umfassen Bestimmungen zu den im Wettkampf verbotenen Substanzen und Methoden, Regeln zur Medikation der Rennpferde im Training, Vorgaben zur Durchführung der Anti-Doping-Kontrollen innerhalb und außerhalb des Wettkampfes sowie Grenzwerte und empfohlene Nachweisgrenzen für die Bestimmung ausgewählter Substanzen in Anti-Doping-Proben.

Die empfohlenen Nachweisgrenzen für die Untersuchung auf bestimmte für das Sportpferd bedeutsame therapeutische Substanzen werden als **International Screening Limits (ISL)** bezeichnet. Laut WONG und WAN (2014) basieren diese ISLs u.a. auf Daten, die vom European Horserace Scientific Liaison Committee (EHSLC) erarbeitet und zur Verfügung gestellt wurden. Das EHSLC ist eine aus der Kooperation verschiedener europäischer Rennsportverbände hervorgegangene Organisation, deren Ziel es laut BARRAGRY (2006) ist, die Bekämpfung des Dopings im Pferderennsport zwischen den Mitgliedsverbänden zu koordinieren und anzugleichen. Kernaufgaben sind dabei insbesondere die Harmonisierung der Probennahme und Probenanalyse sowie die Schaffung wissenschaftlicher Grundlagen in der Dopingbekämpfung. Anders als die IFHA veröffentlicht das EHSLC selbst keine Daten über empfohlene Screening-Limits, sondern ausschließlich Listen mit Nachweiszeiten für häufig in

der Pferdemedizin eingesetzte Arzneimittel (TOUTAIN 2010a). Screening-Limits des EHSLC, auch als ESL bezeichnet, wurden bisher nur für die Stoffe Koffein, Theophyllin und Theobromin in der Arbeit von MACHNIK et al. (2017) veröffentlicht.

Die nationalen Trabrennsportverbände Europas stimmen ihre nationalen Regeln über die von ihnen gegründete Union Europeenne du Trot (UET) miteinander ab. Zu diesem Zweck wurde das International Agreement on Trotting Races geschaffen (UET 2014). Das Abkommen enthält ähnlich wie das IABRW für den Galopprennsport Bestimmungen zur Bekämpfung des Dopings. Diese sind im Kapitel 4 der Übereinkunft festgehalten und umfassen z.B. Regeln für die Probenahme, die Probenanalyse, die im Wettkampf verbotenen Substanzen und Methoden sowie Grenzwerte für bestimmte Substanzen. Veröffentlichte spezifische Screening-Limits existieren bislang nicht.

2.3.2.2 Nationales Privatrecht

2.3.2.2.1 Anti-Doping-Regularien der FN

Der nationale Fachverband für den Reit-, Fahr- und Voltigiersport in Deutschland ist satzungsgemäß die „Deutsche Reiterliche Vereinigung e.V. Bundesverband für Pferdesport und Pferdezucht – Fédération Équestre Nationale (FN)“ – (FN 2013). Sie gehört der Internationalen Reiterlichen Vereinigung FEI an und unterliegt damit den oben genannten Rahmenbedingungen für die Festlegung von Anti-Doping-Regularien.

Kernstück der von der FN auf dieser Grundlage festgelegten Regeln sind die Anti-Doping- und Medikamentenkontroll-Regeln für den Pferdesport, kurz ADMR (FN 2012b). Als Teil der Leistungsprüfungsordnung der FN (2012c) sind sie für alle Teilnehmer von innerhalb des Zuständigkeitsbereichs der FN veranstalteten Wettkämpfen bindend. Die ADMR definieren in inhaltlicher Übereinstimmung mit den entsprechenden Regelungen der FEI die möglichen Verstöße gegen die Anti-Doping-Regularien. Weiterhin werden durch die ADMR die Abläufe der Medikationskontrollen und die Vorgehensweisen bei der Probenanalyse festgelegt.

Ebenso finden sich in diesen Regeln die Bestimmungen für die im Falle eines möglichen Verstoßes einzuhaltenden Verfahrensabläufe, die Anforderungen an die Beweisführung und die zu verhängenden Sperren und Strafen.

Im Gegensatz zur oben dargestellten einheitlichen Stoffliste der FEI sind bei der Deutschen Reiterlichen Vereinigung e.V. drei Stoff- und Methodenlisten integraler Bestandteil der ADMR. Diese beinhalten anders als die Listen der FEI keine umfangreichen Aufzählungen von Einzelsubstanzen. Vielmehr benennen sie allgemeine Stoffgruppen, welche mit einigen Beispielsubstanzen unterlegt werden. Die Liste nach Anhang 1 definiert die im Wettkampf verbotenen Dopingsubstanzen und Methoden sowie Grenzwerte für einige Steroidhormone. Die Liste nach Anhang 2 definiert die nur im Wettkampf als unerlaubte Medikation verbotenen Substanzgruppen inkl. einiger Grenzwerte für Substanzen aus diesen. Die Liste nach Anhang 3 definiert darüber hinaus Stoffe bzw. Stoffgruppen und Methoden, die sowohl im Wettkampf als

auch im Training verboten sind. Die Einstufung der Substanzen in die verschiedenen Anhänge ist dabei nicht deckungsgleich mit der Einstufung der Substanzen bei der FEI (Anon 2014a). Im Gegensatz zur FEI, welche nur Nachweiszeiten benennt, veröffentlicht die FN konkrete Empfehlungen über Karenzzeiten für verschiedene Wirkstoffe unabhängig vom jeweils verwendeten Medikament, Applikationsweg oder Dosierungsschema (Anon 2015a).

Die Kontrolle der ADMR außerhalb der Wettkämpfe findet im Zuständigkeitsbereich der FN in Kooperation mit der Nationalen Anti Doping Agentur (NADA) statt. Rechtsgrundlage für die Durchführung der Kontrollen ist der Anhang IV der ADMR (FN und NADA 2012). Es werden ausschließlich die Pferde, welche dem Bundeskader für Springen, Dressur oder Vielseitigkeit angehören, kontrolliert. Andere Pferde werden bisher nicht systematisch außerhalb der Turniere durch die FN überwacht.

2.3.2.2.2 Anti-Doping-Regularien des HVT

Der Hautverband für Traberzucht e.V., kurz HVT, ist laut Satzung die zentrale Organisation für die Traberzucht und den Trabrennsport in Deutschland (HVT 2013). Als solchem obliegt es ihm, die Regularien für die Bekämpfung von Doping in seinem Zuständigkeitsbereich zu erlassen. Diese befinden sich im § 93 der Trabrennordnung, kurz TRO (HVT 2016). Neben einer Definition des Dopings und der möglichen Verstöße gegen die Anti-Doping-Regularien sind hier auch die ggf. festzusetzenden Strafen und Sanktionen festgehalten. Detailregelungen zum § 93 der TRO befinden sich in den „Durchführungsbestimmungen zur Feststellung und Verhinderung von Doping gem. § 93 TRO“. Neben den Regelungen zur Durchführung der Probenentnahme und Probenanalyse sind fünf Listen über die erlaubten bzw. nicht erlaubten Mittel und Substanzen enthalten. Die Liste 1 beinhaltet die Substanzen, die grundsätzlich im Wettkampf erlaubt sind. Die Liste 2 enthält die Substanzen, die bis zu einem bestimmten Grenzwert im Blut bzw. Urin im Wettkampf erlaubt sind. Die Liste 3 definiert die sogenannten kontrolliert erlaubten Substanzen, welche in Verbindung mit einer korrekten Dokumentation und Deklaration der Anwendung im Wettkampf erlaubt sind. Die Liste 4 enthält die sog. Doping-Substanzen, welche im Wettkampf grundsätzlich verboten sind und außerhalb des Wettkampfes nur bei Vorliegen medizinischer Gründe und mit korrekter Dokumentation angewendet werden dürfen. Die Liste 5 umfasst alle sonstigen nicht erlaubten Substanzen, die am Renntag nicht festgestellt werden dürfen. Die Kontrollen außerhalb des Wettkampfes werden in den Durchführungsbestimmungen für Trainingskontrollen gemäß § 93 TRO reguliert.

2.3.2.2.3 Anti-Doping-Regularien des DVR

Das Direktorium für Vollblutzucht und Rennen e.V. (DVR) ist gemäß der von ihm erlassenen Rennordnung für die Regelung des Galopprennsports in Deutschland verantwortlich (DVR 2015). Die vom DVR veröffentlichte Rennordnung enthält im Abschnitt XIV. die maßgeblichen Bestimmungen zur Bekämpfung von Doping im Galopprennsport. Diese umfassen unter anderem die Definition eines Verstoßes gegen die Anti-Doping-Bestimmungen, regeln die Entnahme und Auswertung von Dopingproben sowie das Verfahren beim Verdacht

auf das Vorliegen eines Regelverstoßes. Des Weiteren werden die erlaubten und unerlaubten Mittel definiert. Ähnlich zur Regelungssystematik des HVT werden diese mit Hilfe von Listen eingeteilt. Liste I enthält die im Wettkampf erlaubten Substanzen. Liste II nennt die Substanzen, die bis zu einem definierten Grenzwert im Wettkampf erlaubt sind. Die Liste III ist in der aktuellen Regelungssystematik nicht belegt. Die Liste IV nennt Substanzgruppen, deren Anwendung grundsätzlich verboten ist und die daher als Doping-Substanzen klassifiziert werden. Die Liste V umfasst alle sonstigen im Wettkampf nicht erlaubten Substanzen. Beim Galoppsport handelt es sich um einen international ausgeübten Sport, für den wie oben beschrieben internationale Vereinigungen zur Harmonisierung des Regelwerkes existieren. Als Mitglied der International Federation of Horse Racing Authorities (IFAH) hat das DVR die Regelungen des Artikels 6 des International Agreement on Breeding, Racing and Wagering als Anlage 8 in die Rennordnung aufgenommen und in das Gesamtregelwerk der Rennordnung eingearbeitet. Zur Bestimmung von Nachweiszeiten für Substanzen, die im Rahmen einer außerhalb des Wettkampfes stattfindenden notwendigen tierärztlichen Behandlung eingesetzt werden, kooperiert das DVR mit dem EHSLC, welches regelmäßig Listen mit Nachweiszeiten veröffentlicht. Daraus abgeleitet veröffentlicht das DVR selbst Empfehlungen zu Karenzzeiten für ausgewählte Wirkstoffe und Präparate (DVR 2013).

2.4 Dopingrelevante Stoffe

2.4.1 Zum Doping von Pferden verwendete Wirkstoffgruppen

Aufgrund der unterschiedlichen im Pferdesport vorkommenden Dopingformen sind anders als im Humansport eine Vielzahl pharmakologisch wirksamer Substanzen prinzipiell zu Dopingzwecken einsetzbar, welche bei UNGEMACH (1985) umfangreich beschrieben werden. Tatsächliche Relevanz besitzen aber nur relativ wenige Wirkstoffgruppen. Für das Doping auf Sieg werden vor allem anabole Steroide wie Stanozolol und Testosteron (HO et al. 2015b) und Stimulantien wie Apomorphin, Amphetamine und Cocain eingesetzt (UNGEMACH 1985). Ebenfalls bedeutsam ist der Einsatz von Neuroleptika wie z.B. Acepromazin, welches in geringen Dosen zwar bereits einen anxiolytischen, aber noch keinen sedativen Effekt besitzt und somit eine verbesserte Wettkampfleistung verspricht (UNGEMACH 1985). Zur Wiederherstellung der natürlichen Leistungsfähigkeit werden gehäuft Mittel zur Behandlung der beim Sportpferd häufig auftretenden Erkrankungen des Bewegungsapparats genutzt. Wirkstoffe aus den Gruppen der nichtsteroidalen Antiphlogistika und der Glucocorticoide treten hier regelmäßig in positiven Dopingproben auf (BAUMANN 2009, TABBERT 2015). Auch Lokalanästhetika können für diesen Zweck genutzt werden (UNGEMACH 1985). Der Einsatz von Substanzen zur Erschwerung des Dopings nachweises, wie z.B. von Furosemid, hat aufgrund der z.B. bei HAGEDORN und SCHULZ (1992) beschriebenen verbesserten Analytik heute nur noch eine geringere Bedeutung. Unabsichtliches Doping kann nach der Anwendung nahezu aller Arzneimittel zu therapeutischen Zwecken auftreten, wenn die geltenden Anti-Doping-Regeln und einzuhaltende Karenzzeiten nicht

beachtet werden oder es z.B. zu einer Kreuzkontamination der Einstreu durch Ausscheidungen anderer mit dopingrelevanten Arzneimitteln behandelter Pferde kommt (POPOT et al. 2007). Wie aus Tabelle 3 zu entnehmen ist, sind darüber hinaus Stoffe aus der Gruppe der Alkaloide jüngst gehäuft in positiven Dopingproben nachgewiesen wurden. Aufgrund der aktuellen Bedeutung soll nachfolgend näher auf diese Wirkstoffgruppe eingegangen werden.

2.4.2 Alkaloide

2.4.2.1 Abgrenzung der Substanzgruppe

Der Begriff „Alkaloid“ wurde erstmals im Jahr 1819 durch den Apotheker C.F.W. Meißner für eine Gruppe alkalischer Pflanzenstoffe vorgeschlagen (MEIßNER 1819). Aufgrund der Heterogenität der als Alkaloide bezeichneten Stoffe existiert bis heute keine einheitliche Begriffsdefinition. Die International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) definiert Alkaloide als basische, zumeist heterocyclische Stickstoffverbindungen, die hauptsächlich in Pflanzen aber auch im Tierreich vorkommen. Während Aminosäuren, Proteine, Peptide, Nukleotide, Nukleinsäuren, Aminosucker und Antibiotika laut IUPAC nicht zu den Alkaloiden zählen, werden auch bestimmte neutrale Verbindungen, die biogenetisch mit den basischen Alkaloiden verwandt sind, hinzu gerechnet (MACNAUGHT und WILKINSON 1997). Diese rein chemische Definition kann für die Verwendung des Begriffs im medizinischen Kontext etwas genauer gefasst werden. Hier handelt es sich bei Alkaloiden um basische Pflanzenstoffe, die ein oder mehrere Stickstoffatome in zumeist heterozyklischer Form enthalten und im Allgemeinen in Form eines Salzes an pflanzliche Säuren gebunden sind. Sie besitzen zumeist eine starke, spezifische Wirkung auf den Organismus (Hoffmann-La Roche AG und Urban & Fischer 2013). Aufgrund dieser Wirkungen besitzen verschiedene Alkaloide schon lange medizinische Bedeutung und auch eine hohe Relevanz für das Doping bei Pferden (HIGGINS 2006).

2.4.2.2 Regulatorische Bestimmungen

Substanzen aus der Stoffgruppe der Alkaloide wurden nachweislich bereits seit dem 19. Jahrhundert zum Doping bei Pferden eingesetzt (ROSEN 2008). Wie oben beschrieben geht sogar das Wort Doping selbst auf alkaloidhaltige Stoffmischungen zurück (HIGGINS 2006). Aufgrund dieser Tatsache erscheint es nur folgerichtig, dass die bereits im Jahr 1910 vom polnischen Pharmazeuten Bukowski entwickelte erste chemisch-analytische Methode zum Nachweis von Doping beim Pferd den Nachweis von Alkaloiden, wie z.B. Cocain oder Morphin, im Speichel von Sportpferden ermöglichte (POKRYWKA et al. 2010). Aufgrund ihrer spezifischen leistungsbeeinflussenden Wirkungen stellen Alkaloide auch heute einen Schwerpunkt für die Anti-Doping-Regularien und Maßnahmen der Pferdesportverbände dar. Je nach ihrem individuellen Missbrauchspotential und der Möglichkeit einer legitimen tiermedizinischen Verwendung unterliegen sie unterschiedlichen, verbandsspezifischen regulatorischen Bestimmungen. Pharmakologisch wirksame Konzentrationen von Alkaloiden

Literaturübersicht

im Körper von Sportpferden sind bei den deutschen und internationalen Pferdesportverbänden generell nicht gestattet. Einige Alkaloide, wie z.B. das Tropan-Alkaloid Cocain oder das Indol-Alkaloid Reserpin, werden dabei verbandsübergreifend als Doping eingestuft. Andere Alkaloide, wie z.B. das auch therapeutische genutzte Tropan-Alkaloid Atropin, werden im Gegensatz dazu lediglich als verbotene Medikation klassifiziert. Für bestimmte Alkaloide, wie z.B. das Opioid Morphin, gelten zwischen den Verbänden divergierende Regelungen. Grenzwerte existieren für das Phenethylamin-Alkaloid Hordenin und das Purin-Alkaloid Theobromin. Eine Übersicht zu den in den Regularien der FEI und der FN namentlich genannten, natürlich vorkommenden Alkaloiden kann der Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Bestimmungen der FEI und der FN zu natürlich vorkommenden Alkaloiden

Stoff	Regelung FEI (FEI 2016a)	Regelung FN (FN 2012d)
Atropin	Kontrollierte Medikation	Anhang 2
Capsaicin	Verboten	Anhang 1 und 3
Cocain	Verboten	Anhang 1 und 3
Codein	Verboten	Anhang 1
Koffein	Kontrollierte Medikation	Anhang 1
Hordenin	Kontrollierte Medikation	Anhang 2
Morphin	Kontrollierte Medikation	Anhang 1
Reserpin	Verboten	Anhang 1 und 3
Scopolamin	Kontrollierte Medikation	Anhang 2
Strychnin	Verboten	Anhang 1 und 3
Theobromin	Kontrollierte Medikation	Anhang 2
Theophyllin	Kontrollierte Medikation	Anhang 2
Yohimbin	Kontrollierte Medikation	Anhang 2

2.4.2.3 Alkaloid-Quellen mit Bedeutung für den Pferdesport

Stoffe aus der ca. 12000 Substanzen umfassenden Gruppe der Alkaloide sind in etwa 20 % aller bekannten Pflanzenarten enthalten (FACCHINI 2001). Schwerpunkte des Vorkommens bilden dabei bestimmte Pflanzenfamilien wie z.B. die *Ranunculaceae* (LISCOMBE et al. 2005), die *Solanaceae* (MITHÖFER und BOLAND 2012), die *Papaveraceae* oder die *Berberidaceae* (TEUSCHER und LINDEQUIST 1988). Die in den Pflanzen enthaltenen Alkaloide dienen als sekundäre Pflanzenstoffe in erster Linie zum Schutz vor herbivoren Insekten und Wirbeltieren (MITHÖFER und BOLAND 2012). Sie befinden sich daher zumeist auch in den für die Herbivoren zugänglichen Pflanzenteilen, wie z.B. den Blättern oder der Sprossachse (MORARIU und CAULET 2011, MITHÖFER und BOLAND 2012). Je nach ihrem

Literaturübersicht

Verbreitungsgebiet stellen diese Pflanzen somit eine bedeutende Quelle für die alimentäre Alkaloid-Aufnahme durch Pferde dar. Im Falle einer positiven Dopingprobe wird diese daher regelmäßig bei der Identifizierung der Herkunft von Alkaloiden in Betracht gezogen, wie aus Tabelle 3 deutlich hervor geht.

Tabelle 3: Dopingfälle mit Nachweisen von Alkaloiden von 2012 bis 2015 bei FEI und FN

Verband/ Land	Reiter / Pferd	Datum	Substanz	Kommentar und Quelle
FN / Deutschland	Sandra Auffarth / Campus	April 2012	Koffein	Futter nachweislich als Quelle identifiziert (HENNIG 2012)
FEI / Südafrika	Colette Voigt / Honky Tonk Whiz	November 2012	Scopolamin	Futter von der verantwortlichen Person als Quelle der Substanz benannt (FEI 2014b)
FEI / Südafrika	Quinton George / Lislan Rockenroller	März 2013	Scopolamin	Futter von der verantwortlichen Person als Quelle der Substanz benannt (FEI 2014a)
FN / Deutschland	Michael Kölz / Dejavu	Juni 2013	Morphin	Futter bzw. Umweltkontamination als Quelle identifiziert. (HENNIG 2014)
FEI / Frankreich	Muriel Judic / Opium de Breuil	Juli 2013	Morphin	Quelle der Substanz unbekannt. (FEI 2015a)
FEI/ Niederlande	Joanna Zarzecka / Elgora Z Regula	August 2013	Morphin	Futterergänzungsmittel als Quelle identifiziert (FEI 2015b, FEI 2016c)
FEI / Großbritannien	Jonathan Paget / Clifton Promise	September 2013	Reserpin	Futterergänzungsmittel als Quelle identifiziert (FEI 2015d)
FEI / Großbritannien	Kevin McNab / Clifton Pinot	September 2013	Reserpin	Futterergänzungsmittel als Quelle identifiziert (FEI 2015d)
FEI / Dänemark	Julien Anquetin / Heartbeat	Mai 2014	Morphin, Oripavin	Futter als Quelle identifiziert (FEI 2016c)
FEI / Serbien	Katerina Tsvetanova / Preslav	Juni 2014	Atropin, Scopolamin	Futter von der verantwortlichen Person als Quelle für Substanzen benannt (FEI 2015c)

Literaturübersicht

Verband/ Land	Reiter / Pferd	Datum	Substanz	Kommentar und Quelle
FEI / Niederlande	Chenna Van De Spek / Kinka´s Boy	Juni 2014	Morphin, Oripavin	Futter als Quelle identifiziert (Anon. 2015e, FEI 2016c)
FEI / Italien	Sh. Najla Bint Salman Al Khalifa / Salahdin Du Lauragais	Juli 2014	Reserpin	Quelle der Substanz unbekannt (FEI 2016c)
FEI / Polen	Monika Martini / Vitess SC	August 2014	Morphin, Oripavin	Futter als Quelle identifiziert (Anon. 2015e, FEI 2016c)
FN / Deutschland	Marcella Meinecke / Borneo 34	September 2014	Morphin	Futter als Quelle identifiziert (Anon. 2015d)
FEI / Frankreich	Steve Guerdat / Nasa	Mai 2015	Codein, Morphin	Futter als Quelle identifiziert (Anon. 2015e, FEI 2016c)
FEI / Frankreich	Steve Guerdat / Nino des Buissonnets	Mai 2015	Oripavin, Codein, Morphin	Futter als Quelle identifiziert (Anon. 2015e, FEI 2016c)
FEI / Frankreich	Alessandra Bichsel / Charivari KG	Mai 2015	Oripavin, Codein, Morphin	Futter als Quelle identifiziert (Anon. 2015e, FEI 2016c)
FEI / Kolumbien	Constanza Jaramillo / Wakana	Mai 2015	Theophyllin, Koffein	Futter von verantwortlicher Person als Quelle der Substanzen benannt (FEI 2016d, FEI 2016c)
FEI / USA	Sophie Simpson / Why Not	Juli 2015	Capsaicin	Quelle der Substanz unbekannt (FEI 2016c)
FEI / Kolumbien	Carlos Ramirez / Offshore D´Amaury	September 2015	Atropin, Scopolamin	Futter als Quelle identifiziert (FEI 2016c, FEI 2016e)

Als weitere denkbare Quelle für die Herkunft von Alkaloiden in positiven Dopingproben bei Sportpferden sind alkaloidhaltige Arzneimittel zu nennen, die aufgrund ihrer spezifischen pharmakologischen Wirkungen regelmäßige Verwendung in der Pferdemedizin finden. Tabelle 4 zeigt einige für die Pferdemedizin bedeutsame Wirkstoffe aus dieser Gruppe, welche entweder im Anhang der VO (EU) 122/2013 als für Equiden wesentliche Stoffe genannt sind oder die als Tierarzneimittel für Pferde zugelassen sind bzw. aufgrund der Regeln der VO (EU) 37/2010 bei Pferde eingesetzt werden können.

Tabelle 4: Therapeutisch bedeutsame Alkaloide in der Pferdemedizin

Alkaloid	Verwendung
Atropin	Narkoseprämedikation (ALITALO et al. 1986) und Ophthalmikum (WILLIAMS et al. 2000)
Chinidin	Antiarrhythmikum (MCGURRIN et al. 2008)
Codein	Antitussivum (WESTERMANN et al. 2005)
Ephedrin	Behandlung der Hypotonie (FANTONI et al. 2013)
Koffein	Atemanaleptikum (GIGUÈRE et al. 2008)
Morphin	Analgetikum (SANCHEZ und ROBERTSON 2014)
Theophyllin	Bronchospasmolytikum (TODI et al. 1999)

Trotz der großen Diversität der Stoffgruppe lässt sich anhand der öffentlich zugänglichen Meldungen der Pferdesportverbände über den Nachweis von Alkaloiden bei Sportpferden eine begrenzte Zahl von Alkaloiden als zurzeit besonders bedeutsam bezeichnen. In Tabelle 3 sind die in den Jahren 2012 bis 2015 von der FEI/FN nachgewiesenen Alkaloide im Rahmen von Dopingfällen bzw. Dopingverdachtsfällen aufgelistet. Die Rennsportverbände DVR und HVT veröffentlichen keine Informationen zu den Details der in ihren Zuständigkeitsbereichen aufgetretenen Dopingfälle. Aus dieser Auflistung geht hervor, dass im betrachteten Zeitraum vor allem die Opioid-Alkaloide Morphin, Codein und Oripavin, die Tropan-Alkaloide Atropin und Scopolamin, das Indol-Alkaloid Reserpin sowie das Purin-Alkaloid Koffein nachgewiesen wurden.

Morphin, Codein und Oripavin, deren Strukturformeln Abbildung 1 zeigt, kommen als Opioid-Alkaloide in Pflanzen der Familie der Papaveraceae vor. Lediglich Pflanzen der Art *Papaver somniferum* (Schlafmohn) und *Papaver setigerum* (Borstenmohn) sind dabei in der Lage die pentazyklischen Morphinanalkaloide Morphin und Codein zu synthetisieren (ZIEGLER et al. 2006). Oripavin hingegen kommt sowohl im Schlafmohn als auch in anderen Mohnarten wie z.B. *Papaver orientale*, *Papaver cylindricum* und weiteren Mohnspezies vor (HOSZTAFI 2014). Aufgrund seiner weiten Verbreitung sind Kontaminationen des Raufutters bzw. des Grünfutters mit *Papaver somniferum* in vielen Regionen der Welt möglich und beim Sportpferd in verschiedenen Ländern in Asien, Europa und Amerika in der Literatur beschrieben (CAMARGO et al. 2005). Unabhängig von der geographischen Verbreitung des Schlafmohns kann es durch die Kontamination von Kraft-, Ergänzungs- oder Mineralfutter mit verunreinigtem Mohnsamen oder die Verfütterung von mohnhaltigen Backwaren wie Mohnbrötchen zu einer alimentären Aufnahme der darin enthaltenen Alkaloide durch Pferde kommen (KOLLIAS-BAKER und SAMS 2002, HERTZSCH et al. 2015). Eine alimentäre Aufnahme von Opioid-Alkaloiden durch Pferde ist z.B. auch über die anderen oben genannten Mohnarten denkbar. Es existieren jedoch in der Literatur keine Berichte, die eine Verbindung zwischen der Aufnahme von Alkaloiden aus diesen Pflanzen und positiven Dopingproben beim Sportpferd beschreiben. Codein und Morphin sind in Deutschland nicht in zugelassenen Tierarzneimitteln verfügbar (VETIDATA 2016). Ihre Anwendung für die verschiedenen in Tabelle 4 benannten Indikationen in der Pferdemedizin beruht daher auf dem Einsatz eines der

vielen in der Humanmedizin zugelassenen Präparate, die den jeweiligen Wirkstoff enthalten. Oripavin findet im Gegensatz dazu keine Anwendung in der Veterinär- oder Humanmedizin. Dementsprechend existiert in Deutschland auch kein zugelassenes oripavinhaltiges Arzneimittel (DIMDI 2015).

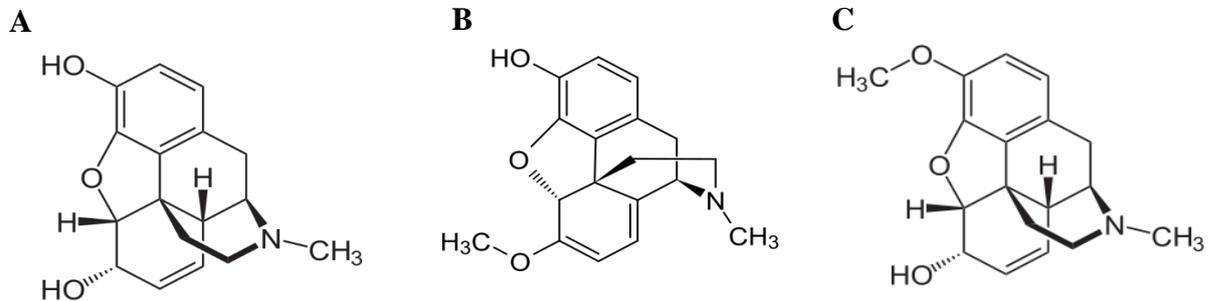


Abbildung 1: Strukturformeln von Morphin (A), Oripavin (B) und Codein (C)

Die Tropan-Alkaloide **Atropin und Scopolamin** sind die Hauptalkaloide der Pflanzen aus der Gattung der Stechäpfel (*Datura*), welche der Pflanzenfamilie der Nachtschattengewächse (*Solanaceae*) zugeordnet werden (GRIFFIN und LIN 2000). Arten dieser Pflanzengattung kommen weltweit in allen gemäßigten Klimazonen vor, wobei insbesondere der Gemeine Stechapfel (*Datura stramonium*) eine besonders weite Verbreitung besitzt (BREWER et al. 2014). Neben den genannten Pflanzen enthalten nach JIRSCHITZKA et al. (2012) auch Vertreter aus den Pflanzenfamilien der Rotholzwurzgewächse (*Erythroxylaceae*), der Windengewächse (*Convolvulaceae*), der Wolfsmilchgewächse (*Euphorbiaceae*) und weiterer Pflanzenfamilien die genannten Alkaloide. Trotz dieses Vorkommens in den diversen Pflanzenfamilien wurden laut BREWER et al. (2014) die in der weltweiten Literatur beschriebenen Nachweise von Scopolamin bzw. Atropin beim Sportpferd, die auf die alimentäre Aufnahme der Alkaloide zurückgeführt werden konnten, ausschließlich durch eine Verunreinigung des Futters mit Bestandteilen von *Datura sp.* verursacht. Andere atropin- bzw. scopolaminhaltige Pflanzen scheinen daher zumindest in der jüngeren Vergangenheit für das Sportpferd von untergeordneter Bedeutung gewesen zu sein. Atropin findet, wie aus Tabelle 4 hervor geht, bei verschiedenen Indikationen Anwendung in der Pferdemedizin. Da zur Zeit mit Ausnahme von Homöopathika kein atropinhaltiges Tierarzneimittel existiert, werden hierfür geeignete atropinhaltige Humanarzneimittel eingesetzt (LÖSCHER 2014, RICHTER und LÖSCHER 2014). Atropin ist ein racemisches Gemisch aus dem in Abbildung 2 gezeigten (R, S)-Hyoscyamin (JOHN et al. 2010). Scopolamin selbst findet im Gegensatz zu Atropin keinen Einsatz in der Pferdemedizin. Es ist in Deutschland zurzeit nur in Form von Augentropfen zur Anwendung als Mydriatikum und Zykloplegikum, z.B. im Präparat Boro-scopol-N Augentropfen® sowie in Form von transdermalen Pflastern wie z.B. im Präparat Scopoderm TTS® zur Vorbeugung von Kinetosen in zugelassenen Arzneimitteln enthalten (DIMDI 2015). Das strukturell eng mit dem Scopolamin verwandte N-Butylscopolamin hingegen ist in

Tierarzneimittel, wie z.B. dem Buscopan compositum ®, enthalten (DIMDI 2015). Beide Substanzen können trotz ihrer strukturellen Ähnlichkeit laut JOHN et al. (2010) analytisch sicher unterschieden werden.

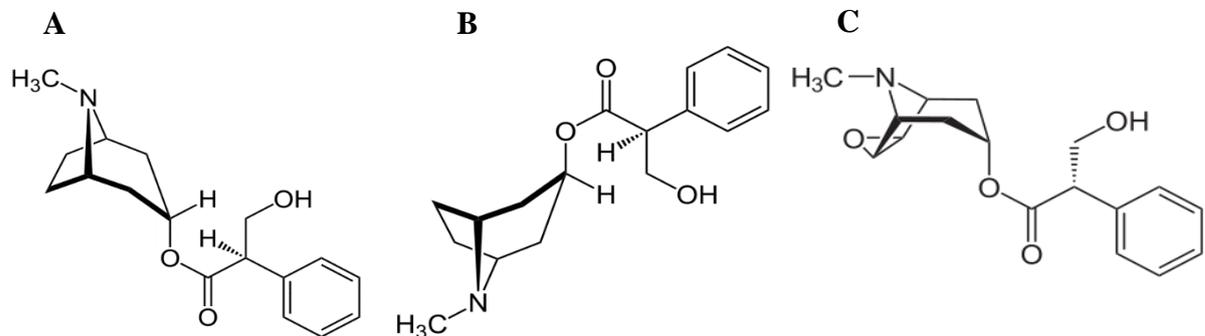


Abbildung 2: Strukturformeln von (R, S)-Hyoscyamin (A, B) und Scopolamin (C)

Reserpin ist ein Indolalkaloid, welches vor allem in den Wurzeln von Pflanzen aus der Gattung Schlangenwurz (*Rauwolfia*) vorkommt (BINDU et al. 2014). Von besonderer Bedeutung ist dabei der Indische Schlangenwurz (*Rauwolfia serpentina*), welcher auf dem indischen Subkontinent sowie in Südostasien natürlicherweise vorkommt und dort in der traditionellen Medizin Verwendung gegen verschiedenste Krankheitsbilder findet, wie z.B. Bluthochdruck oder Schlaflosigkeit (DEY und DE 2011). Obwohl Schlangenwurz kein üblicher Bestandteil von Futtermittel für Pferde ist, gibt es, wie aus Tabelle 3 hervor geht, Fallberichte über die Kontamination von Ergänzungsfuttermitteln für Pferde mit reserpinhaltigen Bestandteilen von *Rauwolfia sp.*, die zu positiven Dopingbefunden bei Sportpferden geführt haben. Vergleichbare Kontaminationen von Nahrungsergänzungsmitteln für Menschen mit reserpinhaltigen *Rauwolfia sp.* sind ebenfalls beschrieben (GALLO et al. 2012). Reserpin wurde seit den 1950er Jahren auch in der modernen Medizin zur Behandlung von Bluthochdruck und von verschiedenen psychischen Erkrankungen beim Menschen eingesetzt (WILKINS 1954, MOORE und MARTIN 1957). In Deutschland ist Reserpin heute noch in dem Kombinationspräparat Briserin N® zum Einsatz beim Menschen zugelassen (DIMDI 2015). Obwohl für das Pferd keine reserpinhaltigen Arzneimittel zugelassen sind, gibt es in der Literatur einzelne Berichte über die Verwendung dieses Alkaloids zur lang andauernden Sedation von Pferden (ANDERSON et al. 1997, BIDWELL et al. 2007).

Koffein ist ein Purin-Alkaloid, welches wie die chemisch eng verwandten Stoffe **Theobromin** und **Theophyllin** der Gruppe der Methylxanthine zugeordnet wird (KOLEVA et al. 2012). Die Struktur der drei Stoffe kann Abbildung 3 entnommen werden. Es kommt in der Natur in verschiedenen Pflanzengattungen vor, teils gemeinsam mit Theobromin oder Theophyllin. Große allgemeine Bekanntheit besitzen dabei Pflanzen aus der Gattung *Coffea*, wie z.B. *Coffea arabica* (Arabischer Kaffee) oder *Coffea canephora* cv. Robusta (Robusta-Kaffee), deren Bohnen mehr als 1 % Koffein in der Trockenmasse enthalten (ASHIHARA und CROZIER

Literaturübersicht

2001). Pflanzen der Gattung *Camellia* wie z.B. *Camellia sinensis* (Tee) enthalten Koffein v.a. in den Blättern. Koffein kann weiterhin in verschiedenen Teilen von Pflanzen aus den Gattungen *Cola*, *Ilex*, *Paullinia*, *Theobroma*, *Citrus* und *Herrania* nachgewiesen werden (KRETSCHMAR und BAUMANN 1999). Die größten Konzentrationen von Theophyllin finden sich mit 0,25 % Gewichtsanteil in der Trockenmasse in Pflanzen der Art *Paullinia cupana* (Guaraná). Pflanzen aus der Gattungen *Theobroma*, wie z.B. *Theobroma cacao* (Kakaobaum), *Camellia* oder *Ilex* enthalten Theophyllin ebenfalls in relevanten Anteilen (SUZUKI et al. 1992). Aufgrund des ausgeprägten weltweiten Konsums von Getränken und Nahrungsmitteln, die Koffein aus den oben genannten Quellen enthalten, wird Koffein als die am häufigsten von Menschen konsumierte psychoaktive Substanz angesehen (KOLEVA et al. 2012). Neben der Verwendung in Nahrungs- und Genussmitteln wird Koffein auch in Humanarzneimitteln eingesetzt. Verwendet wird es dabei als Analgetikum in fixer Kombination mit Acetylsalicylsäure und Paracetamol zur Behandlung von Kopfschmerzen (DIENER et al. 2005) und zur Therapie der primären Apnoe beim Frühgeborenen im Präparat Peyona® in Form einer Infusionslösung (VATLACH et al. 2014, DIMDI 2015). Aktuell ist Koffein in Form des reinen Wirkstoffs in Deutschland in keinem der für den Einsatz in der Tiermedizin zugelassenen Präparate enthalten. Es findet sich jedoch in Phytotherapeutika und in Homöopathika wie z.B. den Präparaten PlantaMun Plantavet® und Coffea praeparata oral® als Bestandteil der für die Herstellung dieser Arzneimittel verwendeten Inhaltsstoffe, wie dem Coffea arabica (VETIDATA 2016). In Österreich hingegen ist Koffein auch als reiner Wirkstoff in Kombination mit Metamizol und verschiedenen Elektrolyten sowie Glucose im auch für Pferde zugelassenen Präparat Novacoc forte® zu finden (VETIDATA 2016). Theophyllin wird in der Humanmedizin und in der Tiermedizin vor allem aufgrund seiner bronchospasmolytischen Wirkung eingesetzt (TODI et al. 1999, GOSEVA et al. 2015). In der Humanmedizin ist eine Vielzahl von Theophyllin-Präparaten in unterschiedlichen Darreichungsformen verfügbar (DIMDI 2015). Tierarzneimittel mit Theophyllin sind im Gegensatz dazu aktuell nicht zugelassen (VETIDATA 2016).

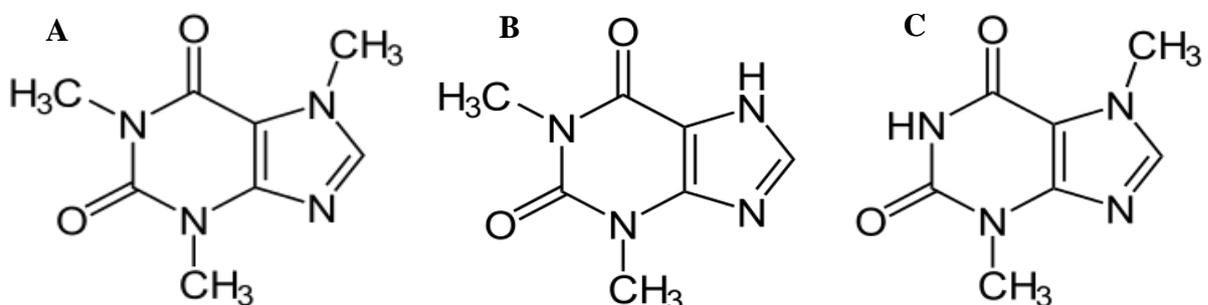


Abbildung 3: Strukturformeln von Koffein (A), Theophyllin (B) und Theobromin (C)

2.5 Grenzwerte, Nachweiszeiten und Karenzzeiten

2.5.1 Pharmakologische Grundlagen der Grenzwertbestimmung

Zu Beginn der Bekämpfung des Dopings im Pferdesport war der chemisch-analytische Nachweis einer verbotenen Substanz beim Sportpferd aufgrund der geringen Nachweisempfindlichkeit nur im Bereich pharmakologisch potentiell relevanter Konzentrationen möglich (TOBIN et al. 1999). So berichten z.B. MORGAN und GELLHORN (1947) von Nachweisgrenzen für verschiedene dopingrelevante Alkaloide im Bereich von 0,2 bis 20 µg/ml Pferdespeichel. Moderne Methoden zum Nachweis von Alkaloiden in Dopingproben erreichen im Vergleich dazu Nachweisgrenzen im Konzentrationsbereich von ca. 0,001 µg/ml (AHMAR et al. 2014). Sehr große Fortschritte in der Absenkung der Nachweisgrenzen wurden auch für eine Vielzahl anderer Stoffgruppen erreicht (TOBIN et al. 2013). Bestimmte Substanzen wie z.B. das Parasympatholytikum Glycopyrrolat können in Dopingproben bereits in Konzentrationen von 0,025 pg/ml nachgewiesen werden (RUMPLER et al. 2011). Aufgrund der großen Fortschritte im Bereich der Analytik entstand die Möglichkeit und die Notwendigkeit, die bei Dopingproben nachgewiesene Konzentration der betreffenden Substanz und nicht allein den qualitativen Nachweis an sich in die regulatorischen Entscheidungen einfließen zu lassen. Gründe dafür sind, dass bestimmte Substanzen als legitime Medikation außerhalb des Wettkampfs beim Pferd einsetzbar sind, bestimmte dopingrelevante Substanzen endogenen Ursprungs sein können oder als Futterinhaltsstoffe bzw. -kontaminanten auftreten (TOBIN et al. 1999). Für diese Stoffe ist es prinzipiell denkbar bestimmte Konzentrationen festzulegen, unterhalb welcher ein Nachweis in einer Dopingprobe nicht als Verstoß gegen die Antidoping-Regeln zu werten ist (TOUTAIN und LASSOURD 2002). Bei der Festlegung dieser Konzentrationen muss für den jeweiligen Stoff sichergestellt sein, dass keine relevante pharmakologische Wirkung mehr vorhanden ist. Hierfür existieren zurzeit zwei verschiedene regulatorische Konzepte. Das **Grenzwert-Konzept** benennt dabei für eine konkrete Substanz die endogen produziert wird oder im Futter als Inhaltsstoff oder Kontaminante vorkommt, z.B. Salicylsäure, eine genau definierte Konzentration unterhalb welcher ein Nachweis der Substanz keinen Regelverstoß darstellt (TOUTAIN 2010b). Das **Screening-Limit-Konzept** zur Festlegung von Internationalen Screening Limits (ISL) oder European Screening Limits hingegen legt Konzentrationen für bestimmte im Rahmen der Therapie von Sportpferden außerhalb des Wettkampfs legitim eingesetzte Substanzen fest. Diese Konzentrationen sind von den Untersuchungslaboren als Nachweisgrenzen zu verwenden. Nur in Dopingproben nachgewiesene Konzentrationen dieser Stoffe oberhalb der definierten Konzentrationen sind als Regelverstöße zu melden (TOUTAIN 2010a). Für Substanzen, die geeignet sind die Leistung eines Pferdes in unerlaubter Weise zu beeinflussen und die nicht die oben genannten Bedingungen erfüllen, gilt das Konzept der sog. **Nulltoleranz**. Dies bedeutet, dass jeder qualitative Nachweis in einer Dopingprobe als Regelverstoß zu werten ist. Die nachweisbare Konzentration wird dabei von der Nachweisgrenze des möglichst sensitiv gewählten Testsystems bestimmt (TOUTAIN und LASSOURD 2002).

Literaturübersicht

Zur Ermittlung von Grenzwerten und Screening-Limits existieren verschiedene Vorgehensweisen. Zur Bestimmung von Screening-Limits für therapeutisch eingesetzte Substanzen sind insbesondere die nachfolgend beschriebenen Methoden nach TOBIN et al. (1999) und nach TOUTAIN und LASSOURD (2002) von Bedeutung.

Der **Ansatz von TOBIN et al. (1999)** beschreibt das Vorgehen zur Ermittlung eines Screening-Limits für einen therapeutisch eingesetzten Wirkstoff wie folgt: Im ersten Schritt wird der kritische pharmakologische Effekt identifiziert. Dies ist die Wirkung der Substanz, die von besonderer Bedeutung für den Pferdesport ist. Bei Lokalanästhetika ist dies z.B. die analgetische Wirkung. Nach der Benennung des kritischen pharmakologischen Effekts wird die höchste Dosis des Wirkstoffs ermittelt, bei welcher dieser Effekt gerade noch nicht auftritt. Im Anschluss daran werden, falls notwendig, die relevanten Metaboliten des Wirkstoffs identifiziert und die mit der ermittelten Dosis korrespondierenden maximalen Plasma- bzw. Urinspiegel des Wirkstoffs und seiner relevanten Metaboliten gemessen. Diese Plasma- bzw. Urinspiegel bilden dann die Grundlage für die Festlegung der jeweiligen Screening-Limits. Limitiert wird diese Methode nach Aussage der Autoren dadurch, dass die ermittelten Werte nur unter Beibehaltung des Applikationsweges, der Dosierung, der Formulierung und unter Beachtung des gleichen kritischen pharmakologischen Effekts valide sind. Sie ist sowohl für systemisch wie auch für lokal wirksame Substanzen geeignet.

Der **Ansatz von TOUTAIN und LASSOURD (2002)** erlaubt im Gegensatz zur Methode nach TOBIN et al. (1999) die Festlegung von Screening-Limits ohne gesonderte experimentelle Bestimmung. Zur Ermittlung eines Screening-Limits wird im ersten Schritt die effektive Plasmakonzentration eines Wirkstoffes berechnet, indem die aus der Literatur entnommene Dosierung des Wirkstoffs durch die Summe der Plasmaclearance im Dosisintervall dividiert wird. Die ermittelte sogenannte effektive Plasmakonzentration wird anschließend durch einen von verschiedenen Faktoren, wie z.B. der Verlässlichkeit der vorhandenen Daten, abhängigen Sicherheitsfaktor dividiert. Dies ergibt die sogenannte irrelevante Plasmakonzentration. Diese entspricht der Konzentration des Wirkstoffs im Plasma, bei der keine relevante pharmakologische Wirkung zu erwarten ist. Aus der irrelevanten Plasmakonzentration wird im nächsten Schritt die korrespondierende irrelevante Urinkonzentration errechnet, indem die irrelevante Plasmakonzentration mit dem Urin/Plasma-Konzentrationsverhältnis des Wirkstoffs im Steady-State multipliziert wird. Im letzten Schritt kann dann die Angemessenheit der ermittelten irrelevanten Plasmakonzentration überprüft werden, indem die mit dieser Konzentration korrespondierende Restmenge des Arzneistoffs im Körper zum Zeitpunkt des Erreichens der irrelevanten Plasmakonzentration berechnet wird. Eine weitere Möglichkeit der Überprüfung bietet die Kalkulation der Zeitdauer zwischen der Applikation des Wirkstoffes und dem Erreichen der irrelevanten Plasmakonzentration. Nach Aussage der Autoren eignet sich die vorgestellte Methode nur für Wirkstoffe, die systemisch wirksam sind und deren Wirkung eng mit dem aktuellen Plasmaspiegel korreliert ist.

Zur Ermittlung von Grenzwerten für Futterinhaltsstoffe und Umweltkontaminanten existieren zwei verschiedene Methoden auf deren Basis bereits Grenzwerte im internationalen Pferdesport festgelegt wurden (TOUTAIN 2010b). Die erste Methode basiert dabei auf der Gewinnung und anschließenden statistischen Auswertung einer größeren Anzahl von Proben aus einer möglichst repräsentativ ausgewählten Stichprobe der zu regulierenden Population der Sport- bzw. Rennpferde. Durch die statistische Auswertung der Proben kann ein Grenzwert abgeleitet werden, der nur mit einer zu wählenden Wahrscheinlichkeit p von z.B. $1/10.000$ in einer Dopingprobe zufällig überschritten wird. Diese Verfahrensweise wurde beispielsweise bei der Überprüfung des bestehenden Grenzwertes für Salicylsäure im Urin von LAKHANI et al. (2004) oder zur Ermittlung eines Grenzwertes für Cobalt durch HO et al. (2015a) eingesetzt. Die Ermittlung von Grenzwerten für körpereigene Substanzen, wie z.B. die Ableitung eines Grenzwertes für Testosteron im Plasma von Wallachen (HO et al. (2015b)), erfolgte ebenfalls durch die Anwendung dieser Methode.

Die zweite Methode, als **Ansatz von HAYWOOD et al. (1990)**, zur Ermittlung von Grenzwerten für Futterinhaltsstoffe und Umweltkontaminanten basiert auf einer experimentellen Exposition von Pferden gegenüber dem zu untersuchenden Stoff. In einem ersten Schritt wird dabei abgeschätzt, welche Konzentration der Substanz im Futter sicher unterschritten werden kann. Grundlage dafür sind z.B. Analyseergebnisse von Futtermitteln, rechtliche Vorschriften über Höchstgehalte des zu untersuchenden Stoffs in Futtermitteln oder Produktspezifikationen der Futtermittelhersteller. Die sicher zu unterschreitende Konzentration des Stoffs im Futter wird einer begrenzten Zahl von Pferden über das Futter zugeführt. Anschließend kann ,ähnlich wie bei der Methode von TOBIN et al. (1999), die mit dieser Konzentration einhergehende maximale Urin- bzw. Plasmakonzentration des Stoffes ermittelt werden. Auf Grundlage der ermittelten Konzentration wird dann unter Einschluss eines durch die zumeist geringe Anzahl untersuchter Tiere statistisch notwendigen Sicherheitszuschlages ein Grenzwert abgeleitet. Diese Methode wurde z.B. zur Ermittlung eines Grenzwertes für Theobromin von HAYWOOD et al. (1990) eingesetzt und beschrieben.

Die verbandsrechtlich verbindliche Entscheidung über die Festlegung eines Grenzwertes bzw. eines Screening-Limits obliegt den jeweils zuständigen Pferdesportverbänden. In diese werden neben den mittels der oben geschilderten Maßnahmen gewonnenen pharmakologischen Erkenntnissen sportpolitische Überlegungen zum Risikomanagement und zur Risikokommunikation mit einbezogen (TOUTAIN 2010b).

2.5.2 Bestimmung von Nachweiszeiten und Karenzzeiten

Bei der veterinärmedizinisch notwendige Behandlung von erkrankten Sportpferden ist es für den behandelnden Tierarzt und die für das Sportpferd verantwortlichen Personen essentiell zu wissen, welcher zeitliche Abstand zwischen der letzten Anwendung eines Arzneimittels und der ersten Teilnahme des Tieres an einem sportlichen Wettkampf vergehen muss, um sicherzustellen, dass durch die Behandlung des Tieres kein Verstoß gegen die Antidoping- und

Literaturübersicht

Medikationskontrollregeln des jeweiligen Verbandes begangen wird. Hierfür sind die Nachweiszeit und die Karenzzeit des jeweiligen Tierarzneimittels entscheidende Informationen. Die Festlegung von Nachweiszeiten erfolgt auf Grundlage pharmakokinetischer Untersuchungen, die wie z.B. bei AUTHIE et al. (2010), L'AMI et al. (2013) oder WIEDER et al. (2015) folgenden Studienaufbau besitzen: Einer Gruppe von sechs bis zehn Tieren wird eine klinisch übliche und wirksame Dosis eines Arzneimittels verabreicht. Nach der Applikation wird der Konzentrationsverlauf des untersuchten Wirkstoffs bzw. der relevanten Metaboliten gemessen und der Zeitpunkt bestimmt, ab welchem bei allen untersuchten Tieren ein nach den Untersuchungsstandards des jeweiligen Pferdesportverbandes für Dopingproben negatives Ergebnis vorliegt. Der zwischen diesem Zeitpunkt und der Applikation des Arzneimittels vergangene Zeitraum entspricht der Nachweiszeit. Diese Nachweiszeit ist jeweils spezifisch für das in der Studie eingesetzte Arzneimittel, den Applikationsweg und das verwendete Dosierungsschema (TOBIN et al. 2013). Aufgrund der durch die relativ kleine Tierzahl bedingten statistischen Unsicherheiten eignen sich Nachweiszeiten nicht zur direkten Ableitung einer Empfehlung für die nach der letzten Anwendung des Arzneimittels bis zur ersten Teilnahme des Pferdes an einem Wettkampf abzuwartenden Zeitspanne (TOUTAIN 2010a). Die hierfür geeignete Zeit wird als Karenzzeit bezeichnet. Sie wird definiert als die Nachweiszeit erweitert um eine angemessene Sicherheitsspanne (TOUTAIN 2010a).

Die Ableitung von Karenzzeiten durch den Tierarzt oder die entsprechende Empfehlung des jeweiligen Pferdesportverbands erfolgt unter Verwendung der experimentell ermittelten Nachweiszeit, auf welche ein festzulegender Zeitraum als Sicherheitsspanne addiert wird (TOUTAIN 2010a). Die jeweils festzulegende Sicherheitsspanne wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Diese lassen sich, wie von TOUTAIN (2010a) beschrieben, den zwei Kategorien biologische Variabilität des Pferdes und veterinärmedizinische Entscheidungen des behandelnden Tierarztes zuordnen. Die biologische Variabilität besitzt dabei laut der von TOUTAIN (2010a) beispielhaft durchgeführten Monte-Carlo-Simulation den größten Einfluss auf die festzulegende Sicherheitsspanne. Wichtigste Faktoren der biologischen Variabilität sind dabei die Clearance und das Verteilungsvolumen. Die vom Tierarzt zu beeinflussenden Faktoren, wie z.B. die Dosierung, die Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch die Auswahl der Formulierung oder des Applikationswegs, sind für die festzulegende Karenzzeit von nachgeordneter Bedeutung. Je nach Ausmaß der biologischen Variabilität der Pharmakokinetik eines Arzneimittel und der für die Ermittlung der Nachweiszeit verwendeten Anzahl von Tieren liegt der von TOUTAIN (2010a) empfohlene Wert der Karenzzeit bei dem 1,4 bis 2-fachen der Nachweiszeiten. Liegt für das betreffende Arzneimittel keine vom jeweiligen Pferdesportverband veröffentlichte Nachweiszeit vor, so muss für die Schätzung einer geeigneten Karenzzeit eine Vielzahl an Faktoren beachtet werden. Diese sind z.B. die gewählte Dosierung, das Dosierungsschema, der Applikationsweg, die für das Arzneimittel charakteristische Pharmakokinetik, der Urin-pH-Wert des Tieres, die Empfindlichkeit der bei

der Untersuchung der Dopingproben eingesetzten Testsysteme sowie der Zeitpunkt der Arzneimittelanwendung im Tagesverlauf (TOBIN et al. 2013).

2.5.3 Veröffentlichte Grenzwerte, Screening-Limits und Nachweiszeiten von Alkaloiden

Aufgrund des Vorkommens von Alkaloiden in Futtermitteln und in Arzneimitteln besteht für die Pferdesportverbände eine besondere Notwendigkeit, Grenzwerte oder Screening-Limits für diese Substanzen in Ihre Anti-Doping-Regularien zu integrieren (BONNAIRE et al. 2008). Für das Alkaloid Theobromin wurde daher bereits Anfang der 1990er Jahre durch HAYWOOD et al. (1990) ein Grenzwert ermittelt, der heute, wie Tabelle 5 zeigt, auf nationaler und internationaler Ebene breite Anwendung findet. Für andere Alkaloide wurden bisher keine Grenzwerte für die Anwendung beim Sportpferd veröffentlicht. Einer der Gründe hierfür sind laut TOUTAIN (2010b) verbandspolitische Befürchtungen über eine negative Wirkung von Grenzwerten für bestimmte Substanzen, wie z.B. Morphin, auf das Bild des Pferdesports in der Öffentlichkeit. Trotz dieser Bedenken wurden im Jahr 2014 von der IFHA Empfehlungen zu sogenannten **International Residue Limits (IRLs)** für 8 Alkaloide veröffentlicht, welche in Tabelle 6 dargestellt sind. Diese sollen ähnlich wie die zuvor existierenden ISL für therapeutische Substanzen als Nachweisgrenzen für die in den akkreditierten Laboren verwendeten Testmethoden zur Untersuchung der in den Empfehlungen genannten Substanzen dienen (IFHA 2014). Die vom EHSLC verwendeten **European Screening-Limits (ESLs)** wurden bisher nicht vollständig veröffentlicht. Bekannt sind nur die in Tabelle 7 aufgeführten Werte für Koffein, Theophyllin und Theobromin, welche von MACHNIK et al. (2017) publiziert wurden.

Nachweiszeiten für die Anwendung von Alkaloiden beim Pferd als Arzneimittel wurden bislang von keinem internationalen Pferdesportverband veröffentlicht. Allein die für den kanadischen Pferderennsport zuständige Canadian Pari-Mutuel Agency (CPMA) hat für die Alkaloide Reserpin und Theophyllin Nachweiszeiten veröffentlicht, welche in Tabelle 8 dargestellt sind. Im Bereich der von der FEI bzw. der FN organisierten Formen des Pferdesports abseits der Rennbahn sind mit Ausnahme des genannten Grenzwertes für Theobromin keine spezifischen Regeln zur Bewertung des Nachweises von Alkaloiden in Anti-Doping-Proben auf Basis der gefundenen Konzentrationen vorhanden. Seit dem 01.01.2016 benennt die FEI jedoch in ihrer Liste der verbotenen Substanzen einige Alkaloide als sogenannte „Specified Substances“, welche aus Tabelle 9 entnommen werden können (FEI 2016a). Für diese Substanzen besteht laut der FEI eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die unbeabsichtigte Aufnahme mit dem Futter. Aus diesem Grund wurden gewisse Erleichterungen für die verantwortliche Person in Verfahren aufgrund des Verstoßes gegen die Anti-Doping-Regularien erlassen, welche bei Vorliegen eines Nachweises einer solchen Substanz eingeleitet werden. Ein Nachweis dieser Substanzen im Rahmen einer Dopingprobe führt ab sofort nicht mehr automatisch zu einer vorläufigen Suspendierung der verantwortlichen Person. Weiterhin

Literaturübersicht

wird im Hauptverfahren zur Abklärung des Regelverstößes die Beweisführung zum Nachweis der Unschuld der verantwortlichen Person erleichtert (FEI 2016f).

Tabelle 5: Grenzwerte für Theobromin der Verbände FN, DVR, HVT, IFHA

Verband	Grenzwert Urin	Grenzwert Plasma
FN	2 µg/ml	0,3 µg/ml
DVR	2 µg/ml	0,3 µg/ml
HVT	2 µg/ml	---
IFHA	2 µg/ml	0,3 µg/ml

Tabelle 6: International Residue Limits der IFHA im Urin

Substanz	Residue Limit
Atropin	60 ng /ml
Bufotenin	10 µg/ml
Koffein	50 ng /ml
Dimethyltryptamin	10 µg/ml
Hordenin	80 µg/ml
Morphin	30 ng/ml
Scopolamin	60 ng/ml
Theophyllin	250 ng/ml

Tabelle 7: European Screening Limits nach MACHNIK et al. (2017)

Substanz	Screening-Limit Plasma	Screening-Limit Urin
Koffein	50 ng/ml	50 ng/ml
Theophyllin	25 ng/ml (Vorgeschlagen)	250 ng/ml
Theobromin	0,3 µg/ml	2 µg/ml

Tabelle 8: Nachweiszeiten von Alkaloiden laut CPMA (2011)

Substanz	Nachweiszeit	Dosierung
Reserpin	7 Tage	Einmalig 2,5 mg i.m.
Theophyllin	4 Tage	Einmalig 1,5 g i.v.

Tabelle 9: Specified Substances der FEI

Substanz	Klassifizierung nach FEI
Atropin	Kontrollierte Medikation
Bufotenin	Verbotene Substanz
Codein	Kontrollierte Medikation
Hordenin	Kontrollierte Medikation
Koffein	Kontrollierte Medikation
Morphin	Kontrollierte Medikation
Oripavin	Verbotene Substanz
Papaverin	Verbotene Substanz
Scopolamin	Kontrollierte Medikation
Thebain	Verbotene Substanz

2.6 Webbasierte Informationsquellen zur regelkonformen Medikation von Sportpferden

Zur regelkonformen Therapie von Sportpferden benötigt der behandelnde Tierarzt Informationen über den Status der bei der Behandlung eingesetzten Wirkstoffe. Aufgrund der Vielzahl der in der Pferdemedizin eingesetzten Wirkstoffe und der oben dargestellten Unterschiede zwischen den Anti-Doping-Regeln der verschiedenen Pferdesportverbände muss der Tierarzt eine große Menge von Informationen vor der Therapieentscheidung beachten und in die sich daran anschließenden Empfehlungen zum weiteren sportlichen Einsatz des Pferdes einfließen lassen. Hierzu können insbesondere webbasierte Informationsquellen ein wichtiges Hilfsmittel für den behandelnden Tierarzt sein. Aktuell existieren zwei von Pferdesportverbänden betriebene öffentlich zugängliche Datenbanken mit Relevanz für Deutschland. Die FEI bietet auf Ihrer Website eine Datenbank an, die nach Wirkstoffen und Handelsnamen für Tierarzneimittel aus dem englischen Sprachraum durchsucht werden kann (FEI 2016g). Die Datenbank umfasst dabei nur Substanzen, die in der Liste der verbotenen Substanzen der FEI enthalten sind. Erlaubte Medikationen, wie z.B. Antiparasitika, sind in dieser Datenbank nicht enthalten. Wird eine gesuchte Substanz in der Datenbank gefunden, gibt die Website den Status der Substanz als verbotene oder kontrollierte Medikation zurück und informiert über ggf. von der FEI veröffentlichte Nachweiszeiten. Weiterhin wird eine beispielhafte Liste der üblichen englischen Handelsnamen für Präparate mit dem gesuchten Wirkstoff angezeigt und die therapeutische Gruppe des Wirkstoffes benannt. Angaben über Präparate, die außerhalb des englischen Sprachraums zugelassen sind und den gesuchten Wirkstoff enthalten, werden nicht gemacht. Die FN bietet auf ihrer Homepage eine Datenbank zur Suche nach der Einstufung bestimmter Substanzen auf Grundlage der Anti-Doping und Medikamentenkontrollregeln ADMR des Verbandes an (FN 2012a). Wird die gesuchte Substanz in der Datenbank gefunden, gibt die Website eine eventuelle Listung der Substanz im Anhang 1, 2 oder 3 der ADMR zurück oder es wird angezeigt, dass die Substanz ADMR-konform und somit nicht dopingrelevant ist. Sind Informationen über Karenzzeiten hinterlegt, werden diese angezeigt. Informationen zu Präparaten, welche die gesuchte Substanz enthalten, werden nicht angezeigt. Zusätzlich wird für bestimmte Substanzen die Einstufung nach den Bestimmungen der FEI inkl. eventuell vorhandener Nachweiszeiten dargestellt. Die Rennsportverbände DVR und HVT bieten aktuell keine webbasierte Substanzsuche an.

2.7 Zielstellung

2.7.1 Integration eines Anti-Doping-Informationsmoduls in VETIDATA

Ziel dieses Abschnitts der Arbeit war es, in das unten näher beschriebene System VETIDATA Informationen zur Einstufung bestimmter, für die Pferdemedizin relevanter Tierarzneimittel und Wirkstoffe auf Grundlage der geltenden Anti-Doping-Bestimmungen zu integrieren. Diese

Informationen sollen Tierärzte bei der optimalen Behandlung von Sportpferden unterstützen und dabei helfen, unbeabsichtigte Regelverstöße zu vermeiden.

Der **Veterinärmedizinische Informationsdienst für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht (VETIDATA)** ist eine webbasierte Informationsplattform für Tierärzte und andere medizinische Fachkreise. Er wird vom Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig in Kooperation mit dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) betrieben. Unter der Webadresse www.vetidata.de erhalten die registrierten Nutzer unter anderem Informationen zu allen in Deutschland zugelassenen Tierarzneimitteln und Impfstoffen sowie weitergehende Informationen über die rechtlichen Grundlagen zum Einsatz von Arzneimitteln und Wirkstoffen bei Tieren. Der Informationsdienst, welcher seit 2001 besteht, wird stetig aktualisiert und erweitert. VETIDATA hat in allen Bereichen der Tiermedizin in Deutschland eine breite Bekanntheit und wird von praktischen Tierärzten, Behörden und Universitäten verwendet (OTTILIE 2011).

2.7.2 Literaturanalyse zu dopingrelevanten Alkaloiden

Ziel der Literaturanalyse war es, die von der IFHA veröffentlichten International Residue Limits (IRLs) zu ausgewählten Alkaloiden unter Verwendung der veröffentlichten Methoden zur Festlegung quantitativer Regelungen für pharmakologisch aktive Stoffe auf Grundlage der zu diesen Substanzen veröffentlichten Daten zu bewerten und auf Ihre Angemessenheit für den Pferdesport hin zu überprüfen. Dabei sollte für jedes IRL beurteilt werden, ob es geeignet ist, das Bestehen einer relevanten pharmakologischen Wirkung nach systemischer und ggf. lokaler Anwendung sicher ausschließen zu können. Gleichzeitig war zu prüfen, ob das IRL geeignet ist, positive Dopingproben infolge der Aufnahme von geringgradig bzw. im rechtlich zulässigem oder nicht zu vermeidendem Maße mit den berücksichtigten Substanzen kontaminierten Futtermitteln verhindern zu können.

Die Literaturanalyse wurde für alle Alkaloide durchgeführt, welche im Zeitraum von 2012 bis 2015 bei einem Turnier unter der Leitung der FEI oder der FN im Rahmen einer positiven Dopingprobe nachgewiesen werden konnten und für die ein Screening-Limit der IFHA existiert. Wie aus Tabelle 3 und Tabelle 6 entnommen werden kann, sind dies die fünf Alkaloide Atropin, Scopolamin, Koffein, Theophyllin und Morphin.

Grund für die Auswahl dieser Substanzen war, dass sie aufgrund Ihres Vorkommens in Dopingproben aus der jüngeren Vergangenheit von aktueller Relevanz sind und alle 5 Stoffe prinzipiell neben ihrer möglichen Verwendung als Dopingmittel beim Pferd auch über Futtermittel oder kontaminierte Futtermittelzusatzstoffe aufgenommen werden können. Ein Vorsatz zur unerlaubten Leistungsbeeinflussung durch die verantwortliche Person ist demnach nicht automatisch beim Nachweis dieser Substanzen anzunehmen. Bei diesen Stoffen ist die Unterscheidung zwischen einer bewussten Verabreichung und einer unbeabsichtigten Aufnahme über das Futter somit von besonderer Bedeutung.

3 Material und Methoden

3.1 Anti-Doping-Informationsmodul

Wie im Abschnitt 2.7.1 beschrieben, sollte in dieser Arbeit ein Anti-Doping-Informationsmodul in das bestehende VETIDATA-System eingefügt werden. Die hierfür eingesetzten Materialien und Methoden werden nachfolgend erläutert.

3.1.1 Verwendete Technologien

Das Anti-Doping-Informationsmodul stellt eine Erweiterung des bestehenden Systems VETIDATA dar. Um eine vollständige Integration der zusätzlichen Informationen zu gewährleisten, wurden die bereits für die bestehende Website www.vetidata.de in Verwendung befindlichen Technologien zur Anzeige und Verwaltung der Daten eingesetzt.

3.1.1.1 HTML und CSS

Die im Rahmen dieser Arbeit genutzte „Hypertext Markup Language“ HTML ist die grundlegende Auszeichnungssprache zur Darstellung und Verknüpfung von Informationen auf Webseiten im World Wide Web. Sie wurde im Jahr 1989 von Tim Berners-Lee entwickelt (BERNERS-LEE 1989). Heute steht sie nach umfangreichen Erweiterungen in der aktuellen Version HTML 5 zur Verfügung (Anon. 2015c), welche Grundlage der Anzeige des Doping-Informationsmoduls ist. Ergänzt wird HTML durch die Technologie der Cascading Style Sheets (CSS). Diese enthalten über die Möglichkeiten von HTML hinausgehende Optionen zur grafischen Gestaltung der Elemente einer Website. CSS wird vom World Wide Web Consortium entwickelt und ständig erweitert (Anon. 2014b). Die auf dem mit dem Internet verbundenen Gerät vorhandene Software zur Anzeige von Webseiten (Browser) erstellt aus den HTML und CSS-Daten die für den Endbenutzer sichtbare Anzeige der jeweiligen Webseite.

3.1.1.2 Programmiersprachen (PHP und MySQL)

Bei PHP: Hypertext Preprocessor, kurz PHP (früher Personal Home Page Tools) handelt es sich um eine Programmiersprache zur Erstellung von Webseiten. Sie wird von „The PHP Group“ gepflegt und ist aktuell in der Version PHP 7 verfügbar (Anon. 2016). Wie in Abbildung 4 verdeutlicht, handelt es sich bei PHP um eine auf dem Server ausgeführte Programmiersprache. Sie ermöglicht die Erstellung sogenannter dynamischer Webseiten, bei denen eine Interaktion zwischen dem Nutzer und der Webseite möglich ist. VETIDATA und das in dieser Arbeit erstellte Anti-Doping-Informationsmodul verwenden PHP unter anderem zum Austausch von Informationen mit der VETIDATA-Datenbank und zur an die Bedürfnisse des jeweiligen Nutzers angepassten Darstellung von Inhalten. Der Informationsaustausch zwischen der Webseite und der Datenbank von VETIDATA ist Grundvoraussetzung für die Anzeige spezifischer Informationen im Browser des Nutzers. Ergänzt wird PHP dabei durch die Verwendung von Elementen der Structured Query Language (SQL). Diese

Programmiersprache dient speziell der Verwaltung, Abfrage und Veränderung der innerhalb der MySQL-Datenbank vorhandenen Informationen. SQL wird von der International Organisation for Standardization verwaltet. Die aktuelle SQL-Version ist im ISO-Standard ISO/IEC 9075:2011 dokumentiert (Anon. 2011a). Als serverseitige Programmiersprachen müssen sowohl PHP als auch SQL auf Servern ausgeführt werden. Hierfür wird ein mit dem Betriebssystem Apache ausgestatteter Webserver, der von einem Webhoster betrieben wird, verwendet. Auf diesem sind die notwendigen PHP-Module installiert. Als Datenbank-Server dient ein MySQL-Community Server, der ebenfalls vom Webhoster betrieben wird.

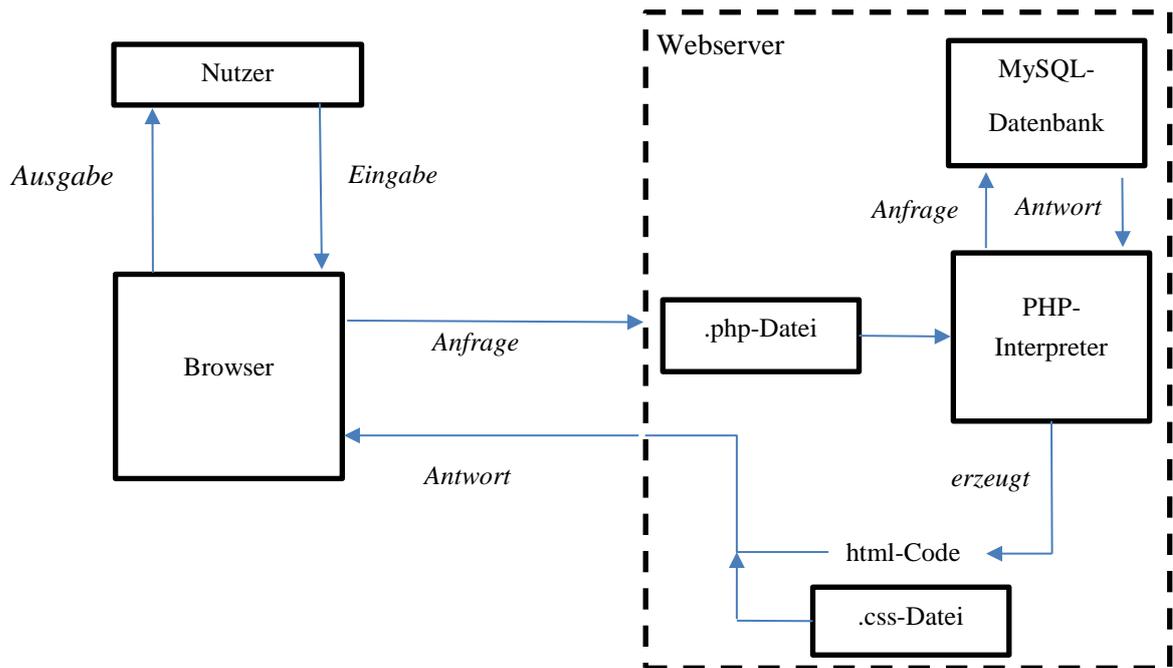


Abbildung 4: Vereinfachtes Funktionsschema eines Webservers mit PHP und MySQL
(modifiziert nach DAVIS und PHILLIPS 2007)

3.1.1.3 Datenbank

3.1.1.3.1 Datenstruktur

Für die Aufnahme der zur Erstellung des Anti-Doping-Informationssystems benötigten Informationen in das bestehende VETIDATA-System wurden weitere Tabellen zur MySQL-Datenbank des Systems hinzugefügt. Die für diese Tabellen entwickelte Struktur orientierte sich an zwei Prämissen. Zum Ersten musste die Verknüpfbarkeit der neuen Daten mit den bestehenden Informationen sichergestellt werden. Zum Zweiten sollten die von den verschiedenen Pferdesportverbänden vorgegebenen spezifischen Regularien korrekt abgebildet werden können. Zu diesem Zweck wurde für jeden der betrachteten Pferdesportverbände zuerst eine Tabelle erstellt, in welcher der verbandsrechtliche Status der betrachteten Wirkstoffe inklusive evtl. vorhandener Grenzwerte eingetragen werden sollte. Tabelle 10 zeigt die dabei

Material und Methoden

verwendete Grundstruktur. Anschließend wurde je Verband eine weitere Tabelle erstellt, in der ggf. benannte Nachweiszeiten und Karenzzeiten verzeichnet werden konnten. Die hier eingesetzte Grundstruktur zeigt Tabelle 11.

Tabelle 10: Struktur der Wirkstoff-Regularien-Tabellen

Spalte	Inhaltsbeschreibung	Datenherkunft
Wirkstoff	Bezeichnung des Wirkstoffs	VETIDATA-Datenbank
Wirkstoffcode	Code zur Verknüpfung mit bestehendem System	VETIDATA-Datenbank
Status	Verbandsrechtliche Einstufung des Wirkstoffs	Verbandsregularien / -informationen
Statushinweis	Erläuterung der verbandsrechtlichen Einstufung des Wirkstoffs	Verbandsregularien / -informationen
Grenzwert Urin	Zahlenwert eines evtl. vorhandenen Uringrenzwertes	Verbandsregularien / -informationen
Einheit Uringrenzwert	Einheit des Uringrenzwertes	Verbandsregularien / -informationen
Grenzwert Plasma	Zahlenwert eines evtl. vorhandenen Plasmagrenzwertes	Verbandsregularien / -informationen
Einheit Plasmagrenzwert	Einheit des Plasmagrenzwertes	Verbandsregularien / -informationen
Status Karenzzeit	Angabe ob Karenz- oder Nachweiszeit vom Verband benannt wurde	Verbandsregularien / -informationen

Tabelle 11: Struktur der Karenz- und Nachweiszeittabellen

Spalte	Inhaltsbeschreibung	Datenherkunft
Wirkstoff	Bezeichnung des Wirkstoffs	VETIDATA-Datenbank
Wirkstoffcode	Code zur Verknüpfung mit bestehendem System	VETIDATA-Datenbank
Dosierung	Angabe evtl. benannter Dosierungen des Wirkstoffs in Bezug auf die Karenzzeit / Nachweiszeit	Verbandsregularien / -informationen
Applikationsweg	Angabe evtl. benannter Applikationswege des Wirkstoffs in Bezug auf die Karenzzeit / Nachweiszeit	Verbandsregularien / -informationen
Karenzzeit / Nachweiszeit	Dauer der angegebenen Karenzzeit / Nachweiszeit	Verbandsregularien / -informationen
Hinweis	Erläuternde Hinweise zur Karenzzeit/ Nachweiszeit des jeweiligen Wirkstoffes	Verbandsregularien / -informationen

Aus Gründen der IT-Sicherheit sind anstelle der tatsächlich in der Datenbank verwendeten Spaltenbezeichnungen in Tabelle 10 und Tabelle 11 beschreibende Spaltenbezeichnungen angegeben.

3.1.1.3.2 Inhalte

Zur Eintragung in die Datenbank wurden alle Substanzen ausgewählt, auf welche mindestens eines der folgenden 3 Kriterien zutrif:

- Listung in der Verordnung (EU) Nr. 37/2010,
- Listung in der Verordnung (EU) Nr. 122/2013,
- als Wirkstoff in einem in Deutschland für Pferde zugelassenem Tierarzneimittel enthalten.

Die hierzu notwendigen Informationen wurden den jeweils aktuell gültigen Fassungen der genannten Verordnungen sowie der bestehenden Wirkstoff- und Präparatedatenbank des VETIDATA-Systems entnommen.

Nach der Auswahl der Wirkstoffe erfolgte die Aufnahme der verbandsrechtlichen Informationen zur Einstufung der Substanzen in die Datenbank. Die dabei verwendeten Datenquellen sind für die spezifischen Regelungen der FEI in Tabelle 12 und für die spezifischen Regelungen der FN in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 12: Datenquellen FEI

Verband	Dokument / Quelle	Inhalte
FEI	Equine Prohibited Substance List (FEI 2016a)	Namentliche Nennung der verbotenen Substanzen und Angabe der Klassifizierung
	Veterinary Regulations (FEI 2016b)	Regelung zum Einsatz von Arzneimitteln bei Pferden während der Wettkämpfe
	Threshold Substance List (FEI 2013)	Grenzwerte namentlich genannter Substanzen
	FEI List of Detection Times (FEI 2014c)	Angabe der Nachweiszeiten ausgewählter Substanzen der FEI

Tabelle 13: Datenquellen FN

Verband	Dokument / Quelle	Inhalte
FN	Anti-Doping und Medikamentenkontroll-Regel für den Pferdesport (FN 2012b)	Beinhaltet Regeln zur Dopingbekämpfung und in den Anhänge 1 bis 3 die Listen der verbotenen Substanzen sowie der verbotenen Methoden und der geltenden Grenzwerte
	www.pferd-aktuell.de/fairersport	Datenbank der FN zur Suche nach der Einstufung von Substanzen gemäß ADMR inkl. Angabe evtl. vorhandener Karenzzeiten
	Persönliche Mitteilung Dr. Michael Düe, Warendorf, 09.12.2014	Einstufung von Substanzen, deren Klassifizierung aus den ADMR nicht eindeutig hervorgeht.

Mithilfe dieser Quellen wurden spezifische Entscheidungsdiagramme zur Aufnahme der Informationen in die Datenbank des Anti-Doping-Informationsmoduls entwickelt. Diese Entscheidungsdiagramme sollten sicherstellen, dass die in die Datenbank aufgenommenen Informationen so gut wie möglich den Regularien der Pferdesportverbände entsprechen und die Entscheidungen über die Zuordnung des jeweiligen verbandsrechtlichen Status innerhalb der Datenbank nachvollziehbar sind. Das Entscheidungsdiagramm zur Erstellung der auf den

Regularien der FEI basierenden Daten kann Abbildung 5 entnommen werden. Zur Klassifizierung der jeweiligen Substanz wurde dabei zuerst geprüft, ob diese in der Equine Prohibited Substance List (EPSL) genannt war.

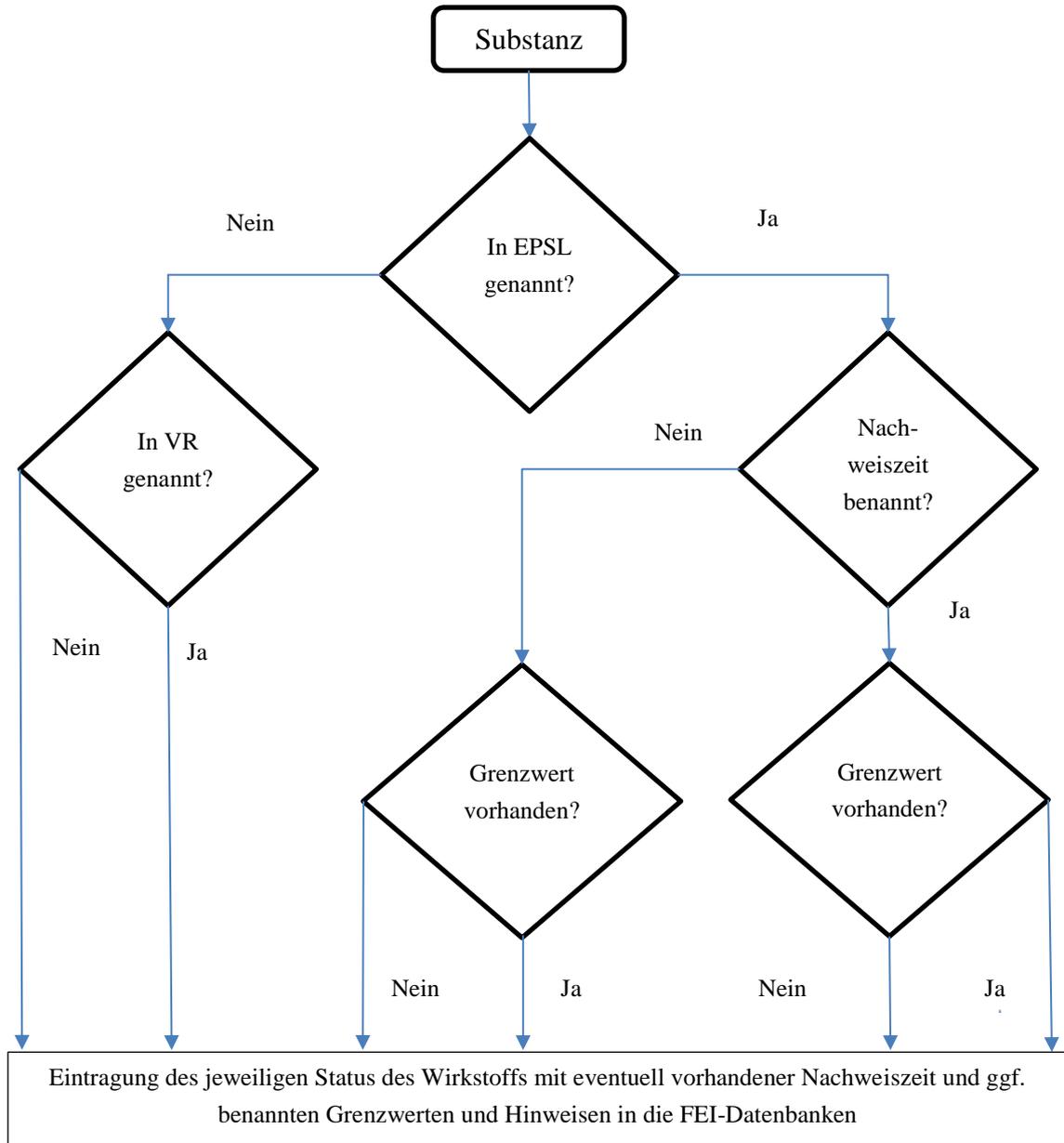


Abbildung 5: Schema der Erstellung der FEI-Datenbank

War dies nicht der Fall, wurde anschließend geprüft, ob Aussagen zu der Substanz in den Veterinary Regulations (VR) der FEI gefunden werden konnten und die ggf. dort vorhandenen Informationen zur Substanz hinterlegt werden konnten. War die Substanz in beiden Quellen nicht genannt, wurde der sich daraus gemäß Artikel 1055 der Veterinary Regulations ergebende legale Status der Substanz in der Datenbank vermerkt. Bei namentlicher Nennung der Substanz in der EPSL wurde der hinterlegte Status in die Datenbank eingetragen. Ergänzt wurde diese

Material und Methoden

Information mit den ggf. vorhandenen Angaben über die in der FEI List of Detection Times genannten Angabe der Nachweiszeit und evtl. vorhandenen Informationen, die der Ermittlung der Nachweiszeit zugrunde lagen. Abschließend wurde geprüft, ob für die Substanz in der Threshold Substance List ein Grenzwert angegeben war. War dies der Fall, wurde der Grenzwert in die Datenbank aufgenommen.

Das Diagramm zur Erstellung der Inhalte der FN-Datenbank ist in Abbildung 6 dargestellt. Zur Klassifizierung der Substanzen wurde dabei im ersten Schritt geprüft, ob diese namentlich in den Anti-Doping- und Medikamentenkontrollregeln (ADMR) genannt waren. War dies nicht der Fall, wurde in der FN-Suchmaschine nach Informationen zur Substanz gesucht und die dort ggf. vorhandenen Informationen in die Datenbank übertragen. War dies ebenfalls nicht der Fall, wurde geprüft, ob in der persönlichen Mitteilung des FN-Tierarztes Herrn Dr. Düe (Michael Düe, Warendorf, 09.12.2014) eine Aussage zur jeweiligen Substanz enthalten war. Diese wurde, falls vorhanden, in die Datenbank aufgenommen. Konnte hier keine Aussage gefunden werden, wurde geprüft, ob die Substanz aufgrund ihrer zweifelsfreien Zugehörigkeit zu einer der in den bisher geprüften Quellen klassifizierten Wirkstoffgruppen zugeordnet werden konnte. War anhand der genannten Quellen keine eindeutige Klassifizierung möglich, wurde dies in der Datenbank vermerkt. Für alle klassifizierbaren Substanzen wurde weiterhin überprüft, ob in den ADMR ein Grenzwert für diese Substanz benannt war, welcher ggf. in die Datenbank aufgenommen wurde. Abschließend wurden die in der FN-Datenbank genannten Karenzzeiten für die jeweiligen Substanzen eingetragen. Zusätzlich zu den Informationen der FEI und der FN wurde eine weitere Tabelle mit den vom EHSLC veröffentlichten Nachweiszeiten angelegt. Die Tabelle bedient sich der in Tabelle 11 angegebenen Grundstruktur und beinhaltet die Informationen der aktuellen Liste der vom EHSLC ermittelten Nachweiszeiten (Anon. 2015b).

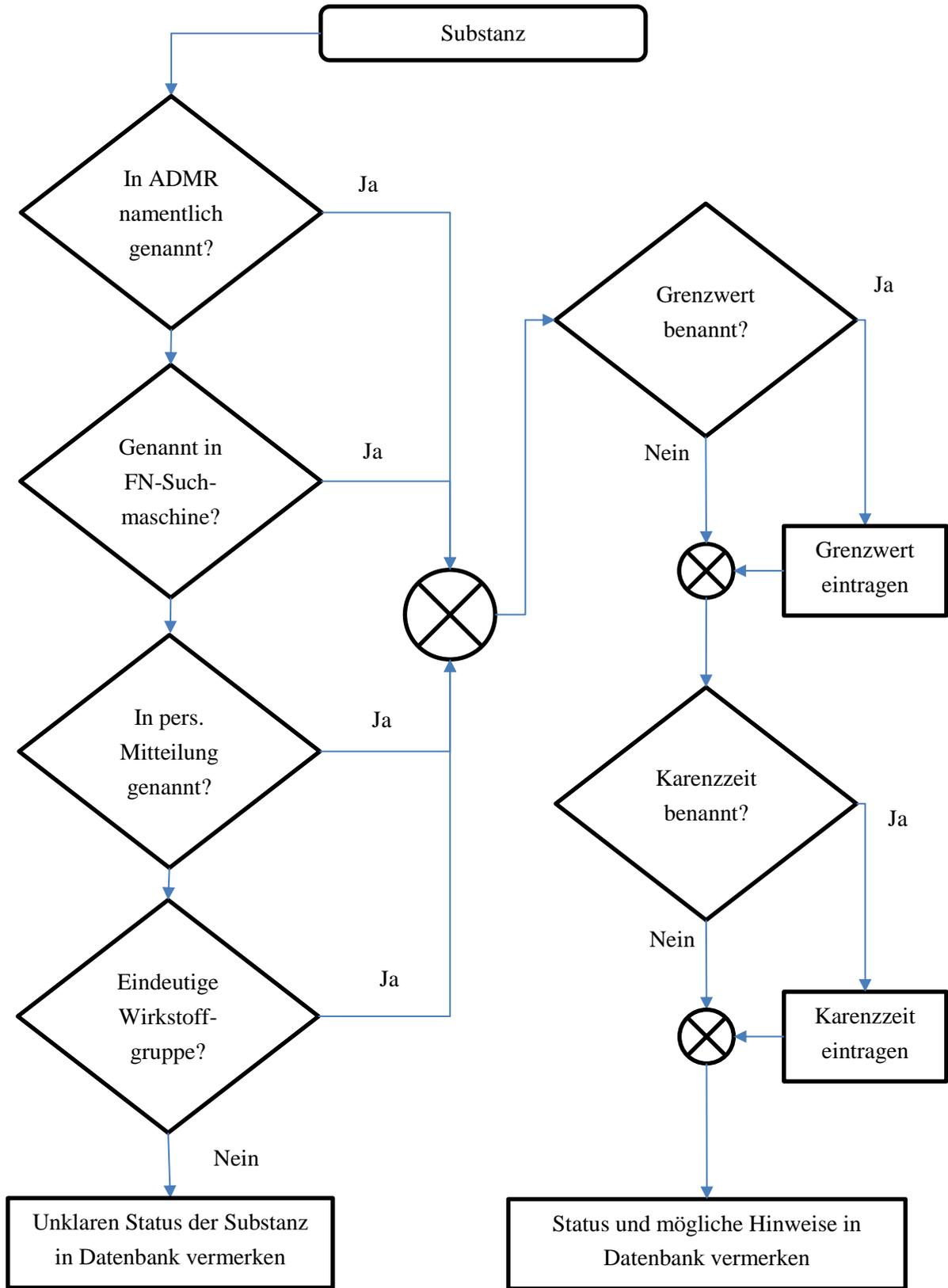


Abbildung 6: Schema zur Erstellung der FN-Datenbank

3.1.1.3.3 Verwendung bestehender Inhalte von VETIDATA und Nutzung von externen Dienstleistungen

Bei der Erstellung des Anti-Doping-Informationsmoduls wurde auf eine Reihe von bereits bestehenden Inhalten des Systems zurückgegriffen, welche mit den neu hinzugefügten Informationen verknüpft wurden. Die verwendeten Inhalte lassen sich in die Teile Datenbank und Informationsanzeige unterteilen. Auf der Ebene der Datenbank wurde das bestehende Verzeichnis aller in Deutschland zugelassenen Tierarzneimittel, inklusive der damit verknüpften Inhalte, und die Tabelle der im VETIDATA-System gelisteten Wirkstoffe genutzt. Aus diesen Quellen wurde ermittelt, welche Wirkstoffe einer der im Abschnitt 3.1.1.3.2 definierten Stoffgruppen zuzuordnen war. Die auf diesem Weg erstellte Liste der Wirkstoffe diente als Grundlage für die Erstellung der Anti-Doping-Tabellen in der VETIDATA-Datenbank.

Zur Entwicklung der Informationsanzeige wurden die den bestehenden Präparaten zugeordneten Verknüpfungen genutzt. Dies betrifft insbesondere folgende Inhalte:

- die Angabe der Tierarten für welche das Präparat zugelassen ist,
- die im Präparat vorhandenen Wirkstoffe und deren Anzahl,
- die zugelassenen Darreichungsformen und Applikationswege des Präparats,
- die Angabe, ob es sich bei dem Präparat um ein Homöopathikum handelt.

Nach der Entwicklung der Anti-Doping-Datenbank und der für die Informationsdarstellung benötigten Anzeigelogik wurde die für die registrierten Nutzer zugängliche Webseite von VETIDATA durch die Firma GetaMedia (Leipzig) in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern von VETIDATA grundlegend überarbeitet und neugestaltet. Die von mir in der Programmiersprache PHP geschriebene Anzeigelogik zur Darstellung der Anti-Doping-Informationen wurde dabei von GetaMedia unter Beibehaltung der durch mich vorgegebenen Grundstruktur der Anzeige in die Webseite integriert.

3.2 Literaturanalyse zu dopingrelevanten Alkaloiden

3.2.1 Zielstellung und Umfang

Wie unter 2.7.2 beschrieben, sollten zu den zentral wirksamen Alkaloiden Atropin, Scopolamin, Koffein, Theophyllin und Morphin umfassende Literaturrecherchen erfolgen, um zu überprüfen, ob die festgelegten International Residue Limits (IRLs) angemessen sind. Gründe für die Auswahl dieser Alkaliode waren insbesondere die Häufigkeit des Vorkommens von Dopingfällen, wozu vorab die in Tabelle 3 dargestellte Literaturrecherche erfolgt war, sowie ihre mögliche Aufnahme als Futtermittelbestandteile bzw. -kontaminanten.

3.2.2 Literatursammlung

Die Literatursammlung wurde unter Verwendung von Elementen der Systematik des PRISMA-Statements zur Durchführung systematischer Reviews und Metaanalysen nach MOHER et al.

(2009) durchgeführt. Insbesondere wurde dabei das dort vorgeschlagene Flussdiagramm zur Datensammlung verwendet und auf die vorliegende Fragestellung angepasst. Ziel dieses unten detailliert beschriebenen Vorgehens war es, eine nachvollziehbare, strukturierte und möglichst vollständige Literatursammlung zur Beantwortung der oben formulierten Fragestellung zu generieren. Die in der geeigneten Literatur enthaltenen Daten wurden anschließend zur Validierung der IRLs der IFHA unter Anwendung der unten geschilderten Methoden extrahiert.

3.2.2.1 Studienidentifikation

Zur Identifikation potentiell relevanter Studien wurden die Literaturdatenbanken „CABI“, „PubMed“, „Web of Science“ und die Publikationsdatenbanken der deutschsprachigen veterinärmedizinischen Hochschulen und Fakultäten verwendet. Die dabei verwendeten Suchbegriffe sind Tabelle 14 zu entnehmen. Betrachtet wurden Studien in deutscher oder englischer Sprache, die bis zum 31.07.2016 veröffentlicht waren. Eine Begrenzung der Suchergebnisse durch andere Parameter fand nicht statt. Vor der Durchführung der Literatursuche wurden weitere Suchbegriffe, auch in französischer Sprache, getestet. Da diese jedoch keinen signifikanten Beitrag zur inhaltlichen Erweiterung des Suchergebnisses lieferten, wurden sie nicht in die finale Literaturanalyse inkludiert. Weiterhin fanden die in den Übersichtsartikeln von CAMARGO et al. (2005), BUDHRAJA et al. (2007) und BREWER et al. (2014) genannten relevanten Literaturstellen sowie die von MACHNIK et al. (2017) nach dem oben genannten Stichtag publizierte Arbeit Berücksichtigung. Wurden bei der unter 3.2.2.3 durchgeführten Prüfung auf die Studieneignung im Volltext Verweise auf andere für diese Arbeit möglicherweise relevante Studien gefunden, wurden diese in der Literatursammlung ebenfalls berücksichtigt. Alle nicht direkt aus der Datenbankrecherche entnommenen Literaturstellen sind in Tabelle 17 als aus „sonstige Quellen“ stammend gekennzeichnet.

Tabelle 14: In der Literaturrecherche verwendete Suchbegriffe je Alkaloid

Atropin	Scopolamin	Koffein	Theophyllin	Morphin
Atropine Horse	Scopolamine Horse	Caffeine Horse	Theophylline Horse	Morphine Horse
Atropine Horse Urine	Tropane Alkaloids Horse	Caffeine Horse Urine	Theophylline Horse Doping	Morphine Horse Pharmacokinetics
Atropine Horse Plasma	Scopolamine Horse Urine	Caffeine Horse Serum	Theophylline Horse Urine	Morphine Intoxication Horse
Atropine Horse Pharmacokinetics	Scopolamine Horse Plasma	Caffeine Horse Pharmacokinetics	Theophylline Horse Plasma	Morphine Horse Urine
Hyoscyamine Horse	Scopolamine Horse Intoxication	Caffeine Horse Intoxication	Theophylline Feed Horse	Morphine Horse Doping
Atropine Horse Doping	Scopolamine Horse Feed	Caffeine Horse Feed	Theophylline Intoxication Horse	Morphine Horse Feed
Atropine Horse Intoxication	Scopolamine Horse Doping	Caffeine Horse Doping	Theophylline Horse Pharmacokinetics	Morphine Horse Intoxication

Material und Methoden

Atropin	Scopolamin	Koffein	Theophyllin	Morphin
Tropane Alkaloids Horse	Scopolamine Horse Pharmacokinetics	Koffein Pferd	Theophyllin Pferd	Opioid Alkaloids Horse Feed
Atropine Horse Feed	Tropane Alkaloids Horse			Morphine Equine
Atropin Pferd	Scopolamin Pferd			Morphin Pferd

3.2.2.2 Studienvorauswahl

Die in der Literatursammlung identifizierten Studien wurden zuerst um alle vorhandene Doppel- und Mehrfachtreffer bereinigt. Anhand der Titel und der Abstracts der gesammelten Studien wurde anschließend ihre mögliche Eignung für die weitere Verwendung in dieser Arbeit geprüft. War diese Möglichkeit gegeben, wurde die jeweilige Studie für die weiterführende Analyse ausgewählt. Offensichtlich nicht geeignete Studien wurden an dieser Stelle aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

3.2.2.3 Prüfung der Studieneignung

Die vorausgewählten Studien wurden im Volltext auf Ihre Eignung für die Inklusion in die weiterführende Analyse geprüft. Die Studien wurden dabei in drei unterschiedliche Studientypen eingruppiert, für die jeweils definierte Inklusionskriterien angewendet wurden. Diese Kriterien entsprachen den Anforderungen an die Verwendbarkeit der Untersuchung in einer der drei unter 3.2.4 beschriebenen Methoden zur Festlegung von Grenzwerten bzw. Screening-Limits.

Beim **ersten Studientyp** handelt es sich um pharmakokinetische Untersuchungen, die zur Analyse nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002) eingesetzt werden können. Die Studien wurden in die Literaturanalyse aufgenommen, wenn folgende Mindestanforderungen erfüllt waren:

- Die Studie wurde an der Tierart Pferd durchgeführt.
- Die Pferde waren mindestens 2 Jahre alt.
- Den Pferden wurde eine definierte Dosis eines der untersuchten Alkaloide verabreicht.
- Die Applikationsart wurde genannt.
- Es wurde mindestens einer der folgenden pharmakokinetischen Parameter des untersuchten Alkaloids angegeben:
 - o Plasmaclearance
 - o Verteilungsvolumen
 - o Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnis
- Die Daten wurden nicht während einer Narkose erhoben.

Material und Methoden

Beim **zweiten Studientyp** handelt es sich um Studien, bei denen die Tiere über das Futter oder über eine direkte orale Verabreichung subtherapeutischen Dosen eines der untersuchten Alkaloide aufgenommen haben. Diese Publikationen können zur Analyse nach der Methode von HAYWOOD et al. (1990) verwendet werden. Die Arbeiten wurden inkludiert, wenn mindestens folgende Kriterien erfüllt waren:

- Die Studie wurde an der Tierart Pferd durchgeführt.
- Die Tiere waren mindestens 2 Jahre alt.
- Den Tieren wurde eine definierte Menge eines oder mehrerer der untersuchten Alkaloide über das Futter oder über direkte orale Eingabe appliziert. Wurde mehr als ein Alkaloid gleichzeitig verabreicht, wurde die Studie nur berücksichtigt, wenn diese Alkaloide nicht im Stoffwechsel des Pferdes ineinander umgewandelt werden.
- Die verabreichte Dosis entspricht einer Stoffmenge, die über kontaminiertes Futter aufgenommen werden kann und nicht offensichtlich zur Leistungsbeeinflussung von Pferden geeignet oder bestimmt ist.
- Die maximale erreichte Konzentration des Stoffes und/ oder seiner Metaboliten im Urin und/oder im Plasma wurde angegeben.

Beim **dritten Studientyp** handelt es sich um Studien, die zur Bewertung nach der Methode von TOBIN et al. (1999) genutzt werden können. Sie wurden in die Literaturanalyse aufgenommen, wenn mindestens folgende Kriterien erfüllt waren:

- Die Studie wurde an der Tierart Pferd durchgeführt.
- Die Tiere waren mindestens 2 Jahre alt.
- Der jeweils untersuchte, dopingrelevante pharmakologische Effekt wurde definiert.
- Den Tieren wurde die höchste Dosis verabreicht, bei welcher dieser Effekt gerade nicht mehr beobachtet werden konnte.
- Die nach der Applikation dieser Dosis auftretenden maximalen Plasma- und/ oder Urinkonzentrationen des Wirkstoffs und/ oder der Metaboliten wurde veröffentlicht.

Daten zu Tieren mit einem Alter von unter 2 Jahren wurden nicht berücksichtigt. Grund dafür ist, dass diese Tiere das Mindestalter zur Teilnahme an Wettkämpfen im Vollblutspport noch nicht erreicht haben (DVR 2015). Das Ausscheidungsverhalten pharmakologisch aktiver Stoffe weicht bei diesen noch nicht voll ausgereiften Tieren zudem teilweise deutlich von dem adulter Tiere ab (KIETZMANN und LÖSCHER 1990), so dass von diesen Tieren gewonnene Daten zu einer Verfälschung der für Sportpferde relevanten Ergebnisse dieser Arbeit hätten führen können.

Tabelle 15: Extrahierte Parameter nach Studientyp

TOUTAIN und LASSOURD (2002)	HAYWOOD et al. (1990)	TOBIN et al. (1999)
Anzahl der untersuchten Tiere	Anzahl der untersuchten Tiere	Anzahl der untersuchten Tiere
Applikationsweg	Applizierte bzw. verfütterte Dosis je Tag	Applikationsweg
Bioverfügbarkeit	Dosierungsschema	Größte Dosis ohne Effekt
Clearance	Maximale Plasma- und Urinkonzentration nach Aufnahme der Dosis	Dosisintervall
Dosierung und Dosierungsintervall		Untersuchter pharmakologischer Effekt
Eliminationshalbwertszeit		Wirkstoffkonzentration im Plasma und Urin
Interzept der Eliminationsphase		
Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnis		
Verteilungsvolumen		

3.2.3 Datensammlung

Die in die weiterführende Analyse inkludierten Studien wurden im Volltext eingehend studiert und alle dort angegebenen relevanten Daten für den jeweils untersuchten Stoff wurden in tabellarischer Form nach ggf. notwendiger Vereinheitlichung der Maßeinheiten notiert. Untersuchte eine Studie unterschiedliche Dosierungen oder Applikationswege, wurden diese jeweils als eigene Datenreihe in die erstellten Tabellen aufgenommen, wenn für diese Datenreihe die Inklusionskriterien erfüllt waren. Je nach Art der in der Studie durchgeführten Untersuchung wurden unterschiedliche Parameter notiert, welche in Tabelle 15 aufgeführt sind.

Ausschließlich graphisch vorhandene Daten, insbesondere Zeit-Konzentrationsverläufe der untersuchten Stoffe im Plasma oder Urin, wurden mithilfe des Programms WebPlotDigitizer (<http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/citation.html>) extrahiert und in numerische Werte überführt.

In einigen Studien, wie z.B. bei ARAMAKI et al. (1996), wurden Werte der Clearance, der Bioverfügbarkeit und der Halbwertszeit nicht explizit angegeben. Publiziert waren aber Rohdaten zur Fläche unter der Kurve (AUC), zum Verteilungsvolumen und zur Eliminationskonstante k_e der jeweiligen Versuchsreihen. Mittels einfacher pharmakokinetischer Gleichungen wurden aus diesen Werten die Clearance, die Halbwertszeit und die Bioverfügbarkeit berechnet. Aufgrund der eingeschränkten Anwendbarkeit der Gleichungen zur Berechnung der Gesamtkörperclearance und der Halbwertszeit wurden diese nur bei auf intravenösen Applikationen beruhenden Daten angewendet. Die so berechneten Daten sind im Ergebnisteil jeweils gesondert gekennzeichnet. Für die Berechnung wurden dabei die folgenden Gleichungen nach SCHIFFTER (2009) verwendet:

- Gesamtkörperclearance = Verteilungsvolumen V_d * Eliminationskonstante k_e
- Bioverfügbarkeit $F = \text{AUC (p.o./i.m.)} / \text{AUC (i.v.)}$

- Halbwertszeit $t_{1/2} = \ln(2) / \text{Eliminationskonstante } k_e$

3.2.3.1 Statistische Datenbearbeitung

Die große Varianz der pharmakokinetischen Parameter in den berücksichtigten Studien des ersten Studientyps machte für die weitere Verwendbarkeit der Daten in der Analyse eine statistische Bearbeitung notwendig. Dies betraf insbesondere die Daten zur Clearance, dem Verteilungsvolumen, der Halbwertszeit und dem Plasma-Urin-Verhältnis der betrachteten Alkaloide. Wie bei CRAIGMILL et al. (2004) beschrieben, ist hierfür eine statistische Auswertung mit Ermittlung des Mittelwerts und der Standardabweichung auf Grundlage der publizierten Daten geeignet. Zur Berechnung dieser Werte wurden die aus der Literatur gewonnenen Datenpunkte wie folgt statistisch bearbeitet. Im ersten Schritt wurde mithilfe des Grubbs-Tests (<http://graphpad.com/quickcalcs/grubbs1>) geprüft, ob in den Daten statistisch signifikante Ausreißer vorhanden waren. War dies der Fall, wurden die betreffenden Werte von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Diese bereinigten Daten wurden im zweiten Schritt mithilfe des Programms SigmaPlot Version 11 unter Einsatz des Shapiro-Wilk-Tests (SHAPIRO und WILK 1965) auf Normalverteilung überprüft. Als normalverteilt wurden Datenreihen mit einem p-Wert $> 0,05$ angesehen. Im Falle des Vorliegens einer Normalverteilung wurde ein einseitiger t-Test zur Ermittlung der für die weitere Berechnung benötigten Werte verwendet. Lag keine Normalverteilung der Daten vor, wurden diese logarithmisch transformiert und anschließend erneut unter Einsatz des Shapiro-Wilk-Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft. Beim Vorhandensein einer Normalverteilung der logarithmisch transformierten Werte wurden diese für die weitere Auswertung mithilfe des einseitigen t-Tests eingesetzt. Dieses Vorgehen wurde z.B. von LACEY et al. (1997) zur statistischen Auswertung pharmakokinetischer Daten empfohlen.

Waren Daten zu Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnissen nur als Verlaufsdaten angegeben, wurden die jeweils zeitgleich gemessenen Konzentrationen im Plasma und im Urin nach der unter 3.2.3 beschriebenen Extraktion in Tabellen des Programms Microsoft Excel 2013 übertragen. Unter Verwendung der Funktionen Division und Median wurde das in der Studie ermittelte mediane Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnis berechnet und zur weiteren Bearbeitung der Fragestellung verwendet.

Aus den Studien zur Auswertung nach der Methode von HAYWOOD et al. (1990) entnommene Daten wurden zunächst in ein Koordinatensystem eingetragen. Die täglich von den Versuchstieren aufgenommene Menge des untersuchten Alkaloids wurde dabei auf der x-Achse aufgetragen, die mit der Aufnahme dieser Menge korrespondierende maximale gemessene Konzentration des Alkaloids im Urin wurde auf der y-Achse aufgetragen. Das so erstellte Diagramm wurde anschließend auf mögliche lineare Beziehungen zwischen den beiden Parametern untersucht. Ergab eine erste Betrachtung die Möglichkeit solch einer Beziehung, wurde die Datenreihe mithilfe einer einfachen linearen Regressionsanalyse im Programm Sigma-Plot Version 11 analysiert. Die Dosis je Tier und Tag fand dabei als unabhängige

Variable Verwendung. Die korrespondierende Urinkonzentration wurde als abhängige Variable angesehen. Zur Erhöhung der Aussagekraft der statistischen Analyse wurde neben den aus den Studien entnommenen numerischen Werten zusätzlich der Datenpunkt $x = 0$ ng/ml und $y = 0$ mg/Tier verwendet, wenn dieser in mindestens einer der einbezogenen Studien experimentell bestätigt wurde. Dieser Datenpunkt entspricht der Tatsache, dass es sich bei den hier betrachteten Substanzen nicht um endogen gebildete Stoffe handelt und diese daher im Urin von Pferden nur vorkommen, wenn sie vorher vom Pferd aufgenommen bzw. an dieses verabreicht wurden (RESPONDEK et al. 2006).

3.2.4 Methoden zur Validierung von Screening-Limits

Wie im Abschnitt 2.5.1 beschrieben, existieren verschiedene Methoden zur Ermittlung von Grenzwerten und irrelevanten Plasma- und Urinkonzentrationen für dopingrelevante Stoffe im Pferdesport. Zur Validierung der für die untersuchten Alkaloide veröffentlichten IRLs der IFHA wurden alle vier beschriebenen Methoden auf ihre Anwendbarkeit im Rahmen dieser Arbeit hin überprüft. Auf Grundlage der bei der Literatursammlung erhobenen Daten konnten die Methoden nach HAYWOOD et al. (1990), nach TOBIN et al. (1999) und nach TOUTAIN und LASSOURD (2002) als prinzipiell anwendbar identifiziert werden, da die hierfür benötigten Informationen für die untersuchten Stoffe der Literatur entnommen werden konnten. Der sehr ungleichmäßige Umfang der veröffentlichten Informationen zu diesen Substanzen ermöglichte jedoch nicht für jeden untersuchten Stoff den Einsatz aller drei Methoden. Die auf der statistischen Analyse von Populationsdaten basierende Methode nach LAKHANI et al. (2004) bzw. HO et al. (2015a) fand in dieser Arbeit keine Anwendung. Hauptgründe dafür waren zum einen die mangelhafte Datenlage und zum anderen das eher punktuelle Vorkommen der betrachteten Stoffe als Futtermittelkontaminanten, so dass eine Auswertung nach dieser Methode nicht als sinnvoll erachtet wurde.

3.2.4.1 Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002)

Die von TOUTAIN und LASSOURD (2002) beschriebene Vorgehensweise zur mathematischen Ermittlung einer irrelevanten Plasma- bzw. Urinkonzentration auf Grundlage vorhandener pharmakokinetischer Daten wurde zur Durchführung eigener Berechnungen auf Grundlage der aus der Literatur entnommenen Daten genutzt. Dabei wurden die nachfolgend erläuterten Gleichungen verwendet.

- I. Berechnung der effektiven Plasmakonzentration (EPK)

$$EPK = \frac{\text{Standarddosis je Dosierungsintervall} * \text{Bioverfügbarkeit}}{\text{Plasma} - \text{Clearance je Dosierungsintervall}}$$

Die verwendete Standarddosis sollte der in ggf. vorhandenen Arzneimittelzulassungen angegebenen Dosierung entsprechen. Ist kein zugelassenes Arzneimittel für Pferde verfügbar, sollte entweder die niedrigste in der Literatur empfohlene Dosierung zur

Berechnung der EPK verwendet werden oder die Dosierung des Wirkstoffes, welche für das Doping beim Pferd die größte Bedeutung besitzt.

II. Berechnung einer irrelevanten Plasmakonzentration (IPK)

$$IPK = \frac{\text{Effektive Plasmakonzentration (EPK)}}{\text{Sicherheitsfaktor}}$$

Der Sicherheitsfaktor zur Berechnung der irrelevanten Plasmakonzentration ist laut den Autoren in erster Linie eine regulatorische Entscheidung, welcher jedoch pharmakologische Überlegungen zugrunde liegen. Als Standardwert wird der Faktor 500 vorgeschlagen. Dieser ergibt sich aus der Multiplikation des Faktors 50 für die Umrechnung einer effektiven, halbmaximalen Plasmakonzentration in eine ineffektive Plasmakonzentration mit einem Faktor von 10 zur Berücksichtigung individueller Variabilitäten bzgl. pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Parameter. Unter bestimmten Umständen ist jedoch auch ein hiervon abweichender Sicherheitsfaktor anwendbar. Dies ist zum Beispiel denkbar, wenn in einer Population nachweislich nur eine sehr geringe Schwankungsbreite der pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Parameter vorhanden ist oder eine Dosis-Wirkungskurve mit einem von 1 abweichenden Form-Faktor h existiert.

III. Berechnung einer irrelevanten Urinkonzentration (IUK)

$$IUK = IPK * \text{Urin - Plasma - Konzentrationsverhältnis}$$

Zur Berechnung soll das Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnis im Fließgleichgewicht, dem sog. „steady-state“ verwendet werden.

IV. Überprüfung der IUK und IPK auf Angemessenheit

Zur Prüfung der IUK und IPK auf ihre Angemessenheit hin schlagen die Autoren zwei Ansätze vor. Zum einen ist die Berechnung der Residualmenge des Wirkstoffs beim Erreichen der irrelevanten Plasmakonzentration möglich. Zum anderen kann die Berechnung der zum Erreichen der IPK notwendigen kürzesten Karenzzeit nach intravenöser Applikation des Wirkstoffs durchgeführt werden. Hierzu werden die folgenden zwei Gleichungen eingesetzt:

$$\text{Residualmenge} = \text{Irrelevante Plasmakonzentration} * \text{Verteilungsvolumen}$$

$$\text{Karrenzzeit} = 1,44 * t_{1/2} * \ln \left(\frac{\text{Interzept der Eliminationsphase}}{\text{Irrelevante Plasmakonzentration}} \right)$$

Bei einer angemessenen IPK sollte die Residualmenge weniger als 1 % der Standarddosis betragen. Die Karenzzeit sollte auf den spezifischen Wirkstoff und dessen klinische Wirkungsdauer bezogen angemessen und akzeptabel sein.

3.2.4.2 Methode nach HAYWOOD et al. (1990)

Bei der Methode nach HAYWOOD et al. (1990) handelt es sich um ein Verfahren zur experimentellen Bestimmung von Screening-Limits und Grenzwerten von Substanzen, die von Sportpferden als Kontaminanten über das Futter aufgenommen werden können. In der diese Methode erstmals beschreibenden Arbeit wurde für die Substanz Theobromin ein Grenzwert bestimmt. Hierfür wurde zuerst eine Konzentration dieses Alkaloids ermittelt, die bei der üblichen Futtermittelproduktion sicher unterschritten werden kann. Ein Futter, welches diese definierte Konzentration enthielt, wurde anschließend an Pferden verfüttert. Anschließend konnte die dabei maximal auftretende Alkaloidkonzentration bestimmt werden. Nach der Addition eines Sicherheitszuschlags entstand so der erste veröffentlichte Grenzwert für Theobromin im Pferdesport. Die Grundidee dieser Methode konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eingesetzt werden. Dazu wurden die in der Literatur vorhandenen Daten über im Pferdefutter enthaltene Konzentrationen der untersuchten Stoffe und Daten zu bei Pferden nach der Aufnahme definierter Mengen dieser Stoffe ermittelten Urin- bzw. Plasmakonzentrationen genutzt.

Zur Bestimmung der im Futter möglichen Konzentrationen der Alkaloide wurden in dieser Arbeit zwei unterschiedliche Typen von Informationsquellen miteinander verbunden. Die erste Informationsquelle waren rechtliche Bestimmungen zur Futtermittelqualität und Futtermittelsicherheit, welche Höchstgehalte der Alkaloide oder der diese Alkaloide beinhaltenden Pflanzen für Pferdefutter in der EU bestimmen. Als zweite Quelle wurden Untersuchungen über die in Pflanzen und Futtermitteln im Rahmen von chemischen Analysen nachgewiesenen Konzentrationen der in dieser Arbeit betrachteten Alkaloide verwendet. Aus der Verbindung dieser beiden Informationsquellen konnte analog zur von HAYWOOD et al. (1990) durchgeführten Studie ein Konzentrationsbereich für die im Pferdefutter zu erwartende bzw. rechtlich zulässige Konzentration der betrachteten Stoffe abgeleitet werden. Die das Vorkommen der Alkaloide in Futtermitteln untersuchenden Studien waren im engeren Sinne nicht Teil der oben beschriebenen Literaturanalyse, da sie keine Aussagen zum Ausscheidungsverhalten der Stoffe beim Pferd ermöglichen. Sie erfüllen jedoch die wichtige Funktion der Bereitstellung eines Vergleichsmaßstabs für die in den Applikationsstudien ermittelten Ausscheidungsprofile der untersuchten Alkaloide.

3.2.4.3 Methode nach TOBIN et al. (1999)

Die Methode nach TOBIN et al. (1999) basiert auf einem experimentellen Ansatz und ist sowohl für systemisch als auch für lokal wirksame Substanzen prinzipiell geeignet. Für die jeweils untersuchte Substanz muss dabei zuerst der sogenannte kritische pharmakologische Effekt bestimmt werden, welcher von Relevanz für das Doping beim Sportpferd ist. Anschließend muss die höchste Dosis des betrachteten Stoffs ermittelt werden, bei welcher der kritische Effekt gerade nicht mehr nachweisbar ist. Schließlich werden die mit dieser Dosis erreichten Plasma- und Urinkonzentrationen der Substanz bzw. ihrer Metaboliten ermittelt und unter Verwendung einer angemessenen Sicherheitsspanne ein Grenzwert bestimmt. Die unter Verwendung dieses Untersuchungsansatzes gewonnenen und in der Literatur publizierten Daten wurden in dieser Arbeit als Datengrundlage für die Bewertung der veröffentlichten Screening-Limits mithilfe dieser Methode verwendet. Eine weiterführende statistische Analyse der in Studien dieses Typs erhobenen Daten war für die Zwecke dieser Arbeit nicht notwendig.

4 Ergebnisse

4.1 Anti-Doping-Informationsmodul

4.1.1 Datenbank

Grundlage des Anti-Doping-Informationsmoduls war die MySQL-Datenbank, welche in Abschnitt 3.1.1.3.1 in Struktur und Aufbau beschrieben ist. Die mit den in Abschnitt 3.1.1.3.2 beschriebenen Quellen und Vorgehensweisen erstellten Tabellen enthielten zum Stichtag 1.1.2017 die nachfolgend angegebenen Inhalte.

4.1.1.1 FEI-Tabellen

Die FEI-Tabelle umfasste 863 Einträge von Wirkstoffen und deren Verbindungen. Aufgrund der Funktionsweise der Regelungen der FEI, welche alle reglementierten Substanzen namentlich aufführt, konnten alle Stoffe eindeutig den Kategorien verbotene Medikation, kontrollierte Medikation oder nicht in der EPSL genannt zugeordnet werden. Von den in die Datenbank aufgenommenen Substanzen waren 678 Stoffe bzw. deren Verbindungen nicht in der EPSL genannt, was einem Anteil von 78,6 % aller Einträge entspricht. Der Status kontrollierte Medikation wurde bei 135 Stoffen und deren Verbindungen in die Datenbank eingetragen. Der Anteil dieser Kategorie beträgt damit 15,6 %. Dem Status verbotene Medikation wurden 50 Stoffe und deren Verbindungen zugeordnet, ein Anteil von 5,8 %. Erklärende Hinweise zum Status des Stoffes wurden bei 153 Einträgen gemacht. Ein Plasmagrenzwert wurde für 10 Verbindungen vermerkt. Uringrenzwerte konnten bei 15 Stoffen eingetragen werden. Für 14 der in die FEI-Tabelle aufgenommenen Substanzen konnten Nachweiszeiten in die FEI-Nachweiszeitentabelle eingetragen werden. Diese enthält zu den 14 Stoffen insgesamt 18 Einträge, wobei die Stoffe Methylprednisolon und Phenylbutazon mehr als einen Eintrag enthalten, da für diese Stoffe Informationen zu verschiedenen Dosierungen bzw. Verabreichungswegen verfügbar waren. Die kürzeste Nachweiszeit von einem Tag ist beim Eintrag zum Stoff Butylscopolamin zu finden, die längste Nachweiszeit von 28 Tagen bei der intraartikulären Applikation von 200 mg Methylprednisolon in 3 verschiedene Gelenke.

4.1.1.2 FN-Tabellen

Die FN-Tabelle enthielt ebenfalls 863 Wirkstoffeinträge. Aufgrund der von der FN verwendeten Systematik konnten jedoch 118 bzw. 13,7 % dieser Einträge nicht eindeutig einer der vier Kategorien „Erlaubt“, „Stoff nach Anhang 1“, „Stoff nach Anhang 2“ oder „Stoff nach Anhang 3“ zugeordnet werden. Grund hierfür ist, dass in der Liste der verbotenen Substanzen und Methoden der FN (2012d) nicht genau definierte Stoffgruppen genannt sind, für welche insgesamt lediglich ca. 250 konkrete Beispielsubstanzen angegeben sind. Mithilfe der weiteren in Abschnitt 3.1.1.3.2 genannten Quellen konnten trotz dieser Einschränkung 745 Substanzen in die 4 Kategorien eingruppiert werden, was einem Anteil von 86,3 % entspricht. Von diesen

Ergebnisse

745 Substanzen wurde bei 253 der Status „Erlaubt“ hinterlegt, ein Anteil von 29,3 % aller Wirkstoffeinträge. 79 der Stoffe bzw. 9,2 % wurden der Kategorie „Stoff nach Anhang 1“ zugeordnet. Die umfangreichste Kategorie „Stoff nach Anhang 2“ ist 380-mal in der FN-Tabelle enthalten, ein prozentualer Anteil von 44,0 %. Die kleinste Kategorie mit den am stärksten reglementierten Stoffen nach Anhang 3 umfasst 33 Substanzen und damit 3,8 % aller Einträge. Erklärungen zum Status wurden 154-mal in die Tabelle aufgenommen. Uringrenzwerte konnten für elf Wirkstoffe bzw. Wirkstoffverbindungen hinterlegt werden. Plasmagrenzwerte wurden für zehn Substanzen eingetragen. Karenzzeiten wurden bei 195 Stoffen eingetragen. Die FN-Karenzzeitentabelle enthielt dabei 196 Einträge, da für Dexamethason abhängig von der Formulierung zwei unterschiedliche Werte existieren. Die Dauer der Karenzzeiten umfasst eine Spanne von 2 Tagen bei homöopathischen Wirkstoffen bis zu 60 Tagen bei Depot-Formulierungen von Dexamethason. Grund für die im Vergleich zur FEI-Nachweiszeitentabelle größere Zahl von Einträgen bei der FN ist die Zuordnung von Karenzzeiten zu ganzen Substanzgruppen wie z.B. zur Gruppe der Antibiotika und zur Gruppe der Homöopathika.

4.1.1.3 EHSLC-Tabelle

Die EHSLC-Tabelle beinhaltet 39 Einträge zu 26 verschiedenen Wirkstoffen. Anders als die Tabellen der FEI und der FN enthielt die EHSLC-Tabelle keine Angaben über den verbandsrechtlichen Status der jeweiligen Wirkstoffe, da das EHSLC selbst keine Pferdesportveranstaltungen durchführt und nur wissenschaftlich beratend für die Mitgliedsverbände tätig ist. Jeder Eintrag der Tabelle enthält neben dem Wirkstoffnamen Angaben zum Namen des Präparats, zur Dosierung und zum Verabreichungsweg, welche der angegebenen Nachweiszeit zugrunde liegen. Die Nachweiszeiten reichen von 2 Tagen für Furosemid bis zu 15 Tagen für Firocoxib.

4.1.1.4 Datenpflege

Die im Anti-Doping-Informationssystem zur Verfügung gestellten Inhalte müssen bei Veränderungen in den Datengrundlagen regelmäßig aktualisiert werden. Zu diesem Zweck wurden in dem nur den Mitarbeitern von VETIDATA zugänglichen internen Bereich Bearbeitungs- und Aktualisierungsfunktionen aufgenommen. Das zur Aktualisierung notwendige Vorgehen ist nachfolgend beschrieben. Die Änderungen in den Datengrundlagen stammen entweder aus Überarbeitungen der Verbandsregularien der Pferdesportverbände FEI, FN und des EHSLCs oder aus Veränderungen in den rechtlichen Grundlagen und der Verfügbarkeit von Arzneimitteln zur Anwendung bei Pferden. Änderungen in den verbandsrechtlichen Bestimmungen werden von den Pferdesportverbänden i.d.R. auf Ihren jeweiligen Webseiten veröffentlicht und treten zu einem bestimmten Stichtag in Kraft. Diese Webseiten werden regelmäßig überprüft und eventuelle Änderungen in das Anti-Doping-Informationssystem aufgenommen. Neuerungen im Arzneimittelrecht und in der Zulassungssituation von Arzneimitteln für Pferde treten im Gegensatz dazu in unregelmäßigen

Abständen auf und machen ggf. eine Anpassung der im Anti-Doping-Informationssystem enthaltenen Wirkstoffe notwendig. Zur Prüfung auf das Vorliegen einer solchen Notwendigkeit wurde ein Skript entwickelt, welches automatisch die in der Präparate- und Wirkstoffdatenbank von VETIDATA enthaltenen Einträge mit denen des Anti-Doping-Informationssystems vergleicht und auftretende Abweichungen behebt, so dass die Aktualität des Systems ständig sichergestellt werden kann.

4.1.2 Benutzeransicht

Die Inhalte des Anti-Doping-Informationssystems werden dem Nutzer als Teil der VETIDATA-Webseite zur Verfügung gestellt. Der Zugriff auf diese Informationen kann entweder über die Ansicht der Präparateinformation oder über die Ansicht zu den Wirkstoffinformationen erfolgen. Diese Stellen der Informationsanzeige wurden ausgewählt, da der Nutzer bei der üblichen Verwendung von VETIDATA zur Suche nach Informationen über bei Pferden anwendbaren Tierarzneimitteln auf diese trifft und er sie hier gleichzeitig mit anderen Angaben zur Anwendung dieser Produkte wahrnehmen kann. Zur Erklärung der dort angezeigten Inhalte wurden zusätzliche Erläuterungen zur Thematik der regelkonformen Medikation von Sportpferden in die Webseite integriert, welche auf der Übersichtsseite des Anti-Doping-Moduls eingesehen werden können.

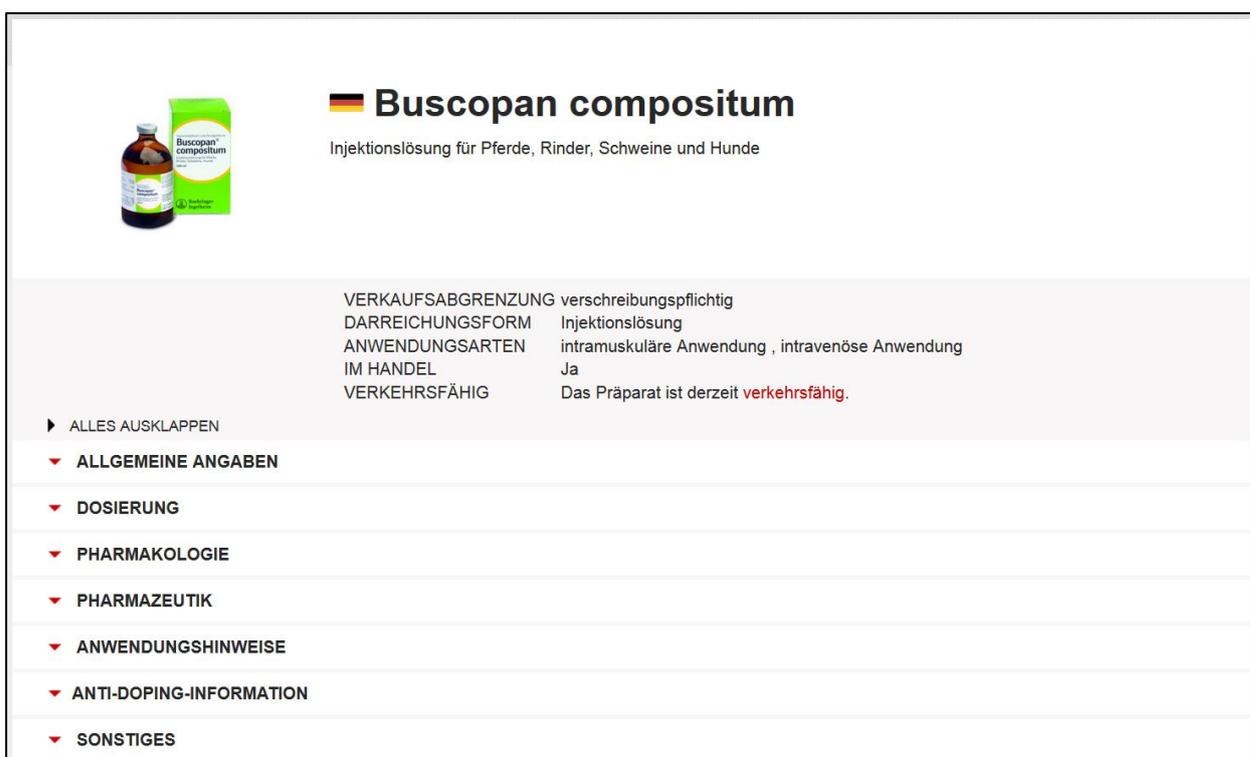
4.1.2.1 Übersichtsseite zum regelkonformen Arzneimitteleinsatz bei Sportpferden

Die verbandsspezifischen Regeln zum Einsatz von Arzneimitteln bei Sportpferden unterliegen stetigen Veränderungen und sind selbst kein verpflichtender Bestandteil des Tiermedizinstudiums in Deutschland. Das Wissen um diese Sachverhalte konnte daher nicht als bei allen Nutzern von VETIDATA vorhanden vorausgesetzt werden. Deshalb wurde eine Übersichtsseite erstellt, welche dem Nutzer einen ersten Überblick zur Thematik geben soll und das Verständnis der angezeigten Informationen erleichtern kann (siehe Abbildung 1A, Anhang). Diese Übersichtsseite wurde in mehrere Abschnitte unterteilt. Der erste Abschnitt benennt die beim Einsatz von Arzneimitteln bei Sportpferden zu beachtenden verbandsspezifischen Regelwerke der vom Informationssystem abgedeckten Verbände FEI und FN und beschreibt den Umfang der Datenbank. Der zweite Abschnitt beschreibt detailliert, welche Informationen zur Thematik in VETIDATA auf der Ebene der Präparate und Wirkstoffe gefunden werden können und wie diese zu verstehen sind. Auf spezifische Regelungen zu bestimmten Präparatengruppen wird an dieser Stelle ebenfalls eingegangen.

Zur weiteren Erleichterung des Verständnisses der Bedeutung der Informationen des Anti-Doping-Informationssystems wurden in die bestehende Glossar-Begriffsdatenbank von VETIDATA die in der Informationsanzeige verwendeten Begriffe aufgenommen (siehe Tabelle 1A, Anhang). Bei Bedarf können diese vom Nutzer über Links im Text der Übersichtsseite oder über eine direkte Suche nach Glossar-Begriffen eingesehen werden.

4.1.2.2 Präparateansicht

Ist ein in der VETIDATA-Datenbank eingetragenes Präparat für die Tierart Pferd zugelassen, wird neben den standardmäßig angezeigten, aus der Fachinformation des jeweiligen Tierarzneimittels entnommenen, Informationsfeldern ein weiteres Feld mit dem Namen Anti-Doping-Information angezeigt. Dies geschieht sowohl bei Präparaten, welche ausschließlich für die Tierart Pferd zugelassen sind, als auch bei Präparaten, die neben der Tierart Pferd noch für weitere Tierarten zugelassen sind. Ein Beispiel kann Abbildung 7 entnommen werden. Nach einem Klick auf das Feld **Anti-Doping-Information** werden die in der Datenbank enthaltenen Angaben abhängig von der Anzahl der im Präparat enthaltenen Wirkstoffe angezeigt.



Buscopan compositum
Injektionslösung für Pferde, Rinder, Schweine und Hunde

VERKAUFSABGRENZUNG	verschreibungspflichtig
DARREICHUNGSFORM	Injektionslösung
ANWENDUNGSARTEN	intramuskuläre Anwendung , intravenöse Anwendung
IM HANDEL	Ja
VERKEHRSFÄHIG	Das Präparat ist derzeit verkehrsfähig .

- ▶ ALLES AUSKLAPPEN
- ▼ ALLGEMEINE ANGABEN
- ▼ DOSIERUNG
- ▼ PHARMAKOLOGIE
- ▼ PHARMAZEUTIK
- ▼ ANWENDUNGSHINWEISE
- ▼ ANTI-DOPING-INFORMATION
- ▼ SONSTIGES

Abbildung 7: Feld Anti-Doping-Information in der Präparateansicht

4.1.2.2.1 Anti-Doping-Informationen zu Monopräparaten

Bei Präparaten mit nur einem Wirkstoff erscheint nach dem Klick auf das Feld Anti-Doping-Information eine Tabelle, in welcher die Informationen zum Wirkstoff aus der Datenbank angezeigt werden, wie beispielhaft aus Abbildung 8 entnommen werden kann. Die Tabelle zeigt separat die Informationen der Verbände FEI und FN an, welche aus der oben beschriebenen Datenbank abgefragt werden. In der Spalte mit dem Titel Status wird die verbandsrechtliche Einstufung des im Präparat enthaltenen Wirkstoffs angezeigt. Die folgende Spalte mit der Bezeichnung Hinweis gibt Erklärungen zum Status, z.B. wenn dieser nur unter bestimmten Umständen gilt. Die anschließenden beiden Spalten Grenzwert Urin bzw. Grenzwert Plasma enthalten im Falle des Vorliegens die von den Verbänden definierten Grenzwerte der Substanz bzw. ihrer Metaboliten im jeweiligen Medium. Die letzte Spalte zeigt die ggf. vorhandenen Nachweiszeiten bzw. Karenzzeiten an, welche von der FEI oder der FN für den im Präparat

Ergebnisse

enthaltenen Wirkstoff veröffentlicht wurden. Sind für einen Wirkstoff mehrere Nachweiszeiten bzw. Karenzzeiten hinterlegt, werden diese in der Anzeige dargestellt. Ist für den Wirkstoff für eine Spalte keine Information hinterlegt, wird diese ausgeblendet.

▲ ANTI-DOPING-INFORMATION			
INFORMATIONEN FN	Wirkstoff	Status	Karenzzeit/Nachweiszeit
	Flunixin	Verbotene Substanz nach Anhang II ADMR – unerlaubte Medikation	Karenzzeit ist: 18 Tage mit dem Verabreichungsweg intravenös und oral
INFORMATIONEN FEI	Wirkstoff	Status	Karenzzeit/Nachweiszeit
	Flunixin	Verbotene Substanz – kontrollierte Medikation	Nachweiszeit ist: 6 Tage mit dem Verabreichungsweg i.v. bei einer Dosis von 1 mg/kg
VERBANDSINFORMATIONEN Allgemeine Informationen			

Abbildung 8: Informationsanzeige bei Monopräparaten

Ergänzend zur beschriebenen Tabelle werden bei bestimmten Sonderfällen weitere Informationen ausgegeben. Diese Sonderfälle sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Sonderfälle bei der Präparateanzeige

Beschreibung Sonderfall	Ausgegebene Information
Bei dem Präparat handelt es sich um ein Homöopathikum oder Phytotherapeutikum	Hinweis zur Beachtung der Sonderregeln für homöopathische Arzneimittel und Phytotherapeutika wird angezeigt.
Infusionslösung	Hinweis zur Beachtung der Sonderregeln bei Infusionen wird angezeigt.
Wirkstoffverbindungen mit vom eigentlichen Wirkstoff abweichenden Regelungen wie z.B. bei Benzylpenicillin-Procaïn	Spezifische Informationen der konkreten Verbindung werden angezeigt.

Zusätzlich zu den für das Präparat spezifischen Informationen wird im Fenster Anti-Doping-Information stets ein Link zur Übersichtsseite des Anti-Doping-Informationsmoduls angezeigt.

4.1.2.2.2 Anti-Doping-Informationen zu Kombinationspräparaten

Kombinationspräparate sind Arzneimittel, welche mehr als einen Wirkstoff enthalten. Bei der Anwendung dieser Arzneimittel beim Sportpferd müssen die Regelungen zu allen im Präparat enthaltenen Wirkstoffen beachtet werden. Die für die Wirkstoffe des jeweiligen Präparats in der Datenbank hinterlegten Informationen werden mithilfe einer tabellarischen Anzeige ausgegeben, welche in Abbildung 9 gezeigt wird. Sie entspricht in ihrer Struktur dem bereits in Abbildung 8 verwendeten Muster der Informationsangabe. Unterschiede bestehen lediglich darin, dass in der Anzeige der Kombinationspräparate Informationen zu mehr als einem Wirkstoff angezeigt werden. Zusätzlich erscheint ein Hinweis, welcher dem Nutzer erläutert, dass jeweils der strengste Status und die längste Nachweiszeit bzw. Karenzzeit der im Präparat enthaltenen Wirkstoffe zu beachten ist. Die in Tabelle 16 beschriebenen Sonderfälle gelten ebenfalls für die Gruppe der Kombinationspräparate.

Ergebnisse

▲ ANTI-DOPING-INFORMATION

HINWEIS Dieses Präparat enthält mehrere Wirkstoffe. Es muss der strengste Status und die längste Karenzzeit bzw. Nachweiszeit des betreffenden Verbandes beachtet werden.

INFORMATIONEN FN	Wirkstoff	Status	Karenzzeit/Nachweiszeit
	Butylscopolamin	Verbotene Substanz nach Anhang II ADMR – unerlaubte Medikation	Karenzzeit ist: 4 Tage
	Metamizol	Verbotene Substanz nach Anhang II ADMR – unerlaubte Medikation	Karenzzeit ist: 9 Tage

INFORMATIONEN FEI	Wirkstoff	Status	Karenzzeit/Nachweiszeit
	Butylscopolamin	Verbotene Substanz – kontrollierte Medikation	Nachweiszeit ist: 1 Tage mit dem Verabreichungsweg i.v. bei einer Dosis von 0,3 mg/kg
	Metamizol	Verbotene Substanz – kontrollierte Medikation	Nachweiszeit ist: 3 Tage mit dem Verabreichungsweg i.v. bei einer Dosis von 30 mg/kg

VERBANDSINFORMATIONEN **Allgemeine Informationen**

Abbildung 9: Informationsanzeige bei Kombinationspräparaten

4.1.2.3 Anti-Doping Informationen bei Wirkstoffansicht

Die zweite Möglichkeit zur Ansicht der in VETIDATA hinterlegten Informationen des Anti-Doping-Informationsmoduls wird dem Nutzer auf der Ebene des einzelnen Wirkstoffs geboten. Vor dieser Arbeit konnten hier u.a. bereits Informationen zur Dosierung und zur arzneimittelrechtlichen Einstufung eines Wirkstoffs hinsichtlich seiner Einsetzbarkeit beim Lebensmittel liefernden Tier abgerufen werden. Bei Wirkstoffen, für die entsprechende Einträge in der Datenbank vorhanden sind, werden jetzt zusätzlich die Anti-Doping-Informationen eingeblendet. Ein Muster dieser Anzeige kann der Abbildung 10 entnommen werden. Ähnlich strukturiert wie die in Abbildung 8 und Abbildung 9 dargestellte Anzeige der Anti-Doping-Informationen zu den für Pferde zugelassenen Präparaten bietet diese Anzeige die Möglichkeit, Daten zu Wirkstoffen einzusehen, die in Deutschland in keinem für Pferde zugelassenen Präparat enthalten sind und daher vor Ihrer Anwendung bei Pferden im Sinne des § 56a Absatz 2 Arzneimittelgesetz umgewidmet werden müssen.

An dieser Stelle können vom Nutzer auch die vom EHSLC veröffentlichten Nachweiszeiten eingesehen werden, wenn diese Information für den aufgerufenen Wirkstoff verfügbar ist. Jeder Eintrag benennt in der ersten Spalte der Tabelle den Handelsnamen des Präparats, welches vom EHSLC zur Bestimmung der jeweiligen Nachweiszeit eingesetzt wurde. Die folgende Spalte beinhaltet Angaben zur verwendeten Dosierung. Die dritte Spalte benennt den Verabreichungsweg, der zur Ermittlung der in der vierten Spalte angegebenen Nachweiszeit verwendet wurde.

Ergebnisse

▼ ANTI-DOPING-INFORMATION PFERD

VERBANDSREGULARIEN						
Verband	Status	Hinweis	Grenzwert Urin	Grenzwert Plasma	Karenzzeit/Nachweiszeit	
FN	Verbotene Substanz nach Anhang II ADMR – unerlaubte Medikation				Karenzzeit ist: 14 Tage	
FEI	Verbotene Substanz – kontrollierte Medikation				Nachweiszeit ist: 7 Tage mit dem Verabreichungsweg oral bei einer Dosis von 4,4 mg/kg 2 * tägl. für 5 Tage	

NACHWEISZEITEN EHSLC				
Getestetes Präparat	Dosis	Verabreichungsweg	Nachweiszeit	
Equipalazone	4,5 mg/kg 2*täglich über 5 Tage	oral	7 Tage	
Phenylarthrite	8,8 mg/kg	i.v.	7 Tage	
Equipalazone	8,8 mg/kg 2-malig am 1. Tag und anschließend 4,4mg/kg 2*täglich über 10 Tage	oral	7 Tage	

Abbildung 10: Informationsanzeige in der Wirkstoffansicht am Beispiel Phenylbutazon

4.2 Literaturanalyse zu den Alkaloiden Atropin, Scopolamin, Koffein, Theophyllin und Morphin

Im Rahmen der Literaturanalyse wurden für die fünf untersuchten Wirkstoffe in Summe 1586 den Suchkriterien entsprechende Einträge in den durchsuchten Literaturdatenbanken gefunden. Einige Studien erschienen als Suchergebnisse für mehr als einen Wirkstoff. Diese wurden für jeden betreffenden Wirkstoff als ein Ergebnis gezählt. Für jeden einzelnen Wirkstoff wurden nach der initialen Literatursammlung alle im Suchergebnis enthaltenen Doppel- und Mehrfachtreffer entfernt. Die für den Wirkstoff verbleibenden Studien wurden anschließend anhand des Abstracts und des Titels auf die Erfüllung der Inklusionskriterien hin überprüft. Von den so betrachteten 1173 Arbeiten konnten 72 als wahrscheinlich für die Auswertung geeignet identifiziert werden. Diese 72 Arbeiten wurden anschließend im Volltext detailliert geprüft. Bei 42 Studien waren die Inklusionskriterien erfüllt. Eine Übersicht zur Anzahl der im jeweiligen Schritt betrachteten Studien ist Tabelle 17 zu entnehmen. Ein Schema der Vorgehensweise bei der Studiensauswahl nach der in Abschnitt 3.2 beschriebenen Methodik ist in Abbildung 11 am Beispiel von Koffein dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse der Literatursammlung

	Atropin	Scopolamin	Koffein	Theophyllin	Morphin
Identifizierte Studien (Datenbanken / sonstige Quellen)	634/2	222/4	168/7	110/4	432/3
Studien ohne Mehrfachtreffer	411	213	128	85	336
Anzahl überprüfter Studien	411	213	128	85	336

Ergebnisse

Anzahl bei Vorauswahl ausgeschlossener Studien	404	205	106	65	321
Anzahl vorausgewählter Studien	7	8	22	20	15
Anzahl der im Volltext auf Eignung geprüften Studien	7	8	22	20	15
Nicht geeignete Studien	4	5	6	5	10
Geeignete Studien	3	3	16	15	5

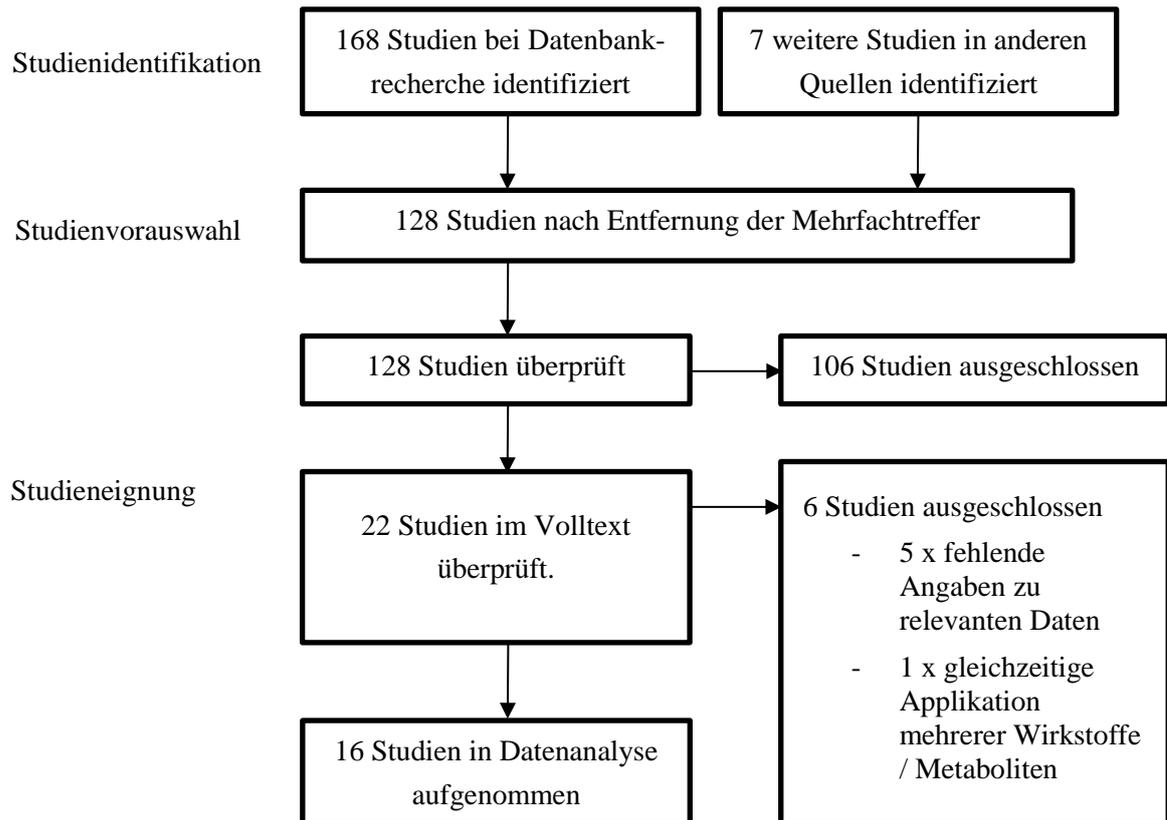


Abbildung 11: Prozess der Studiauswahl am Beispiel von Koffein

4.2.1 Atropin

4.2.1.1 Ausgewertete Literaturangaben

Bei der Literaturrecherche zur Substanz Atropin wurden 411 unterschiedliche Literaturstellen identifiziert. Nach Studienvorauswahl anhand des Titels und des Abstracts wurden hiervon 404 Studien verworfen. 7 Studien wurden im Volltext geprüft. Von diesen wurden weitere 4 Studien verworfen, da Sie nicht den definierten Einschlusskriterien entsprachen. Damit konnten nur 3 Studien für die vorliegende Fragestellung zur Bewertung von Grenzwerten einbezogen werden.

4.2.1.2 Grenzwertbestimmung anhand der veröffentlichten Daten

4.2.1.2.1 Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002)

Keine der drei in die Literaturanalyse eingeschlossenen Studien erfüllte die Kriterien für eine Auswertung nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD 2002. Diese Methode konnte daher nicht für die Ermittlung von Grenzwerten für die Substanz Atropin angewendet werden.

4.2.1.2.2 Methode nach HAYWOOD et al. (1990)

Alle drei in die Literaturanalyse eingeschlossenen Studien erfüllten die Einschlusskriterien für die Auswertung nach der Methode von HAYWOOD et al. (1990). Die aus diesen Studien entnommenen Daten sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Tabelle 18: Studien zu Atropin für die Methode von HAYWOOD et al. (1990)

Studie	Tierzahl	Tagesdosis	Dosierungsschema	Cmax Plasma	Cmax Urin
RESPONDEK et al. 2006	5	5 mg p.o.	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	< 5 ng/ml
RESPONDEK et al. 2006	5	15 mg p.o.	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	< 5 ng/ml
GALEY et al. 1996	1	5,46 mg p.o.	Einmalig	-	2,6 ng/ml [#]
BONNAIRE et al. 2008	2	10 mg p.o.	1*tägl. für 2 Tage	-	25 ng/ml

[#]= grafisch ermittelter Wert

Die in den Studien oral verabreichten Atropindosierungen umfassen Gesamtdosen von 5 bis 15 mg je Tier einmalig oder einmal bzw. zweimal täglich über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen. Im Urin wurden durch diese Dosen maximale Konzentrationen zwischen 2,6 ng/ml und 25 ng/ml erreicht. Korrespondierende Plasmakonzentrationen wurden nicht veröffentlicht. Eine weitere statistische Betrachtung der nach der oralen Aufnahme von Atropin bei Pferden erreichten Urin bzw. Plasmakonzentrationen war aufgrund der geringen Zahl von lediglich vier Datenpunkten nicht möglich.

Der in der Literatur untersuchte Dosisbereich konnte mit Daten zu gesetzlichen Grenzwerten und der Konzentration von Atropin in den für Pferde relevanten Pflanzen in Beziehung gesetzt werden. Aus den in Tabelle 18 aufgelisteten Publikationen geht hervor, dass die Hauptquelle für die alimentäre Aufnahme von Atropin beim Pferd Pflanzen und Pflanzenteile aus der Gattung *Datura* sind. Laut JAKABOVA et al. (2012) unterliegt der Atropingehalt von *Datura sp.* einer großen Schwankungsbreite und erreicht abhängig vom Wachstumsstadium, dem jeweils untersuchten Pflanzenorgan und der jeweiligen Pflanzenart Konzentrationen von 0,02 bis 5,91 mg je Gramm Trockensubstanz. Die in den Studien aus Tabelle 18 untersuchten Dosierungen entsprechen bei Annahme der kleinsten von JAKABOVA et al. (2012) bestimmten Konzentration einer Aufnahme von 250 bis 750 g Trockensubstanz von *Datura sp.* Bei

Annahme der größten bestimmten Konzentration entsprechen die Dosierungen einer *Datura*-Aufnahme von 0,85 bis 2,54 g Trockensubstanz. Samen und Früchte dieser Pflanzen dürfen laut der Richtlinie 2009/141/EG in an Pferde verfütterten Futtermitteln maximal in einer Konzentration von 1 g je kg Futtermittel vorkommen. DUGAN et al. (1989) und MIRALDI et al. (2001) haben für Samen der Art *Datura stramonium* Atropin-Konzentrationen von 0,17-2,71 mg je g bestimmt. Ein Pferd mit einer angenommenen Futteraufnahme von 10 kg Trockenmasse je Tag kann durch die Verfütterung eines Futters, welches mit der maximal rechtlich zulässigen Menge von 1 g *Datura sp.*-Samen je kg kontaminiert ist, welche die größte bei DUGAN et al. (1989) und MIRALDI et al. (2001) bestimmte Atropin-Konzentration von 2,71 mg/g besitzen, bis zu **27,1 mg** Atropin aufnehmen. Wendet man den gesetzlichen Grenzwert auf alle Pflanzenbestandteile von *Datura sp.* an, können auf Basis der von JAKABOVA et al. (2012) gemessenen maximalen Atropinkonzentration von 5,91 mg je g täglich **bis zu 59,1 mg** Atropin über das Futter aufgenommen werden. Diese Stoffmenge entspricht bei einem Pferd mit einer angenommenen Körpermasse von 500 kg ca. der Hälfte der von NAUDÉ et al. (2005) bestimmten minimalen oralen toxischen Dosis von 100 mg Atropin bzw. 0,2 mg Atropin je kg Körpergewicht.

4.2.1.2.3 Methode nach TOBIN et al. (1999)

Keine der in die Literaturanalyse eingeschlossenen Studien erfüllte die Einschlusskriterien zur Auswertung nach dieser Methode, welche daher nicht zur weiteren Analyse eingesetzt werden konnte.

4.2.2 Scopolamin

4.2.2.1 Ausgewertete Literaturangaben

Die Literaturrecherche zur Substanz Scopolamin identifizierte 213 unterschiedliche Studien. Von diesen wurden 205 Studien nach der Prüfung des Titels und des Abstracts als offensichtlich nicht für die Zwecke dieser Arbeit geeignet ausgeschlossen. Von den verbliebenen acht Studien wurden in der Volltextanalyse 5 Studien von der weiteren Berücksichtigung ausgeschlossen, da diese die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Drei Studien erfüllten die definierten Einschlusskriterien und wurden zur Bewertung des von der IFHA veröffentlichten IRL für die Substanz Scopolamin verwendet.

4.2.2.2 Grenzwertbestimmung anhand veröffentlichter Daten

4.2.2.2.1 Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002)

Von den drei eingeschlossenen Studien erfüllte keine die Kriterien für die Auswertung nach dieser Methode. Diese konnte daher nicht für die Ermittlung von Grenzwerten für Scopolamin eingesetzt werden.

4.2.2.2.2 Methode nach HAYWOOD et al. 1990

Die drei in die Auswertung eingeschlossen Studien erfüllten die Einschlusskriterien für eine Auswertung mithilfe der Methode nach HAYWOOD et al. (1990). Die aus den Studien extrahierten Daten sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Studien zu Scopolamin für die Methode von HAYWOOD et al. (1990)

Studie	Tierzahl	Tagesdosis	Dosierungsschema	Cmax Plasma	Cmax Urin
RESPONDEK et al. 2006	5	2 mg p.o.	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	50 ng/ml
RESPONDEK et al. 2006	5	5 mg p.o.	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	220 ng/ml
BONNAIRE et al. 2008	2	10 mg p.o.	1 *tägl. für 2 Tage	-	140 ng/ml
GALEY et al. 1996	1	2,04 mg p.o.	Einmalig	-	113 ng/ml [#]
GALEY et al. 1996	1	0,01 mg p.o.	Einmalig	-	21 ng/ml [#]
GALEY et al. 1996	1	15,3 mg p.o.	Einmalig	-	585 ng/ml [#]
GALEY et al. 1996	1	3,74 mg p.o.	Einmalig	-	376 ng/ml [#]

[#]= grafisch ermittelter Wert

Die in den Quellen untersuchten Scopolamin-Dosen umfassten einen Bereich von 0,01 mg bis 15,3 mg je Tier einmalig oder einmal bzw. zweimal täglich für einen Zeitraum von zwei bzw. drei Tagen. Die nach der Verabreichung gemessenen maximalen Urinkonzentrationen von Scopolamin reichten von 21 ng/ml bis 585 ng/ml. Es wurden keine korrespondierenden Plasmakonzentrationen veröffentlicht.

Auf Grundlage der gesammelten Datenpunkte wurde mithilfe des Programms SigmaPlot eine einfache Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei konnte die in Abbildung 12 dargestellte Regressionsgerade ermittelt werden, die durch die unten aufgeführten statistischen Parameter charakterisiert wird. Für die Erstellung der Regressionsgeraden wurden die Scopolamindosis als unabhängig Variable und die korrespondierende max. Urinkonzentration als abhängige Variable eingesetzt.

Ergebnisse

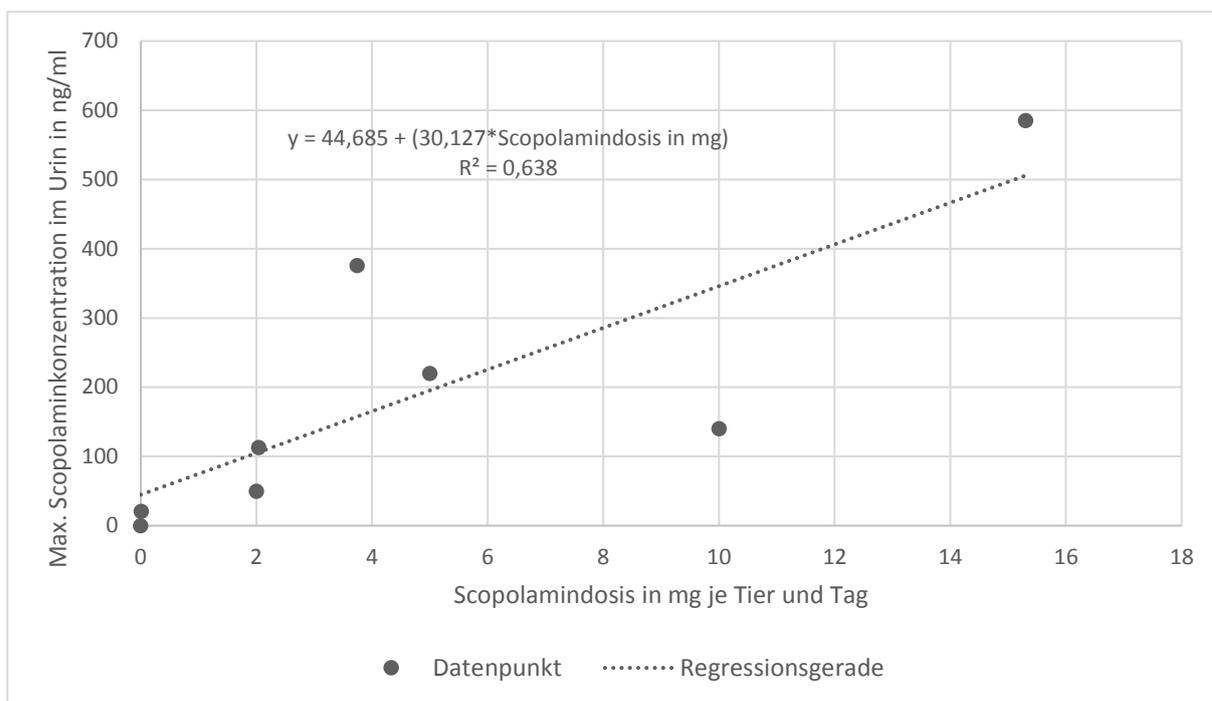


Abbildung 12: Dosis - Urinkonzentrationsverhältnis Scopolamin

Regressionsgerade

Urinkonzentration Scopolamin in ng/ml = $44,685 + (30,127 * \text{Scopolamindosis in mg})$

N = 8 (inkl. 0-Wert) **R** = 0,799 **R²** = 0,638 **p** = 0,017

Die Hauptquellen für die alimentäre Aufnahme von Scopolamin beim Pferd sind, wie aus den in Tabelle 19 aufgeführten Quellen hervor geht, Pflanzen der Gattung *Datura*. Wie bei Atropin beschrieben, existiert für Früchte und Samen dieser Pflanzen eine in der Richtlinie 2009/141/EG gesetzlich festgeschriebene Höchstmenge von 1 g je kg Futtermittel. Laut JAKABOVA et al. (2012) besitzen Pflanzen dieser Gattung abhängig von der jeweils untersuchten Spezies, dem Pflanzenorgan und der Vegetationsperiode einen Scopolamingehalt von 0,01 mg/g bis 4,53 mg/g in der Trockensubstanz. In einer Probe aus Früchten und Samen konnten maximal 3,44 mg/g nachgewiesen werden. Die in den in Tabelle 19 aufgeführten Studien untersuchten Scopolamindosen von 0,01 mg bis 15,3 mg entsprechen bei Annahme der geringsten von JAKABOVA et al. (2012) nachgewiesenen Scopolaminkonzentration einer Menge von 1 g bis 1530 g Trockensubstanz *Datura sp.* Bei Annahme der größten von JAKABOVA et al. (2012) nachgewiesenen Scopolaminkonzentration entspricht der untersuchte Dosisbereich einer Menge von 0,0022 g bis 3,38 g Trockensubstanz *Datura sp.* Ein Pferd mit einer täglichen Futteraufnahme von 10 kg Trockensubstanz kann mit einem den regulatorischen Vorschriften entsprechenden Futter maximal 10 g Samen und Früchte von *Datura sp.* fressen. Unter Zugrundelegung der höchsten von JAKABOVA et al. (2012) nachgewiesenen Scopolaminkonzentration in Pflanzen dieser Gattung entspricht dies einer Menge von **maximal 34,4 mg Scopolamin** bei ausschließlicher Aufnahme von mit Früchten und Samen kontaminiertem Futter bzw. von **45,3 mg Scopolamin** je Tier und Tag bei

Erweiterung des Grenzwerts auf alle Pflanzenbestandteile von *Datura sp.* Die für Pferde toxische Dosis von Scopolamin bei isolierter oraler Aufnahme ist nicht bekannt. GALEY et al. (1996) berichtet lediglich über eine als toxisch bewertete Dosis von 0,17 mg Scopolamin je kg Körpergewicht in Verbindung mit einer gleichzeitigen Aufnahme von 0,43 mg Atropin je kg Körpergewicht.

4.2.2.2.3 Methode nach TOBIN et al. (1999)

Keine der in die Literaturanalyse eingeschlossenen Studien erfüllte die Einschlusskriterien zur Auswertung nach der Methode von TOBIN et al. 1999. Diese wurde daher nicht zur weiteren Analyse eingesetzt.

4.2.3 Morphin

4.2.3.1 Ausgewertete Literaturangaben

In der Literaturrecherche konnten 336 potentiell relevante Studien gefunden werden. Nach der Analyse der Titel und der Abstracts wurden hiervon 321 Studien als offensichtlich nicht geeignet verworfen. Die verbliebenen 15 Studien wurden im Volltext auf Ihre Eignung für die weitergehende Analyse geprüft. Von diesen wurden fünf Studien identifiziert, welche den Inklusionskriterien entsprachen.

4.2.3.2 Grenzwertbestimmung anhand veröffentlichter Daten

4.2.3.2.1 Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002)

Die Arbeiten von COMBIE et al. (1981) und KNYCH et al. (2014) von konnten zur Ermittlung eines Grenzwertes nach der von TOUTAIN und LASSOURD (2002) erarbeiteten Vorgehensweise herangezogen werden. Die aus diesen Studien extrahierten Daten sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Tabelle 20: Pharmakokinetische Daten Morphin

Studie	n	D	Vd _{ss}	Cl	F	t _{1/2}	B	U/P
KNYCH et al. 2014	1	0,05 mg/kg i.v.	10,6	33,1	-	6,7	-	-
KNYCH et al. 2014	1	0,05 mg/kg i.v.	12,3	30,2	-	9,3	-	-
KNYCH et al. 2014	1	0,1 mg/kg i.v.	13,5	29,7	-	14,7	-	-
KNYCH et al. 2014	1	0,1 mg/kg i.v.	11,2	32,8	-	8,19	-	-
KNYCH et al. 2014	1	0,2 mg/kg i.v.	15,8	35,7	-	18,1	-	-
KNYCH et al. 2014	1	0,2 mg/kg i.v.	6,95	28,3	-	8,37	-	-
KNYCH et al. 2014	1	0,5 mg/kg i.v.	12,0	32,1	-	10,3	-	-

Ergebnisse

Studie	n	D	Vd _{ss}	Cl	F	t _{1/2}	B	U/P
KNYCH et al. 2014	1	0,5 mg/kg i.v.	9,52	34,5	-	12,2	-	-
COMBIE et al. 1981	4	0,1 mg/kg i.v.	-	-	-			1166,4 [#]

n = Tierzahl, D = Dosis, Vd_{ss} = Verteilungsvolumen in l/kg im Steady State, Cl = Clearance in ml/kg*min, F = Bioverfügbarkeit, t_{1/2}= Eliminationshalbwertszeit in h, B = Interzept der Eliminationsphase, U/P= Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnis im Pseudo-Steady-State, [#]=grafisch ermittelter Wert

Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die Datenreihen zum Verteilungsvolumen, zur Clearance und zur Halbwertszeit mithilfe des Grubbs-Tests auf Ausreißer geprüft. Die Datenreihen zum Verteilungsvolumen, zur Clearance und zur Halbwertszeit enthielten keinen statistisch signifikanten Ausreißer. Sie wurden anschließend mithilfe des Programms Sigma-Plot mit einem Einstichproben-t-Test statistisch ausgewertet. Die ermittelten Parameter sind in Tabelle 21 aufgeführt. Zur weiteren Berechnung wurden die dort angegebenen Mittelwerte verwendet.

Tabelle 21: Statistische Parameter der pharmakokinetischen Daten zu Morphin

	Mittelwert	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall
Terminale Halbwertszeit in h	10,98	± 3,82	7,79-14,18
Scheinbares Verteilungsvolumen in l/kg	11,48	± 2,64	9,27-13,69
Clearance in ml/min*kg	32,05	± 2,507	29,95 – 34,15

Als Grundlage für die Berechnungen einer effektiven Plasmakonzentration (EPK) wurde die von VALVERDE und GUNKEL (2005) vorgeschlagene Morphindosierung von 0,1 mg / kg i.v. alle 4 h verwendet, welche die geringste in der Literatur genannte systemische Dosis für Morphin beim Pferd darstellt. Als Sicherheitsfaktor wurde, wie von TOUTAIN und LASSOURD (2002) vorgeschlagen, ein Wert von 500 eingesetzt. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 22: EPK, IPK und IUK von Morphin

Parameter	EPK	IPK	IUK
Wert	13,0 ng/ml	0,026 ng/ml	30,32 ng/ml

EPK= Effektive Plasmakonzentration; IPK = Irrelevante Plasmakonzentration; IUK = Irrelevante Urinkonzentration

Zur Prüfung auf die Angemessenheit der ermittelten irrelevanten Plasma- und Urinkonzentrationen IPK bzw. IUK konnte auf Grundlage der vorhandenen Daten unter Verwendung der oben angegebenen Gleichung die Residualmenge von Morphin bei Erreichen der irrelevanten Plasmakonzentration berechnet werden. Die Residualmenge beträgt **298,4 ng/kg** und entspricht damit **ca. 0,3 %** der zugrunde gelegten Dosierung von 0,1 mg/kg. Eine Berechnung der kürzesten Karenzzeit war aufgrund fehlender Angaben zum Interzept der Eliminationsphase nicht möglich.

4.2.3.2.2 Methode nach HAYWOOD et al. (1990)

Zur Ermittlung eines Grenzwertes für Morphin nach der Methode von HAYWOOD et al. (1990) konnten die Studien von KOLLIAS-BAKER und SAMS (2002), RESPONDEK et al. (2006) und von BONNAIRE et al. (2008) verwendet werden. Die aus diesen Studien entnommenen Daten sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Studien zu Morphin für die Methode von HAYWOOD et al. (1990)

Studie	Tierzahl	Tagesdosis	Dosierungsschema	Cmax Plasma	Cmax Urin
RESPONDEK et al. 2006	4	0,5 mg	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	20 ng/ml
RESPONDEK et al. 2006	4	1 mg	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	20 ng/ml
RESPONDEK et al. 2006	4	3 mg	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	60 ng/ml
BONNAIRE et al. 2008	2	1 mg	1 *tägl. für 2 Tage	-	15 ng/ml
KOLLIAS-BAKER und SAMS 2002	4	0,73 mg	Einmalig	-	213 ng/ml
KOLLIAS-BAKER und SAMS 2002	4	0,36 mg	Einmalig	-	119 ng/ml
KOLLIAS-BAKER und SAMS 2002	4	0,073 mg	Einmalig	-	27 ng/ml
KOLLIAS-BAKER und SAMS 2002	4	0,426 mg	Einmalig	-	66,7 ng/ml

Die in den Literaturquellen untersuchten Dosierungen umfassen einen Bereich von 0,073 mg bis 3 mg Morphin je Tier einmalig oder einmal täglich für einen Zeitraum von zwei bzw. drei Tagen. Die nach der oralen Aufnahme gemessenen maximalen Urinkonzentrationen reichen von 15 ng je ml bis 213 ng je ml. Nach der Verabreichung auftretende Plasmakonzentrationen wurden in diesen Studien nicht veröffentlicht. Aus der graphischen Darstellung der Daten in Abbildung 13 geht deutlich hervor, dass die Studien von RESPONDEK et al. (2006) und BONNAIRE et al. (2008) eine stark von den Ergebnissen der Arbeit von KOLLIAS-BAKER und SAMS (2002) abweichende Dosis – Urinkonzentrationsbeziehung festgestellt haben. Eine lineare Regressionsanalyse erschien daher nicht sinnvoll und wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

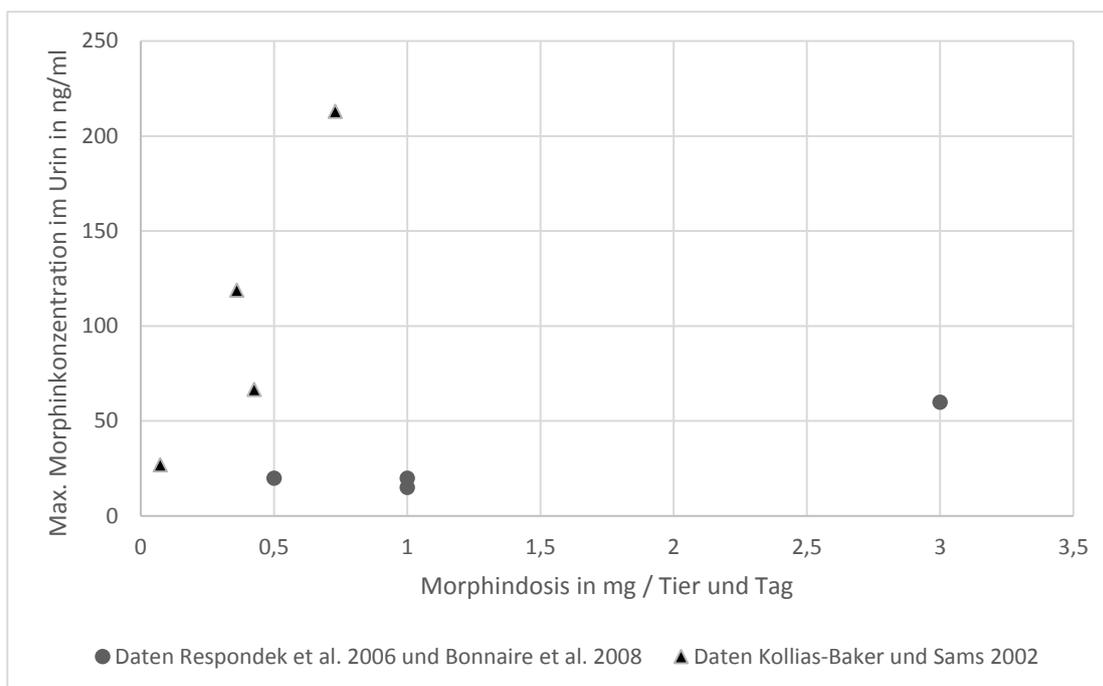


Abbildung 13: Dosis - Urinkonzentrationsverhältnis Morphin

Für Futtermittel existieren in Europa keine gesetzlich definierten spezifischen Grenzwerte über den Morphingehalt bzw. den Gehalt an morphinhaltigen Pflanzenbestandteilen. Die Hauptquellen für die Kontamination von Futter mit Morphin sind wie oben beschrieben Samen und Pflanzenbestandteile von *Papaver somniferum*. Mohnsamen ist dabei laut einer von der europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde EFSA durchgeführten Untersuchung mit bis zu 630 µg Morphin je g Trockensubstanz kontaminiert (Anon. 2011b). Laut Angaben der EFSA handelt es sich hierbei jedoch um einen Extremwert. Das 95%-Perzentil für den Morphingehalt von Mohnsamen lag in der durchgeführten Untersuchung bei 202 µg / g und soll für die weiteren Betrachtungen als Grundlage dienen. Schlafmohnpflanzen besitzen nach Untersuchungen von DITTBRENNER et al. (2008) einen Morphingehalt von 363 µg / g bis 22.575,2 µg / g in der Trockenmasse. Um die größte in den oben aufgeführten Studien getestete Dosierung von 3 mg Morphin je Tier zu erreichen, wäre eine Menge von **ca. 15 g** hochkontaminierter Mohnsamen notwendig, was einem Anteil von 0,15 % an einer angenommenen täglichen Trockenmasseaufnahme von 10 kg Futter entspricht. Die geringste untersuchte Dosierung von 0,073 mg ist mit einer Menge von **0,36 g** hochkontaminierter Mohnsamen erreichbar, was einen Anteil von 0,0036 % an der täglichen Trockenmasseaufnahme darstellt. Durch die Aufnahme von Schlafmohnpflanzen kann die Dosis von 3 mg Morphin mit einer Trockenmasseaufnahme zwischen **0,133 g und 8,265 g** bei Vorliegen der größten bzw. geringsten von DITTBRENNER et al. (2008) nachgewiesenen Morphinkonzentration erreicht werden. Die geringste untersuchte Dosierung von 0,073 mg kann mit einer Trockenmasseaufnahme von **0,003 g bis 0,201 g** Schlafmohnpflanzenmaterial erreicht werden.

4.2.3.2.3 Methode nach TOBIN et al. (1999)

Keine der in die Literaturanalyse eingeschlossenen Untersuchungen erfüllte die Einschlusskriterien zur Auswertung nach der Methode von TOBIN et al. (1999). Diese konnte daher nicht zur weiteren Analyse eingesetzt werden.

4.2.4 Koffein

4.2.4.1 Ausgewertete Literaturangaben

Für Koffein wurden durch die Recherche 128 potentiell relevante Veröffentlichungen gefunden. Von diesen wurden anhand der Abstracts und der Titel 106 als offensichtlich nicht für die weitere Analyse geeignet ausgeschlossen. Die verbleibenden 22 Studien wurden im Volltext geprüft. Sechs dieser Studien entsprachen nicht den definierten Einschlusskriterien. Von den verbliebenen 16 Studien konnten zehn Studien für die Auswertung nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002), vier nach der Methode von HAYWOOD et al. (1990) und zwei nach der Methode von TOBIN et al. (1999) verwendet werden.

4.2.4.2 Grenzwertbestimmung anhand veröffentlichter Daten

4.2.4.2.1 Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002)

Die aus den Literaturquellen entnommenen pharmakokinetischen Daten zur Grenzwertbestimmung von Koffein nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002) sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Pharmakokinetische Daten Koffein

Studie	n	D	Vd _{ss}	Cl	F	t _{1/2}	B	U/P
VICKROY et al. 2008	6	3 mg/kg i.v.	760	24	-	11,2	-	-
GREENE et al. 1983	4	4 mg/kg i.v.	650	24	-	18,26	-	3
GREENE et al. 1983	4	4 mg/kg oral	-	-	0,39	42*	-	3
CHOU et al. 2001	2	3 mg/kg i.v.	820	39	-	15,3	-	-
CHOU et al. 2001	2	3 mg/kg i.v.	780	37,8	-	14,4	-	-
PECK et al. 1997	4	2,5 mg/kg i.v.	1318	51	-	-	-	-
ARAMAKI et al. 1996	4	2,5 mg/kg i.v.	852	42,5 [†]	-	13,88 [†]	-	-
ARAMAKI et al. 1996	4	2,5 mg/kg i.m.	834		-		-	-
ARAMAKI et al. 1996	4	2,5 mg/kg oral	809		1,12 [†]		-	-
SCHUMACHER et al. 1994	10	500 mg/ Pferd (0,8-1,8 mg/kg) i.v.	694	42,7	-	10,18	1,51 µg/ml	-
ARAMAKI et al. 1991	4	2,5 mg/kg i.v.	887	40,4	-	15,5	-	-
ARAMAKI et al. 1991	5	2,5 mg/kg i.m.	965	36,6	-	18,6	-	-

Ergebnisse

Studie	n	D	Vd _{ss}	Cl	F	t ½	B	U/P
ARAMAKI et al. 1991	4	2,5 mg/kg oral	881	39	1,04†	16,4	-	-
TODI et al. 1999	3	2 g/ Tier oral	-	-	-	-	-	3,16†
KAISER 2006	6	4 mg/kg i.v.	1209	71,6	-	16,1	-	-
KAISER 2006	6	4 mg/kg oral	-	128,2*	0,56	-	-	-
MACHNIK et al. 2017	6	4 mg/kg i.v.	1345	55	-	17,2	-	2

n= Tierzahl, D= Dosis, Vd_{ss} = Verteilungsvolumen in ml/kg im Steady State, Cl= Clearance in ml/h*kg, F= Bioverfügbarkeit, t ½= Eliminationshalbwertszeit in h, B = Interzept der Eliminationsphase, U/P = Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnis im Steady-State oder Pseudo-Steady-State, *=statistisch signifikanter Ausreißer, †= berechneter Wert

Die Datenreihen zum Verteilungsvolumen, zur Clearance und zur terminalen Halbwertszeit wurden mittels Grubbs-Test auf das Vorkommen statistisch signifikanter Ausreißer hin untersucht. Jeweils ein Wert aus den Datenreihen Clearance und terminale Halbwertszeit wurden als Ausreißer identifiziert und nicht in die weiteren Berechnungen aufgenommen. Zur Berechnung der statistischen Parameter der Datenreihe zum Verteilungsvolumen von Koffein mussten die Daten log-transformiert werden, da die nicht transformierten Daten die Testkriterien zur Bestätigung einer Normalverteilung nach dem Shapiro-Wilk-Test nicht erfüllten. Der mit den transformierten Daten unter Verwendung des Einstichproben-t-Tests berechnete Mittelwert wurde zur Ermittlung des für die weiteren Berechnungen benötigten absoluten Mittelwerts zurücktransformiert. Dies gilt auch für die Grenzen des 95 %-Konfidenzintervalls. Eine rücktransformierte Standardabweichung wurde nicht berechnet, da dies laut JØRGENSEN und PEDERSEN (1998) statistisch irreführend sein könnte und die Standardabweichung für die in dieser Arbeit durchgeführten weiteren Berechnungen nicht benötigt wird. Die ermittelten Werte sind Tabelle 25 zu entnehmen.

Tabelle 25: Statistische Parameter der pharmakokinetischen Daten zu Koffein

	Mittelwert	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall
Terminale Halbwertszeit in h	15,18 h	± 2,66	13,40 – 16,97
Scheinbares Verteilungsvolumen in ml/kg	893,3	Nicht ermittelt	785,2 – 1016,2
Clearance in ml/h*kg	41,97	±12,941	33,74 – 50,19

Zur Berechnung der in Tabelle 26 aufgeführten EPK, IPK und IUK wurde eine Dosis von 2,5 mg / kg i.v. mit einem Dosierungsintervall von 24 h verwendet. Diese Dosierung entspricht der niedrigsten nachweislich wirksamen Dosierung, welche in der Literatur beschrieben wurde (QUEIROZ-NETO et al. 2001). Als Urin - Plasma – Konzentrationsverhältnis wurde das aus den vier in Tabelle 24 angegebenen Konzentrationsverhältnissen ermittelte arithmetische Mittel von **2,79** eingesetzt. Als Sicherheitsfaktor wurde der von TOUTAIN und LASSOURD (2002) empfohlene Wert 500 genutzt.

Ergebnisse

Tabelle 26: EPK, IPK und IUK von Koffein

Parameter	EPK	IPK	IUK
Wert	2,48 µg / ml	5 ng / ml	14 ng / ml
EPK= Effektive Plasmakonzentration; IPK = Irrelevante Plasmakonzentration; IUK = Irrelevante Urinkonzentration			

Die Angemessenheit der irrelevanten Plasmakonzentration ließ sich auf Grundlage der gesammelten Daten anhand der Residualmenge beim Erreichen der IPK überprüfen. Diese beträgt ca. **4,47 µg / kg** und damit rund **0,18 %** der Ausgangsmenge von 2,5 mg / kg. Aufgrund der fehlenden Angaben zum Interzept der Eliminationsphase konnte für diese Dosierung keine minimale Karenzzeit berechnet werden.

4.2.4.2.2 Methode nach HAYWOOD et al. (1990)

Die aus den vier für die Auswertung nach der Methode von HAYWOOD et al. (1990) geeigneten Studien entnommenen Daten sind in Tabelle 27 aufgeführt. In diesen wurde ein Dosisbereich von 5 bis 25 mg Koffein je Tier untersucht. Die Verabreichung fand dabei einmalig oder einmal bzw. zweimal täglich für drei bis acht Tage statt. Im Urin wurden Konzentrationen von 30 bis 131 ng/ml und im Plasma von 27 bis 65 ng/ml gemessen.

Tabelle 27: Studien zu Koffein für die Methode von HAYWOOD et al. (1990)

Studie	Tierzahl	Tagesdosis	Dosierungsschema	Cmax Plasma	Cmax Urin
DYKE und SAMS 1998	3	7,3 mg	1*tägl. für 8 Tage	-	50 ng/ml
BONNAIRE et al. 2008	2	10 mg	1*tägl. für 2 Tage	-	50 ng/ml
RESPONDEK et al. 2006	5	5 mg	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	30 ng/ml
RESPONDEK et al. 2006	5	15 mg	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	70 ng/ml
OHTAKE et al. 1992	4	12,5 mg	Einmalig	27 ng/ml	52 ng/ml
OHTAKE et al. 1992	4	25 mg	Einmalig	65 ng/ml	131 ng/ml

Mit den vorliegenden Daten wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, deren Ergebnis und statistische Parameter in Abbildung 14 dargestellt werden.

Koffein ist selbst nicht Bestandteil von üblicherweise für die Fütterung von Pferden eingesetzten Futtermitteln (OHTAKE et al. 1992 und Anon. 2008). Ein gesetzlich festgelegter Grenzwert existiert zurzeit nicht. Bei der Verarbeitung von Kakaobohnen für die Schokoladenproduktion fallen jedoch größere Mengen an Nebenprodukten an, welche in industriellem Maßstab für die Produktion von Futtermitteln für Schweine und Wiederkäuer eingesetzt werden. Dabei handelt es sich vor allem um Kakaopulver, Kakaobohnenschalen und verworfene Schokoladenreste (Anon. 2008). Durch diese Futtermittel kann es unter Umständen zu einer Kreuzkontamination von Fertigfuttermitteln für Pferde kommen. Der Koffeingehalt

Ergebnisse

von Kakaopulver liegt je nach Sorte und Herkunft zwischen geringen Spuren und maximal bis zu 9,9 mg Koffein je g Trockenmasse (Anon. 2008). Der in den in Tabelle 27 angegebenen Studien untersuchte Dosisbereich von 5 bis 25 mg Koffein entspricht einer Masse von **0,5 bis 2,5 g** des koffeinhaltigsten Kakaopulvers. Das IRL von 50 ng/ml Koffein im Urin wäre unter Verwendung der berechneten Regressionsgeraden bei einer Aufnahme von ca. **9,7 mg** Koffein je Tier und Tag erreicht. Dies entspricht **0,98 g** des koffeinhaltigsten Kakaopulvers. Die niedrigste in Tabelle 27 experimentell verabreichte Menge Koffein, welche zu einer Überschreitung des Screening-Limits geführt hat, beträgt **12,5 mg** Koffein je Tier und Tag.

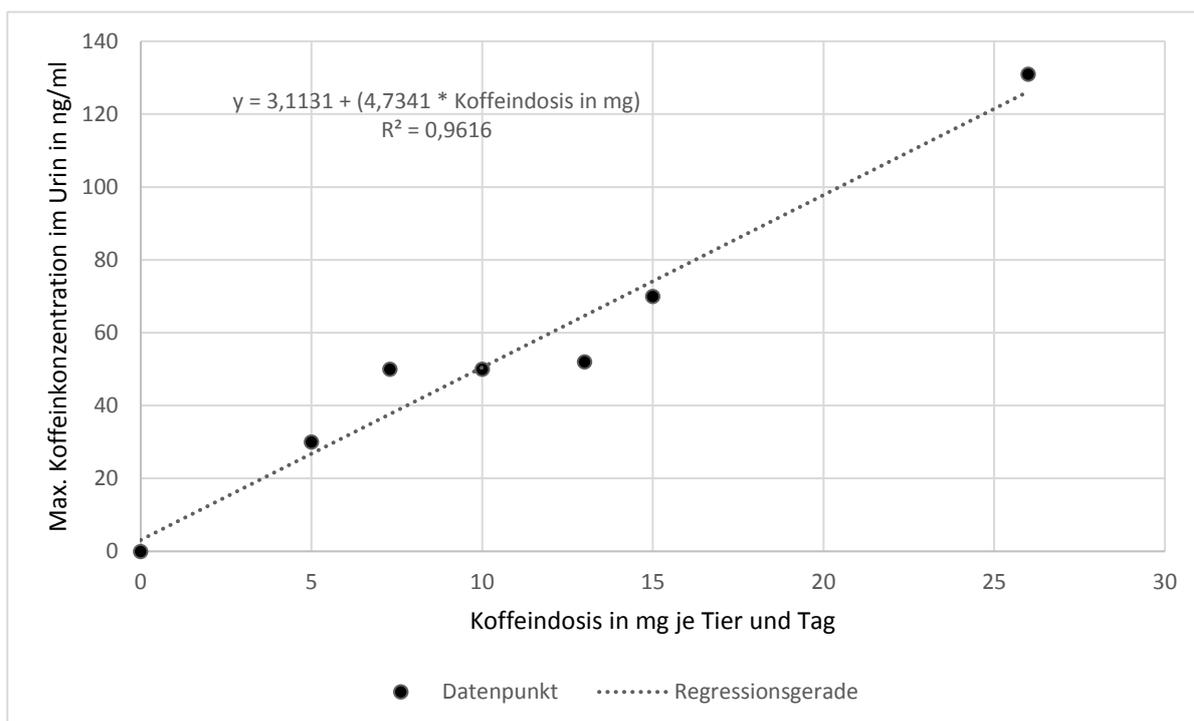


Abbildung 14: Dosis -Urinkonzentrationsverhältnis Koffein

Regressionsgleichung:

Maximale Koffeinkonzentration im Urin in ng/ml = $3,113 + (4,734 * \text{Koffeindosis in mg})$

N=7 (inkl. 0-Wert) **R** = 0,981 **R²** = 0,962 **p** < 0,001

4.2.4.2.3 Methode nach TOBIN et al. (1999)

In der Tabelle 28 sind die relevanten Daten aus den beiden zur Bewertung des IRL von Koffein nach der Methode von TOBIN et al. (1999) herangezogenen Studien aufgeführt. SAVAGE et al. (2005) untersuchte dabei unterschiedliche leistungsphysiologische Parameter von Pferden unter Belastung und ermittelte eine Dosis von **2,5 mg/kg i.v.** als höchste Dosis ohne nachweisbaren Effekt. Während der Belastung betrug die mittlere Koffeinkonzentration im Plasma 3,3 µg/ml und 5,8 µg/ml im Urin. QUEIROZ-NETO et al. (2001) betrachtete die spontane Lokomotion als Maßstab für die Bewertung eines Effekts von Koffein. In dieser Studie wurden **2 mg/kg i.v.** als größte Dosis ohne Effekt ermittelt. Während des Versuchs betrug die maximale Koffeinkonzentration im Plasma 2,3 µg/ml und 4,87 µg/ml im Urin. Die

Ergebnisse

Urinkonzentrationen beider Studien überschreiten damit das IRL für Koffein im Urin von 50 ng/ml um den Faktor **116** bzw. **97**.

Tabelle 28: Studien zur größten Dosis ohne Effekt von Koffein nach TOBIN et al. (1999)

Studie	Tier-zahl	Untersuchte Effekt(e)	Dosis	Dosisintervall	C Plasma/Serum	C _{Urin}
QUEIROZ -NETO et al. 2001	10	Spontane Lokomotion	2 mg/kg i.v.	Einmalig	2,3 µg/ml	4,87 µg/ml
SAVAGE et al. 2005	10	Herzfrequenz Sauerstoffverbrauch Sauerstoffpuls CO ₂ -Produktion Zeit bis Erschöpfung	2,5 mg/kg i.v.	Einmalig	3,3 µg/ml	5,8 µg/ml

4.2.5 Theophyllin

4.2.5.1 Ausgewertete Literaturangaben

Für die Substanz Theophyllin wurden 85 Literaturstellen von potentieller Relevanz ermittelt. Bei der Vorauswahl wurden 65 dieser Studien als nicht für die weitere Verwendung geeignet ausgeschlossen. Alle verbliebenen 20 Studien wurden im Volltext unter Verwendung der Inklusionskriterien geprüft. Fünf Studien wurden in diesem Schritt ausgeschlossen. Von den verbliebenen 15 Studien waren 13 zur Auswertung nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002) und zwei zur Auswertung nach der Methode von HAYWOOD et al. (1990) geeignet. Zur Auswertung nach der Methode von TOBIN et al. (1999) war keine Studie geeignet.

4.2.5.2 Grenzwertbestimmung anhand veröffentlichter Daten

4.2.5.2.1 Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002)

Die aus den zur Auswertung nach dieser Methode geeigneten Studien entnommenen pharmakokinetischen Daten zu Theophyllin sind in der Tabelle 29 aufgelistet.

Tabelle 29: Pharmakokinetische Daten zu Theophyllin

Studie	n	D	Vd _{ss}	Cl	F	t _{1/2}	B	U/P
KOPPE 2007	6	4 mg/kg i.v.	1108	58,4	-	13,6	-	11,1 [†]
KOPPE 2007	6	4 mg/kg oral	-	70,5	0,85	-	-	10,7 [†]
TODI et al. 1999	2	1,5 g i.v.	-	-	-	-	-	18,8 [†]
TODI et al. 1999	2	2 g oral 1*tägl. für 5 Tage	-	-	-	-	-	10,5 [†]
PEREZ et al. 1994	4	3,5 mg/kg i.v.	1100	54	-	14,4		
ERRECALDE und LANDONI 1992	6	10 mg/kg i.v.	1350	61	-	16,91	6,35 µg/ml	-

Ergebnisse

Studie	n	D	Vd _{ss}	Cl	F	t _{1/2}	B	U/P
STEVENSON et al. 1990	4	1,5 g/Tier i.v.	-	-	-	-	-	16,8 [#]
GOETZ et al. 1989	6	9,94 mg/kg i.v.	787	56,2	-	9,67	-	-
INGVAST-LARSSON et al. 1989	8	5 mg/kg oral 2*tägl. für 4,5 Tage	852	36,6	0,87	17,0	18,3 µg/ml	-
SHORT et al. 1986	6	1 mg/kg i.v.	703	51	-	9,89	-	-
AYRES et al. 1985	6	10 mg/kg i.v.	1020	54,6	-	12,4	-	-
INGVAST-LARSSON et al. 1985	6	3 mg/kg i.v.	1020	51,6	-	14,8	-	-
INGVAST-LARSSON et al. 1985	6	3 mg/kg oral	1000	46,8	1,08	15,3	-	-
INGVAST-LARSSON et al. 1985	7	6 mg/kg oral	1000	38,4	-	18,7	-	-
ERRECALDE et al. 1984	6	15 mg/kg i.v.	853	40,2	-	15,22	17,25 µg/ml	-
ERRECALDE et al. 1984	6	15 mg/kg oral	-	39,2	1,08	15,13	18,63 µg/ml	-
ERRECALDE et al. 1984	3	10 mg/kg i.v.	897	36,1	-	17,2	11,13 µg/ml	-
ERRECALDE et al. 1984	3	10 mg/kg oral	-	30,2	0,91	20,97	10,73 µg/ml	-
KOWALCZYK et al. 1984	6	9,44 mg/kg i.v.	885	51,7	-	11,9	10,3 µg/ml	-
MACHNIK et al. 2017	6	4 mg/kg i.v.	1268	52,0	-	17,2	-	12

n = Tierzahl, D = Dosis, Vd_{ss} = Verteilungsvolumen in ml/kg im Steady State, Cl = Clearance in ml/h*kg, F = Bioverfügbarkeit, t_{1/2} = Eliminationshalbwertszeit in h, B = Interzept der Eliminationsphase, U/P = Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnis im Steady-State oder Pseudo-Steady-State, † = berechneter Wert, # = graphisch ermittelter Wert

Die Datenreihen zum Verteilungsvolumen, zur Clearance und zur terminalen Halbwertszeit wurden mittels Grubbs-Test auf statistisch signifikante Ausreißer untersucht. Die Datenreihen enthielten keine statistisch signifikanten Ausreißer. Anschließend wurde die Datenreihen auf Normalverteilung geprüft und mittels Einstichproben-t-Test unter Verwendung des Programms Sigma-Plot analysiert. Die Ergebnisse der Analyse sind Tabelle 30 zu entnehmen.

Tabelle 30: Statistische Parameter der pharmakokinetischen Daten zu Theophyllin

	Mittelwert	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall
Terminale Halbwertszeit in h	15,02	± 3,06	13,39 – 16,65
Scheinbares Verteilungsvolumen in ml/kg	988,8	±178,9	885,5 – 1092,1
Clearance in ml/h*kg	48,74	± 10,59	43,29 – 54,18

Ergebnisse

Zur Berechnung der in Tabelle 31 angegebenen EPK, IPK und IUK von Theophyllin wurde eine Dosierung von 5 mg/kg oral alle 12 h angenommen. Diese Dosierung entspricht den in der Literatur z.B. bei INGVAST-LARSSON et al. (1985) und RONCADA et al. (1995) angegebenen Empfehlungen zum klinischen Einsatz von Theophyllin beim adulten Pferd zum Zweck der Bronchodilatation bei verschiedenen Lungenerkrankungen. Zur Ermittlung der irrelevanten Urinkonzentration IUK wurde das aus den in Tabelle 29 angegebenen Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnissen ermittelte arithmetische Mittel von **13,3** eingesetzt. Der Sicherheitsfaktor zur Ermittlung der irrelevanten Plasmakonzentration aus der effektiven Plasmakonzentration betrug wie bei TOUTAIN und LASSOURD (2002) vorgeschlagen 500. Die angenommene Bioverfügbarkeit beträgt 100 %.

Tabelle 31: EPK, IPK und IUK von Theophyllin

Parameter	EPK	IPK	IUK
Wert	8,55 µg/ml	17 ng/ml	226 ng/ml
EPK= Effektive Plasmakonzentration; IPK = Irrelevante Plasmakonzentration; IUK = Irrelevante Urinkonzentration			

Zur Überprüfung der Angemessenheit der irrelevanten Plasmakonzentration IPK von 17 ng/ml konnte die beim Erreichen dieser Konzentration zu erwartende Residualmenge Theophyllin berechnet werden. Diese beträgt rund **16,8 µg/kg** Körpermasse und entspricht damit ca. **0,34 %** der therapeutischen Dosierung. Bei INGVAST-LARSSON et al. (1989) wurde das Interzept der Eliminationsphase für die der Berechnung der IPK und IUK zugrundeliegenden Dosis ermittelt, welches 18,3 µg/ml beträgt. Unter Verwendung der in Tabelle 30 angegebenen Halbwertszeit und der unter Abschnitt 3.2.4.1 dargestellten Formel konnte die minimale Karenzzeit ermittelt werden. Diese beträgt **151 h** bzw. rund zehn Halbwertszeiten.

4.2.5.2.2 Methode nach HAYWOOD et al. (1990)

Zur Bewertung des IRL für Theophyllin nach dieser Methode konnten die zwei in Tabelle 32 aufgeführten Studien genutzt werden. In diesen wurde ein Dosisbereich von 2 mg je Tier und Tag aufgeteilt auf zwei Einzelgaben für drei Tage bis 15 mg je Tier einmal täglich für zwei Tage untersucht. Dabei wurden maximale Urinkonzentrationen von Theophyllin von unter 75 ng/ml bis zu 502 ng/ml gemessen.

Tabelle 32: Studien zu Theophyllin für die Methode von HAYWOOD et al. (1990)

Studie	Tierzahl	Tagesdosis	Dosierungsschema	Cmax Plasma	Cmax Urin
RESPONDEK et al. 2006	5	2 mg/Tier p.o.	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	< 75 ng/ml
RESPONDEK et al. 2006	5	6 mg/Tier p.o.	Dosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben für 3 Tage	-	300 ng/ml
BONNAIRE et al. 2008	2	15 mg/Tier p.o.	1 * tägl. für 2 Tage	-	502 ng/ml

Das aktuell gültige IRL von 250 ng Theophyllin je ml Urin befindet sich somit innerhalb dieses Konzentrationsbereichs. Die erste Überschreitung dieses IRL trat bei einer Dosis von **6 mg** je Tier und Tag aufgeteilt auf zwei Einzeldosen für drei Tage auf.

Aufgrund der geringen Anzahl der zur Verfügung stehenden Daten zu den Urinkonzentrationen wurde keine Regressionsanalyse der Dosis-Urinkonzentrationsbeziehung von Theophyllin durchgeführt. Theophyllin ist kein Bestandteil üblichen Pferdefutters. Es kann jedoch wie Koffein als Kontaminante im Rahmen der Futtermittelproduktion in Pferdefutter gelangen, z.B. bei einer Kreuzkontamination von Pferdefutter mit Wiederkäuerfutter, in welchem Reste der Schokoladenproduktion verarbeitet wurden. Die dabei auftretenden Konzentrationen entsprechen jedoch i.d.R. nur einem Bruchteil der entsprechenden Koffein-Konzentrationen (Anon. 2008) und liegen bei verarbeiteten Produkten oft unter der Quantifizierungsgrenze (FRANCO et al. 2013). Eine Abschätzung der Menge an Theophyllin enthaltenden Kontaminanten, welche zu relevanten Urinkonzentrationen führen könnte, ist daher kaum möglich. Die bei der Aufnahme eines in dieser Art und Weise kontaminierten Futters auftretenden Theophyllin-Konzentrationen im Urin gehen daher zumindest teilweise auf den Abbau von Koffein zu Theophyllin im Rahmen der Biotransformation beim Pferd zurück. Wie von CHOU et al. (2001), KAISER (2006) und VICKROY et al. (2008) beschrieben, ist Theophyllin einer der Hauptmetaboliten von Koffein bei Pferden und kann im Urin größere Konzentrationen als Koffein selbst erreichen. Dies trifft insbesondere auf die spätere Phase der Ausscheidung zu.

4.2.5.2.3 Methode nach TOBIN et al. (1999)

Die Methode nach TOBIN et al. (1999) konnte aufgrund fehlender Daten nicht zur Bewertung des IRL von Theophyllin genutzt werden.

5 Diskussion

5.1 Anti-Doping-Informationsmodul

Bessere Informationen allein können Doping im Pferdesport nicht verhindern. Der Wunsch nach sportlichem Erfolg und der damit verbundenen finanziellen und ideellen Anerkennung lässt einzelne Reiter und Trainer zu unerlaubten Mitteln greifen. Von den im Jahr 2015 durch die FEI getesteten 5096 Pferden wurden bei 39 unerlaubte Substanzen gefunden, was einem Anteil von 0,77 % positiver Proben entspricht (FEI 2015e). Jeder einzelne Fall beschädigt das Ansehen des Pferdesports in der Gesellschaft und das Vertrauen der Sportler in den fairen Wettkampf. Besonders extreme Ereignisse, wie die Häufung von auch in den Medien z.B. bei SIMEONI (2016) stark wahrgenommenen Dopingfällen in den Vereinigten Arabischen Emiraten im Distanzreitersport im Jahr 2015, schädigen dabei den Pferdesport nachhaltig.

Die große Mehrheit der Reiter und Trainer beteiligen sich glücklicherweise nicht am Doping ihrer Tiere. Aufgrund der besonderen Natur des Pferdesports, in welchem ein nicht menschlicher Athlet – das Pferd – die Hauptrolle spielt, stehen auch diese Personen vor besonderen Herausforderungen bei der tierärztlichen Versorgung ihrer Tiere. Sportpferde erkranken wie alle anderen Tiere auch und müssen adäquat veterinärmedizinisch versorgt werden. Die genaue Kenntnis der Anti-Doping-Regularien durch den behandelnden Tierarzt ist zur Verhinderung von unbeabsichtigten Verstößen essentiell. Anders als in der Humanmedizin enthalten Fachinformationen von Tierarzneimitteln keinen gesetzlich vorgeschriebenen Hinweis zu einer möglichen Dopingrelevanz. Dem Tierarzt fehlt dadurch ein wichtiger Hinweis an entscheidender Stelle. Dies kann, insbesondere bei nicht auf Sportpferde spezialisierten Tierärzten, dazu beitragen, dass es in Folge einer veterinärmedizinischen Behandlung zu einem ungewollten Verstoß gegen die Anti-Doping-Regularien des jeweiligen Pferdesportverbandes kommt. Das Anti-Doping-Informationsmodul in VETIDATA soll dem Tierarzt dabei helfen, solche Verstöße zu vermeiden.

5.1.1 Inhalt und Umfang

Das Anti-Doping-Informationsmodul beinhaltet Informationen zur Klassifizierung von Stoffen nach den Regeln der FN und der FEI sowie Angaben zur Nachweiszeit bestimmter Wirkstoffe auf Grundlage der vom EHSLC veröffentlichten Daten. Informationen zur Einstufung von Substanzen nach den Regularien der Pferderennsportverbände HVT und DVR sind, anders als ursprünglich beabsichtigt, nicht enthalten. Der Grund für diese inhaltliche Beschränkung liegt in der speziellen Regelungssystematik dieser Verbände. Im Gegensatz zur FEI und zur FN werden in der Trabrennordnung des HVT (2016) und in der Rennordnung des DVR (2015) ganze Substanzgruppen den unterschiedlichen Listen über verbotene Stoffe zugeordnet, ohne dass Beispielsubstanzen genannt werden. Diese Substanzgruppen, wie z.B. „Stimulantien“ oder „Sedativa“, sind pharmakologisch nicht ausreichend definiert, um konkrete Stoffe eindeutig,

Diskussion

regelbasiert und nachvollziehbar einer der Listen zuordnen zu können. Anspruch dieser Arbeit war es, jede dem Nutzer für eine Substanz angezeigte Information zur Einstufung direkt auf das vorgegebene Regelwerk und offizielle Verbandsinformationen zurück führen zu können. Dies war für den HVT und das DVR nicht hinreichend sicher möglich. Der Trab- und Galopprennsport besitzt in Deutschland unter Beachtung der Teilnehmerzahlen und der durchgeführten Wettkämpfe im Vergleich zu den anderen Pferdesportarten eine untergeordnete Rolle. So fanden im Jahr 2016 im Verantwortungsbereich der FN 3.539 Turniere mit 1.463.977 Starts durch insgesamt 141.240 Pferde statt (FN 2017), während z.B. vom DVR im Jahr 2016 bei 158 Renntagen nur 10.940 Starts von 2194 Pferden gemeldet werden konnten (DELIUS 2017). Das Fehlen der Anti-Doping-Informationen in VETIDATA zu diesen hochspezialisierten Sportarten betrifft damit nur einen geringen Anteil der Sportpferde in Deutschland.

Die Anzahl der zur Therapie oder zum Doping beim Pferd prinzipiell einsetzbaren Substanzen ist sehr groß und wächst aufgrund des pharmakologisch-medizinischen Fortschritts beständig weiter (WONG und WAN 2014). Ein großer Anteil dieser theoretisch anwendbaren Substanzen findet jedoch keinen Einsatz in der kurativen Pferdemedizin. Einer der Hauptgründe hierfür ist die bestehende gesetzliche Reglementierung des Arzneimitteleinsatzes beim Pferd in Deutschland und den anderen Ländern der EU. Für nicht dauerhaft von der Lebensmittelgewinnung ausgenommene Pferde sind auf Grundlage dieser Regularien nur pharmakologisch wirksame Stoffe einsetzbar, die entweder in der VO (EU) Nr. 37/2010 oder in der VO (EU) Nr. 122/2013 genannt sind. In diesen Arzneimitteln dürfen auch Stoffe enthalten sein, die keine pharmakologische Wirkung besitzen und in der sog. „out-of-scope-Liste“ genannt sind (HAMANN 2014). Eine Behandlung dieser Gruppe von Pferden mit anderen Stoffen ist arzneimittelrechtlich nicht möglich (RICHTER et al. 2014). Für dauerhaft von der Lebensmittelgewinnung ausgenommene Pferde können darüber hinaus Arzneimittel mit weiteren Wirkstoffen zugelassen werden. Dies ist zur Zeit in Deutschland jedoch nur für die Wirkstoffe Phenylbutazon, Suxibuzon und Pergolid der Fall (VETIDATA 2016). Der Einsatz von nicht in einer der oben beschriebenen Listen enthaltenen Wirkstoffe bei nicht Lebensmitteln liefernden Pferden ist zwar prinzipiell möglich, kann aufgrund der Regelungen des § 56 a Arzneimittelgesetz aber nur bei Vorliegen eines sogenannten Therapienotstandes durchgeführt werden. Der überwiegende Anteil der tiermedizinisch durchgeführten Behandlungen von Pferden in Deutschland muss aus den oben genannten juristischen Gründen mit diesem begrenzten Wirkungsspektrum durchgeführt werden, welches daher als Rahmen für die in das Anti-Doping-Informationsmodul inkludierten Wirkstoffe gewählt wurde. Die Zuordnung der Wirkstoffe zu den jeweiligen regulatorischen Kategorien der Pferdesportverbände war, anders als ursprünglich erwartet, durch unscharfe Regelungen in einigen Fällen mit Hindernissen verbunden. Die Systematik einer abschließenden Liste, wie sie von der FEI eingesetzt wird, stellte dabei die klarste Form der Regulation pharmakologisch wirksamer Stoffe dar. Die Nennung von Stoffgruppen mit bestimmten Eigenschaften unter

Aufzählung von Beispielsubstanzen, wie dies von der FN praktiziert wird, verursachte im Gegensatz dazu mehr Unklarheiten in der Eingruppierung konkreter Substanzen. Dies spiegelt sich u.a. in dem deutlich umfangreicheren Entscheidungsbaum zur Eingruppierung von Substanzen nach den Regeln der FN in Abbildung 6 wieder. Trotz des im Vergleich zur FEI-Tabelle deutlich höheren Aufwandes konnten bestimmte Substanzen nicht sicher einer der FN-Klassifizierungen zugeordnet werden. Die vom EHSLC veröffentlichten Daten zu Nachweiszeiten von Wirkstoffen nach der Anwendung bestimmter Tierarzneimittel beim Pferd können, wie z.B. bei TOUTAIN (2010a) beschrieben, vom behandelnden Tierarzt zur Berechnung von Karenzzeiten genutzt werden. Die Angaben des EHSLC beinhalten dabei stets einen Applikationsweg, eine Dosierung und den Handelsnamen des Präparats. Aufgrund der nicht vorhandenen Angaben zur Zulassungsnummer und zum Herkunftsland der getesteten Arzneimittel war eine eindeutige Zuordnung der Nachweiszeit zu den in VETIDATA angelegten Präparaten nicht möglich. Aus diesem Grund wurden nur Verknüpfungen zwischen den getesteten Wirkstoffen und den Angaben des EHSLC in die Datenbank integriert.

5.1.2 Benutzeranzeige

Die Anzeige der Informationen des Anti-Doping-Moduls für die Benutzer von VETIDATA orientiert sich an der dem Informationsmodul zugrundeliegenden Zielstellung der Verhinderung von Fällen unabsichtlichen Dopings. Dies soll durch einen verbesserten Informationszugang für Tierärztinnen und Tierärzte erreicht werden, die Sportpferde behandeln. Diese Nutzergruppe verwendete VETIDATA bereits vor der Integration des Moduls zu verschiedenen Zwecken, wie z.B. der Suche nach Inhalten der Fachinformation von Tierarzneimitteln oder nach Dosierungen für zu verwendende Wirkstoffe. Um die Nutzer möglichst effektiv mit den Inhalten des Anti-Doping-Moduls erreichen zu können, wurden Stellen für die Informationsanzeige ausgewählt, welche die Nutzer bei der gewohnten Verwendung von VETIDATA erreichen. Die erste Position der Informationsanzeige ist daher die sog. Präparateansicht, welche alle Informationen aus der Fachinformation beinhaltet und wichtigste Informationsquelle für den Einsatz dieses Arzneimittels durch den Tierarzt ist. Die Position der Information entspricht damit den für Humanarzneimitteln vorgeschriebenen Warnhinweisen bei bestehender Dopingrelevanz der enthaltenen Wirkstoffe. Mit der Anzeige der Anti-Doping-Informationen am Ende der Präparateansicht soll deutlich werden, dass es sich bei diesen Informationen nicht um Inhalte der amtlich genehmigten Fachinformation, sondern um zusätzliche Inhalte handelt. Präparate, welche nicht für Pferde zugelassen sind, enthalten in der Fachinformation keine Hinweise zur Anwendung beim Pferd. Bei diesen Präparaten werden daher keine Anti-Doping-Informationen angezeigt.

Sollen Wirkstoffe eingesetzt werden, die in Deutschland nicht in für Pferde zugelassenen Präparaten verfügbar sind, kann sich der Tierarzt über die pharmakologischen und rechtlichen Eigenschaften des zu applizierenden Wirkstoffs auf VETIDATA informieren und Dosierungsempfehlungen für das Pferd auf der Ebene der Wirkstoffansicht abrufen. Diese wird

von den Nutzern von VETIDATA insbesondere bei der Umwidmung von Tierarzneimitteln aufgerufen und wurde daher als zweiter Ort für die Anzeige der Anti-Doping-Informationen gewählt. Zusätzlich zu den Angaben der Regelungen der FEI und der FN für den betreffenden Wirkstoff werden an dieser Stelle ggf. vorhandene Daten zur Nachweiszeit des EHSLC angezeigt. Diese können vom Nutzer für die Abschätzung der festzulegenden Karenzzeit genutzt werden. Benötigt der Nutzer weitere Erläuterungen zu den Anti-Doping-Informationen, kann er die Übersichtsseite zum regelkonformen Arzneimittleinsatz bei Sportpferden über einen Link erreichen. Alle Informationen können neben der klassischen Ansicht für große Bildschirme auch über eine für mobile Endgeräte wie z.B. Smartphones optimierte Ansicht abgerufen werden. Sie können somit vom Tierarzt auch bei ambulanter Tätigkeit am Ort der Behandlung, z.B. im Stall, abgerufen werden. Neben den Überlegungen zur optimalen Nutzbarkeit der Informationen wurden bei der Entwicklung der Informationsanzeige Bedenken bezüglich einer unerwünschten Verwendung der Inhalte berücksichtigt. Während der Erarbeitung des Konzepts des Anti-Doping-Informationsmoduls entstand die Idee, bei Präparaten, für die eine von den Verbänden definierten Karenz- bzw. Nachweiszeit vorhanden ist, automatisch pharmakologisch vergleichbare Präparate mit kürzerer Nachweiszeit bzw. Karenzzeit anzuzeigen. Der Tierarzt wäre mit dieser Funktion z.B. darauf hingewiesen wurden, dass das Präparat Actiflun RPS 50 mg/ml mit dem Wirkstoff Flunixin-Meglumin laut FN mit 18 Tagen Karenzzeit in deutlich größerem zeitlichen Abstand zu einer Turnierteilnahme als das Präparat Animeloxan 20 mg/ml eingesetzt werden muss, da letzteres mit dem enthaltenen Wirkstoff Meloxicam laut FN nur 9 Tage Karenzzeit benötigt. Da beide Präparate ein ähnliches Anwendungsgebiet besitzen, wäre dieser Austausch auch arzneimittelrechtlich möglich. Bei der Behandlung von Sportpferden muss aus ethischer Sicht aber stets das Tierwohl an erster Stelle stehen, wie dies z.B. in den Ordnungen der Pferdesportverbände aber auch in den deutschen tierärztlichen Berufsordnungen gefordert wird (Sächsische Landestierärztekammer 2014, FEI 2016f). Es kann daher nicht erwünscht sein, dass Überlegungen zur möglichst schnellen Wiederherstellung der Verwendungsfähigkeit des Tieres im Sport die veterinärmedizinisch begründeten Therapieentscheidungen zu Ungunsten des Tieres beeinflussen. Um eine möglicherweise in diese Richtung wirkende Beeinflussung des Tierarztes durch das Anti-Doping-Informationsmodul auszuschließen, wurde auf die oben beschriebene Informationsanzeige verzichtet. Aus dem gleichen Grund kann keine vollständige Tabelle aller Nachweis- und Karenzzeiten auf VETIDATA abgerufen werden.

5.1.3 Fazit und Ausblick zum Anti-Doping-Informationsmodul

Mit der Einführung des Anti-Doping-Informationsmoduls in VETIDATA wird eine für Tierarzneimittel bestehende spezifische Informationslücke geschlossen. Durch die gewählte Form der Informationsdarstellung ist es nicht mehr notwendig, neben der Recherche nach den für die eigentliche Therapie relevanten Inhalten der Fachinformationen von Arzneimitteln eine gesonderte Suche nach den für Sportpferde benötigten Anti-Doping-Informationen vorzunehmen. Durch diese Bündelung der Information an einem Ort besteht die begründete

Hoffnung, dass der Arbeitsablauf für den Nutzer von VETIDATA vereinfacht wird und generell ein größeres Bewusstsein für die Notwendigkeit der Beachtung von Anti-Doping-Regularien bei der Behandlung von Sportpferden geschaffen werden kann. Dies kann einen wichtigen Beitrag für die Verbesserung des Tierschutzes und zur Sicherstellung eines fairen Wettkampfes leisten. Unter Verwendung der erstellten Datenbankstruktur und Anzeigemethodik ist eine zukünftige Erweiterung des Anti-Doping-Informationssystems möglich. Werden z.B. neue Wirkstoffe in für Pferde bestimmten Arzneimitteln zugelassen oder in die berücksichtigten Rechtsverordnungen VO (EU) Nr. 37/2010 und VO (EU) Nr. 122/2013 aufgenommen, können diese über den internen Wartungsbereich als neue Einträge in die Datenbanktabellen eingefügt werden. Gleiches gilt für neu veröffentlichte Nachweis- und Karenzzeiten sowie Grenzwerte. Bei einer Änderung der Regelungssystematik der Pferderennsportverbände können Angaben zur Einordnung der betrachteten Wirkstoffe nach den Bestimmungen dieser Verbände unter Verwendung strukturell ähnlicher Datenbanktabellen in das Anti-Doping-Informationsmodul integriert werden. Mit dieser Erweiterung wären alle in Deutschland relevanten Formen des Pferdesports im Anti-Doping-Informationsmodul vertreten. Außerhalb des Pferdesports existiert die Dopingproblematik im Sport mit Tieren insbesondere im Hundesport und im Brieffaubensport (HAGEDORN et al. 1996, LOEFFLER et al. 2002). Im Hundesport sind Dopingfälle vor allem bei Windhunderennen bekannt (PALMER et al. 2017), die z.B. in Großbritannien wirtschaftliche Bedeutung besitzen und bei denen Preisgelder von bis zu 250.000 £ gewonnen werden können (GBGB 2015). Im Gegensatz dazu finden in Deutschland keine professionellen Windhunderennen statt, da dies beispielsweise in der Satzung des Deutschen Windhundezucht- und Rennverbands e.V. aus Tierschutzgründen ausgeschlossen ist (DWZRV 2016). Informationen zu den Anti-Doping-Bestimmungen der durchführenden Sportverbände könnten zukünftig prinzipiell in das Anti-Doping-Modul integriert werden. Aufgrund der relativ geringen Bedeutung beider Sportarten im Vergleich zum Pferdesport in Deutschland wäre davon jedoch nur ein Informationsgewinn für einen sehr kleinen Teil der Nutzer und Nutzerinnen von VETIDATA zu erwarten, welcher das Verhältnis aus Aufwand und Nutzen der Integration dieser Informationen in VETIDATA als ungünstig erscheinen lässt.

5.2 Literaturanalyse zur Überprüfung der IRLs von Alkaloiden

5.2.1 Durchführung und Ergebnisse der Literaturanalyse

5.2.1.1 Literatursammlung

Eine möglichst vollständige Berücksichtigung aller relevanten Veröffentlichungen und verwendbaren Daten ist eine der wesentlichen Grundvoraussetzung für die Durchführung einer aussagekräftigen Metaanalyse (HAIDICH 2010). Neben der Sicherstellung dieser notwendigen Vollständigkeit der Daten war eine möglichst große Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Literatur- und Datensammlung Ziel dieser Arbeit. Um diese qualitativen Ansprüche zu erfüllen, wurden im Rahmen der Erarbeitung der unter 3.2 und 4.2 geschilderten Literaturanalyse

Diskussion

umfangreiche Überlegungen zur bestmöglichen Vorgehensweise unternommen. Als Leitfaden zur strukturierten Vorgehensweise wurde dabei das von MOHER et al. (2009) vorgeschlagenen PRISMA-Statement genutzt, welches laut der Datenbank Web of Science in mehreren tausend Veröffentlichungen zitiert wurde und de facto als ein Standard für die Durchführung von Metaanalysen angesehen werden kann. Zur Untersuchung der im Abschnitt 2.7.2 formulierten Fragestellung dieser Arbeit mussten zu Beginn die für die Beantwortung der Fragestellung zu berücksichtigenden Literaturverzeichnisse und Literaturdatenbanken definiert werden, welche nach potentiell relevanten Veröffentlichungen durchsucht werden sollten. In der sich ebenfalls mit der Thematik von Grenzwerten für dopingrelevante Stoffe beim Pferd befassenden Arbeit von TABBERT (2015) wurden die Datenbanken „PubMed“, „Web of Science“, „CABI“ und „Google Scholar“ verwendet. Die ersten drei genannten Datenbanken wurden auch in dieser Arbeit berücksichtigt. Die Datenbank „Google Scholar“ wurde während der Erarbeitung der Suchstrategie ebenfalls genutzt. Sie wurde schlussendlich aber nicht in die Literaturanalyse integriert. Grund hierfür war das Fehlen relevanter Suchergebnisse, die nicht bereits mithilfe einer der anderen Datenbanken identifiziert wurden. Zusätzlich zu diesen Quellen wurden die Promotionsdatenbanken der deutschsprachigen Veterinärmedizinischen Fakultäten genutzt, die einige Arbeiten enthielten, die nicht in den oben genannten internationalen Literaturdatenbanken genannt waren. Nicht in diesen Quellen gelistete Veröffentlichungen wissenschaftlicher Fachkongresse, wie z.B. der für diese Arbeit wichtigen, von BONNAIRE et al. (2008) auf dem European Workshop on Equine Nutrition veröffentlichten Arbeit, konnten den Referenzen vorhandener Übersichtsarbeiten zur Problematik von positiven Dopingbefunden nach alimentärer Aufnahme von Alkaloiden entnommen werden. Dabei kam den Arbeiten von CAMARGO et al. (2005), BUDHRAJA et al. (2007) und BREWER et al. (2014) besondere Bedeutung zu. Trotz der Vielzahl der mithilfe dieser Quellen identifizierten Studien kann nicht ausgeschlossen werden, dass ggf. weitere wichtige Arbeiten zur Thematik existieren, die nicht in dieser Analyse berücksichtigt wurden. Gründe hierfür sind beispielsweise die Fokussierung der Literatursuche auf die deutsche und englische Sprache sowie die vorwiegende Verwendung von elektronischen Suchdatenbanken, welche möglicherweise nicht alle Publikationen und Publikationsformen beinhalten. Als wichtigste Quelle von nicht in dieser Arbeit berücksichtigten Informationen werden Daten angesehen, die bei den offiziellen Anti-Doping-Laboren im Rahmen der von diesen durchgeführten Kontrolltätigkeiten erfasst, aber nicht regelmäßig veröffentlicht werden. Aus diesen Daten wären insb. Rückschlüsse zu den tatsächlich auftretenden Konzentrationen von Futtermittelkontaminanten möglich. Sie könnten eine weitaus umfangreichere statistische Analyse erlauben, als dies in dieser Arbeit möglich war. Weitere unveröffentlichte Daten zu den untersuchten Wirkstoffen sind möglicherweise auch bei pharmazeutischen Unternehmen vorhanden. Die in Tabelle 14 benannten Suchbegriffe zur Recherche in den ausgewählten Literaturdatenbanken wurden aus einer größeren Menge von getesteten Suchbegriffen ausgewählt. Bei den hier untersuchten Substanzen handelt es sich um Naturstoffe, die seit langem Gegenstand wissenschaftlichen Interesses sind (MEIBNER 1819). Die Verwendung

Diskussion

von Suchen mit der Bezeichnung des Alkaloids ohne gleichzeitige Verknüpfung mit der Tierart Pferd führte generell zu einer großen Anzahl an Suchergebnissen aus den Bereichen Botanik, Chemie und Humanmedizin, welche für die Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit nicht hilfreich waren. Die Suche nach dem Alkaloid Atropin ohne weitere Einschränkung der Suchparameter in der Datenbank PubMed führte allein bereits zu ca. 40.000 Suchergebnissen. Diese sehr allgemeinen Suchanfragen musste daher mit der Tierart Pferd verknüpft werden, um eine Nutzbarkeit der Ergebnisse für diese Arbeit sicher zu stellen. Mithilfe der Verwendung weiterer spezifizierender Begriffe wie Urin, Plasma oder Doping wurde versucht, die Relevanz der Suchergebnisse weiter zu erhöhen. Die Verwendung von Synonyma für die Bezeichnung der betrachteten Substanzen diente der Vervollständigung der Suchergebnisse. Die bei der Auswahl der Suchergebnisse getesteten botanische Begriffe und Bezeichnungen, wie beispielsweise Artnamen der die Alkaloide enthaltenden Pflanzen, führten im Gegensatz dazu nicht zu einer Verbesserung der Relevanz des Suchergebnisses. Diese wurden deshalb nicht in der Literaturrecherche eingesetzt.

Unter Verwendung der beschriebenen Quellen und Suchbegriffe wurden nach Entfernung der für das jeweilige Alkaloid spezifischen Mehrfachtreffer 1173 Studien in der Literaturanalyse betrachtet. Wie aus Tabelle 17 zu entnehmen ist, wurden von diesen lediglich 42 zur Analyse der IRLs der untersuchten Alkaloide genutzt, was einer Quote von 3,58 % entspricht. Gründe für diese geringe Quote können in der in dieser Arbeit verwendeten Suchmethodik und in der wissenschaftlichen Datengrundlage selbst gefunden werden. Die Verwendung der allgemeinen Suchbegriffskombination „Substanz + Pferd“ führte insbesondere im Vergleich zu Suchbegriffskombinationen wie „Substanz + Pferd + Plasma/Urin“ stets zu einer großen Anzahl an letztendlich nicht in dieser Arbeit zu verwendenden Treffern. Der damit einhergehende erhöhte Aufwand für die manuelle Selektion der Studien wurde jedoch mit Blick auf die möglichst hohe Vollständigkeit der berücksichtigten Publikationen zur Thematik als gerechtfertigt eingeschätzt. Für diese Selektion waren die in Abschnitt 3.2.2.3 beschriebenen Inklusionskriterien maßgeblich. Diese Kriterien wurden ausgehend von den in der Literatur beschriebenen Methoden zur Festlegung quantitativer Grenzwerte für dopingrelevante Substanzen im Pferdesport entwickelt. Studien wurden immer dann aufgenommen, wenn wenigstens ein spezifischer Parameter bestimmt wurde, der zur Validierung der IRLs mit einer der drei angewendeten Methoden genutzt werden konnte. Zur Sicherstellung der Relevanz der publizierten Daten für Sportpferde wurden darüber hinaus Studien ausgeschlossen, bei denen eine starke Abweichung der pharmakokinetischen Eigenschaften von der Sportpferdepopulation zu erwarten war. Aus diesem Grund wurden nur Studien berücksichtigt, in denen die Pferde ein Mindestalter von 2 Jahren besaßen. Dieses Alter entspricht dem Mindestalter von Sportpferden im Pferderennsport. Von sehr jungen Tieren ist darüber hinaus bekannt, dass sie für viele Stoffe eine deutlich von adulten Tieren abweichende Pharmakokinetik aufweisen (KIETZMANN und LÖSCHER 1990). Untersuchungen zur Pharmakokinetik verschiedener Substanzen beim Pferd, wie z.B. zu Fentanyl bei THOMASY

et al. (2007) oder zu Lidocain bei FEARY et al. (2005), haben signifikante Unterschiede zwischen wachen und anästhesierten Pferde zeigen können. Da ähnliche Unterschiede für die in dieser Arbeit betrachteten Alkaloide nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden die wenigen Studien, in denen während der Narkose Daten erhoben wurden, ebenfalls nicht in die Auswertung aufgenommen. Aufgrund der relativ geringen Anzahl der auswertbaren Publikationen und der unten näher diskutierten Heterogenität der Studien wurden keine weiteren Qualitätsparameter in die Inklusionskriterien eingefügt. Eine unterschiedliche Wichtung der Studien auf Grundlage eines Scoring-Systems, wie dies bei TABBERT (2015) am Beispiel der nicht-steroidalen Antiphlogistika vorgenommen wurde, konnte daher in dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.

5.2.1.2 Datenextraktion und Datenqualität

Die in der Literatur vorhandenen Daten, die in den Tabellen im Abschnitt 4.2 dargestellt sind, wurden manuell aus den Originalpublikationen übertragen. Wie aus der Literatur bekannt ist, bestehen bei dieser Form der Datenextraktion verschiedene Fehlerquellen. Besondere Bedeutung besitzen dabei zufällige Fehler bei der Übernahme von Daten, wie z.B. Tippfehler und Fehler, die durch die Missinterpretation der Originalquellen entstehen (GOLDBERG et al. 2008). Trotz sorgfältiger Arbeitsweise und mehrfacher Überprüfung der Daten kann die Möglichkeit des Vorhandenseins dieser Fehler in der vorliegenden Arbeit nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Für nur graphisch vorhandene Daten, wie z.B. zum Urin/Plasma-Konzentrationsverhältnis von Koffein bei GREENE et al. (1983), sind darüber hinaus spezifische Fehlerquellen zu berücksichtigen. Aufgrund der eingeschränkten Auflösung der Graphen bestehen Begrenzungen bzgl. der möglichen Genauigkeit der entnommenen Daten. So beschreiben z.B. allein die verwendeten Linien oder Datenpunkte aufgrund ihrer drucktechnisch bedingten zweidimensionalen Ausdehnung einen Wertebereich anstelle eines diskreten Wertes. Ähnliche Fehlerquellen entstehen durch die begrenzte Auflösung der in den Abbildungen dargestellten Skalen der Koordinatensysteme. Durch die Verwendung technischer Unterstützungsmittel, wie des Programms WebPlotDigitizer, wurde versucht, diese Fehlerquellen zu minimieren. Gegenüber diskreten Daten muss jedoch weiterhin von einer eingeschränkten Datengenauigkeit ausgegangen werden. Die aus der Literatur entnommenen Daten zu den untersuchten Alkaloiden sind bezüglich wichtiger Parameter als sehr heterogen zu beurteilen. Der Zeitraum der berücksichtigten Studien reicht vom Jahr 1981 bei COMBIE et al. (1981) bis zum Jahr 2016 bei MACHNIK et al. (2017). Dadurch bedingt fanden unterschiedliche Messmethoden Verwendung, die große Unterschiede z.B. hinsichtlich der Messgenauigkeit aufweisen. Die Durchführung der Studien folgte ebenfalls keinem einheitlichen Schema. So waren beispielsweise die Tageszeiten der Arzneimittelapplikationen zwischen den Studien nicht einheitlich oder wurden nicht publiziert. So führte ARAMAKI et al. (1991) beispielsweise die Applikation von Koffein drei Stunden nach der morgendlichen Fütterung durch, während PECK et al. (1997) keine Angabe zur Tageszeit der Applikation macht. Bedeutsame Unterschiede bestehen auch in der Art der Ergebnismitteilung der

jeweiligen Studien. Die Mehrzahl der berücksichtigten Arbeiten, wie z.B. SCHUMACHER et al. (1994), QUEIROZ-NETO et al. (2001) und RESPONDEK et al. (2006), berichten Mittelwerte bzw. Extremwerte der untersuchten Parameter der jeweiligen Studienpopulation. Andere Studien wie z.B. GALEY et al. (1996) und KNYCH et al. (2014) hingegen veröffentlichten Daten zu Einzeltieren. Die Berücksichtigung solch unterschiedlicher Studien und Studientypen im Rahmen der hier durchgeführten Metaanalyse führt, wie bei CRAIGMILL et al. (2004) beschrieben, zu einer Maximierung der Streubreite der Daten und zu einer Weitung der Konfidenzintervalle, insbesondere im Vergleich zu an kleinen, homogenen Tiergruppen unter standardisierten Bedingungen durchgeführten Untersuchungen. Hierdurch wird jedoch die in der Sportpferdepopulation zu erwartende Spannbreite der pharmakokinetischen Parameter mit einer größeren Wahrscheinlichkeit erfasst, als dies in enger gefassten Studien möglich gewesen wäre.

5.2.2 Bewertung der IRLs der untersuchten Alkaloide

5.2.2.1 Atropin

Die Bewertung des IRL von Atropin war nur auf Grundlage von Studien möglich, die unter Verwendung der Methode von HAYWOOD et al. (1990) ausgewertet werden konnten. Das Fehlen von Daten, die Aussagen zur Dosis-Effekt-Beziehung des Wirkstoffes möglich machen würden, erlaubt leider keine Betrachtung des IRL auf Basis der für die Festlegung von irrelevanten Plasma- bzw. Urinkonzentrationen in jüngster Zeit z.B. bei TABBERT (2015) und MACHNIK et al. (2017) bevorzugt eingesetzten Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002). Die geringe Anzahl der für Atropin zur Auswertung zur Verfügung stehenden Daten erlaubte keine sinnvolle statistische Auswertung derselben. Unabhängig von diesen Beschränkungen konnte das IRL von Atropin in Bezug auf dessen Zweckmäßigkeit zur Verhinderung von positiven Dopingbefunden beim Sportpferd in Folge der Aufnahme von kontaminiertem Futter bewertet werden. Wie aus den in Tabelle 18 aufgeführten Quellen hervor geht, wurde das IRL von Atropin in Höhe von 60 ng/ml Urin bei einmaliger und auch bei wiederholter Verabreichung von bis zu 55 % der Menge, die mit EU-rechtskonformen Futter täglich von Pferden aufgenommen werden kann, nur zu maximal 40 % ausgeschöpft. Die konzentrierte Verabreichung der Atropin-Dosis in den zitierten Studien in einmaliger oder zweimal täglicher Gabe führte wahrscheinlich zu höheren Urinkonzentrationen, als diese bei der protrahierten Aufnahme gleicher Mengen von Atropin über kontaminiertes Futter unter Praxisbedingungen zu erwarten wäre. Aufgrund der bei GALEY et al. (1996) für Atropin berichteten kurzen Urin-Halbwertszeit von 1,7 h kann davon ausgegangen werden, dass eine Kumulation auch bei wiederholter Aufnahme von untergeordneter Bedeutung ist. Auf Grund dieser Tatsachen kann das IRL von Atropin in Höhe von 60 ng/ml Urin als geeignet beurteilt werden, positive Dopingbefunde infolge der Aufnahme von im EU-rechtlich zulässigen Rahmen kontaminierten Futtern bei Sportpferden zu verhindern. Ein relevanter pharmakologischer Effekt nach systemischer Aufnahme des Stoffs ist auf Grundlage der

Untersuchungen von GALEY et al. (1996) und BREWER et al. (2014) bei Urinkonzentrationen in der Größenordnung des IRL nicht zu erwarten. Dies gilt jedoch nicht für die lokale Anwendung von Atropin. DAVIS et al. (2003) berichtet, dass nach einmaliger okulärer Anwendung von 2 mg Atropin in Form von Augentropfen beim Pferd eine über 14 Tage anhaltende Mydriasis festgestellt werden konnte. Dies kann klinisch z.B. zur Therapie der Uveitis eingesetzt werden (SANDMEYER et al. 2013). Aufgrund der geringen eingesetzten Dosis, der langen Wirkungsdauer und der kurzen Urin-Halbwertszeit von Atropin erscheint es möglich, dass auch bei Unterschreitung des IRL eine relevante pharmakologische Wirkung von Atropin nach lokaler Applikation bestehen kann. Ein Sportpferd, welches auf diese Art behandelt wurde, würde bei Anwendung des IRL für Atropin bei einer Anti-Doping-Kontrolle ggf. negativ getestet. Die verbotene Anwendung des Stoffs im Wettkampf bliebe damit unentdeckt. Das IRL für Atropin in der von der IFHA vorgeschlagenen Höhe ist auf Grund der bestehenden Möglichkeit einer dopingrelevanten lokalen Anwendung somit nicht geeignet, einen regelwidrigen Einsatz mit ausreichender Sicherheit ausschließen zu können.

5.2.2.2 Scopolamin

Wie bei Atropin war auch für Scopolamin eine Bewertung des IRL allein auf Grundlage von Studien möglich, die unter Einsatz der Methode von HAYWOOD et al. (1990) ausgewertet werden konnten. Aufgrund der größeren Anzahl der zur Verfügung stehenden Daten war hier im Gegensatz zu Atropin eine weiterführende statistische Auswertung in Form einer linearen Regressionsanalyse möglich. Dabei wurde geprüft, ob eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der täglich aufgenommenen Scopolamin-Dosis und der mit dieser korrespondierenden maximalen Urinkonzentration besteht. Zusätzlich zu den in Tabelle 19 aufgeführten Datenpunkten wurde zur Erhöhung der Aussagekraft der Regressionsanalyse der Datenpunkt 0;0 inkludiert. Dieser entspricht der Tatsache, dass Scopolamin vom Pferd nicht endogen gebildet wird und nur im Urin nachweisbar ist, wenn eine vorherige Aufnahme in den Organismus stattgefunden hat, wie dies z.B. bei RESPONDEK et al. (2006) beschrieben ist. Eine unterschiedliche Wichtung der Datenpunkte, z.B. auf Basis der eingesetzten Tierzahlen, war nicht möglich, da die Studien von RESPONDEK et al. (2006) und BONNAIRE et al. (2008) keine individuellen Tierdaten, sondern lediglich den in der Studienpopulation gemessenen Konzentrationsbereich angeben. Die dort berichteten maximalen Urinkonzentrationen gingen in die Regressionsanalyse daher mit der gleichen Wichtung ein, wie die von GALEY et al. (1996) publizierten Daten zu Einzeltieren. Neben dem Parameter Tagesdosis Scopolamin wurden keine weiteren Einflussfaktoren auf die maximale Urinkonzentration, wie z.B. das Gewicht der Tiere, das Geschlecht der Tiere, der pH-Wert und das spezifische Gewicht des Urins, berücksichtigt, die laut TOBIN et al. (2013) einen erheblichen Einfluss auf diese haben können. Daher wurde nur eine geringe Korrelation zwischen den betrachteten Parametern erwartet. Die in der Regressionsanalyse ermittelte statistisch signifikante Regressionsgerade weist jedoch mit einem Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,638 eine besonders unter Beachtung der oben dargestellten Zusammenhänge überraschend

starke Korrelation zwischen der maximalen Urinkonzentration und der verabreichten Tagesdosis Scopolamin auf. Mit diesem Bestimmtheitsmaß werden ca. 63,8 % der Varianz der maximalen Urinkonzentration von Scopolamin durch die verabreichte Tagesdosis dieses Alkaloids erklärt. Die verbleibenden 36,2 % der Varianz verteilen sich auf andere Einflussfaktoren, wie z.B. die oben genannten. Die Regressionsgerade ermöglicht somit eine Interpolation der nach oraler Aufnahme definierter Mengen zu erwartenden maximalen Urinkonzentration von Scopolamin. Das IRL von 60 ng/ml kann laut Regressionsgerade bereits in Folge der Aufnahme einer Scopolamindosis von 0,51 mg je Tier und Tag überschritten werden. Dies entspricht 1,1 % bzw. 1,5 % der Scopolamin-Menge, die täglich mit EU-rechtskonformem Futter von Pferden aufgenommen werden kann. Die erste Überschreitung des IRL in den in Tabelle 19 aufgeführten Studien trat bei einer Tagesdosis von 2,04 mg je Tier und Tag auf, was 4,5 % bzw. 6 % dieser Menge entspricht. Bei der Aufnahme ähnlicher Mengen von Scopolamin und Atropin treten somit deutlich höhere maximale Urinkonzentrationen von Scopolamin als von Atropin auf. Aus diesen Gründen muss das IRL von Scopolamin in Höhe von 60 ng/ml als deutlich zu niedrig beurteilt werden. Es ist nicht geeignet, positive Dopingbefunde in Folge der Aufnahme von im EU-rechtlich zulässigen Rahmen mit Scopolamin verunreinigten Futtern zu verhindern. Ein IRL für Scopolamin, das diesen Zweck erfüllen könnte, müsste auf Grundlage der vorhandenen Informationen wenigstens um den Faktor zehn höher gewählt werden. Die auf dieser Basis zu wählende Größenordnung für das IRL läge immer noch unter einem Zehntel der von BREWER et al. (2014) bei klinisch manifesten Scopolamin-Intoxikationen berichteten Urin-Konzentrationen von ca. 10.000 ng/ml. Obwohl Scopolamin von geringerer Bedeutung für den klinischen Einsatz beim Pferd als Atropin ist, kann es doch ähnlich wie dieses z.B. als Mydriatikum in Form von Augentropfen lokal eingesetzt werden. Dabei besitzt es laut MARTIN (2010) mit ca. vier bis fünf Tagen eine kürzere Wirkungsdauer als Atropin. Trotz dieser kürzeren Wirkungsdauer kann auch für Scopolamin aus vergleichbaren Gründen wie bei Atropin eine bestehende dopingrelevante lokale Wirkung trotz Unterschreitung des IRL von 60 ng/ml im Urin nicht sicher ausgeschlossen werden. Das IRL von Scopolamin ist daher für diesen Zweck nicht geeignet.

5.2.2.3 Morphin

Für die Bewertung des IRL von Morphin konnten Studien nach den Methoden von HAYWOOD et al. (1990) und von TOUTAIN und LASSOURD (2002) genutzt werden. Zur Bestimmung der irrelevanten Urinkonzentration nach TOUTAIN und LASSOURD (2002) standen Daten aus zwei Studien zu Verfügung, die lediglich die minimal zur Anwendung der Methode benötigten Informationen enthielten. Das für die Berechnung sehr wichtige Urin-Plasma/Serum-Konzentrationsverhältnis konnte nur anhand einer Studie von COMBIE et al. (1981) mithilfe grafischer Auswertung bestimmt werden. Zur Berechnung verwendet wurde das laut grafischer Analyse im Pseudo-Steady-State vorliegende Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnis in der Mitte des Dosierungsintervalls, welches z.B. auch von MACHNIK et al. (2017) als Alternative zu dem von TOUTAIN und LASSOURD (2002)

Diskussion

empfohlenen Urin-Plasma-Konzentrationsverhältnis im Steady-State genutzt wurde. Zur Kalkulation der weiteren benötigten Parameter Verteilungsvolumen, Clearance und terminaler Halbwertszeit eigneten sich nur Daten aus der Studie von KNYCH et al. (2014), die Einzeltierdaten für insgesamt acht Pferde enthielt, was der von TOUTAIN (2010a) empfohlenen Mindestanforderung für die Festlegung von Grenzwerten auf Basis pharmakokinetischer Studien entspricht. Die unter Verwendung dieser begrenzten Datengrundlage ermittelte irrelevante Urinkonzentration von 30,32 ng/ml entspricht in ihrer Höhe nahezu dem von der IFHA für Morphin festgelegtem IRL von 30 ng/ml Urin. Mit einer beim Erreichen der IUK bestehenden Residualmenge von 0,3 % der eingesetzten wirksamen Dosis erfüllt dieser Wert die von TOUTAIN und LASSOURD (2002) vorgeschlagenen Kriterien zur Prüfung der Angemessenheit eines solchen Grenzwertes. Aufgrund der umfangreichen Sicherheitszuschläge bei der Berechnung einer IUK nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002) kann auch auf Grundlage der nicht optimalen Datenbasis davon ausgegangen werden, dass bei Unterschreitung des IRL nach systemischer Anwendung von Morphin beim Pferd eine relevante pharmakologische Wirkung mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist. Das IRL ist somit zur Kontrolle eines möglichen systemischen Einsatzes von Morphin zu Dopingzwecken beim Sportpferd geeignet.

Nach der Methode von HAYWOOD et al. (1990) konnten drei Studien zur Bewertung des IRL genutzt werden. Wie aus Tabelle 23 und Abbildung 13 entnommen werden kann, weisen die dort aufgeführten Daten zu den nach der alimentären bzw. oralen Aufnahme von Morphin auftretenden maximalen Urinkonzentrationen eine inhomogene Verteilung auf, die eine Regressionsanalyse nicht sinnvoll erschienen ließ. Gründe für diese Heterogenität lassen sich im Studiendesign finden, welches zwischen der Arbeit von KOLLIAS-BAKER und SAMS (2002) auf der einen Seite und den Arbeiten von RESPONDEK et al. (2006) und BONNAIRE et al. (2008) auf der anderen Seite wichtige Unterschiede aufweist. KOLLIAS-BAKER und SAMS (2002) haben vor der Verabreichung der morphinhaltigen Mohnsamen bzw. des gelösten Morphins mittels Nasen-Schlund-Sonde den Versuchstieren jeweils für einen Zeitraum von 12 Stunden kein Futter verabreicht, während die anderen beiden Studien nicht von einer solchen Fütterungskarenz berichten. Obwohl KOLLIAS-BAKER und SAMS (2002) in ihrer Studie in einem Vergleichsversuch ohne Fütterungskarenz keine signifikanten Unterschiede in der auftretenden maximalen Urinkonzentration feststellen konnten, kann ein Einfluss der Fütterung auf die Bioverfügbarkeit von Morphin nicht ausgeschlossen werden. Ein weiterer bedeutsamer Unterschied zwischen der Studie von KOLLIAS-BAKER und SAMS (2002) und den Studien von RESPONDEK et al. (2006) und BONNAIRE et al. (2008) ist der Probennahmezeitpunkt. Während KOLLIAS-BAKER und SAMS (2002) nach einer, zwei und vier Stunden sowie alle vier Stunden bis zum Ablauf von 24 h Urinproben mittels Harnkatheter gesammelt haben, wurden bei RESPONDEK et al. (2006) und BONNAIRE et al. (2008) nur einmalig spontan im Zeitraum von zwei bis drei Stunden nach der Morphin-Applikation abgesetzte Urinproben gesammelt. Damit fand die Probennahme in den beiden zuletzt

Diskussion

genannten Studien zu einem Zeitpunkt statt, wo bei KOLLIAS-BAKER und SAMS (2002) noch ein deutlicher Anstieg der Urinkonzentration zu beobachten war, die dort zumeist erst vier Stunden nach der Applikation ihren größten Wert erreichte. Unabhängig von diesen unterschiedlichen Studienergebnissen ist festzustellen, dass sowohl in der Studie von KOLLIAS-BAKER und SAMS (2002) als auch in der Studie von RESPONDEK et al. (2006) eine Überschreitung des IRL für Morphin von 30 ng/ml Urin aufgetreten ist. Nur in der Studie von BONNAIRE et al. (2008) wurde dieser Wert nach der Verabreichung von 1 mg je Tier und Tag einmalig für zwei Tage nicht überschritten. Die Überschreitung des IRL fand dabei in der Studie von RESPONDEK et al. (2006) nach der Verabreichung von 3 mg Morphin aufgeteilt auf zwei Einzeldosen über einen Zeitraum von drei Tagen statt, während sie bei KOLLIAS-BAKER und SAMS (2002) schon nach einmaliger Applikation von 0,36 mg Morphin auftrat. Für Morphin und morphinhaltige Pflanzenbestandteile existieren aktuell keine gesetzlichen Grenzwerte. Unter Berücksichtigung der geringen Dosierung, die zu einer Überschreitung des IRL führen kann und der für das Erreichen dieser Dosierung ausreichenden Pflanzenmasse von im ungünstigsten Fall lediglich 0,016 g bzw. 0,133 g Trockenmasse stark morphinhaltigen *Papaver somniferum*s muss davon ausgegangen werden, dass die hier genannten Morphin-Dosen von 0,36 mg bzw. 3 mg im Futter nicht sicher verhindert werden können. Diese Pflanzenmasse entspricht nur Bruchteilen einer vollständigen Schlafmohnpflanze, die laut WANG et al. (1999) drei Wochen nach der Blüte ein Gewicht von 7,4 g bis 27,1 g besitzt. Bereits der Verzehr einer solchen Pflanze, z.B. mit dem Heu, kann zur Aufnahme von Morphin-Mengen führen, die ein deutliches Überschreiten des IRL verursachen können. Die Praxisrelevanz dieser Thematik wird z.B. bei CAMARGO et al. (2005) verdeutlicht, wo für eine Vielzahl von Ländern Fälle dieser Art beschrieben sind. Die Größenordnung der bei positiven Dopingproben in Folge der Aufnahme von Morphin aus dem Futter aufgetretenen Urinkonzentrationen liegt laut Veröffentlichungen der Pferdesportverbände, z.B. bei der FEI (2016c), zumeist deutlich über 100 ng/ml. Berichte in der Literatur, z.B. bei HERTZSCH et al. (2015), geben noch höhere Werte von 250 ng/ml an. Aufgrund dieser Tatsachen ist das IRL der IFHA für Morphin in Höhe von 30 ng/ml nicht als geeignet zu beurteilen, positive Dopingbefunde infolge der unbeabsichtigten Aufnahme dieses Stoffs mit dem Futter zu verhindern. Ähnlich wie die Tropan-Alkaloide Atropin und Scopolamin ist auch Morphin beim Sportpferd lokal anwendbar. Besondere Relevanz für einen möglichen missbräuchlichen Einsatz zu Dopingzwecken besitzt dabei die intraartikuläre Anwendung als Schmerzmittel, wie dies z.B. bei LINDEGAARD et al. (2010b) beschrieben wird. In dieser Studie wurden Pferden 0,05 mg Morphin je kg Körpergewicht in ein Radiokarpalgelenk injiziert. Die bei dieser Behandlung auftretenden Synovialkonzentrationen von Morphin lagen im Mittel zwei Stunden nach der Anwendung bei 29791 ng/ml. Die Serum-Spiegel erreichen laut LINDEGAARD et al. (2010a) im Mittel maximal 4 ng/ml vier Stunden nach der Applikation. Die Nachweisgrenze in dieser Untersuchung von 2 ng/ml im Serum wurde nach 24 h bei 6 von 8 untersuchten Pferden unterschritten. Eine klinisch feststellbare Schmerzlinderung bestand bei LINDEGAARD et al. (2010b) nach intraartikulärer Anwendung von 0,05 mg Morphin je kg Körpergewicht für

mindestens 24 Stunden. 28 Stunden nach der intraartikulären Applikation lag die mittlere Morphin-Konzentration in der Synovia noch bei 10,2 ng/ml. Daten zu den korrespondierenden Urinkonzentrationen sind nicht bekannt. Auf Basis dieser Erkenntnisse ist zu diskutieren, ob das IRL von Morphin in der Lage ist, eine bestehende lokale Wirkung von Morphin sicher ausschließen zu können. Ohne das Vorliegen experimenteller Daten zur Konzentration von Morphin im Urin nach intraartikulärer Anwendung kann darüber keine evidenzbasierte Aussage getroffen werden. Die vorhandenen Daten lassen jedoch theoretische Überlegungen zu dieser Fragestellung zu. Legt man das Urin-Plasma/Serum-Konzentrationsverhältnis aus Tabelle 20 in Höhe von 1166 zugrunde, ist zu erwarten, dass bei einer Serumkonzentration von 4 ng/ml Morphin die korrespondierende Urinkonzentration in der Größenordnung von ca. 4664 ng/ml liegen sollte. Laut der mit den von LINDEGAARD et al. (2010a) erhobenen Daten arbeitenden Studie von FROST et al. (2011) sind vier Stunden nach der Applikation bereits ca. 90 % der ursprünglichen Morphinmenge aus dem Gelenk entwichen. Nimmt man zur Vereinfachung der Überlegung an, dass nach 4 Stunden keine relevante Morphin-Menge mehr aus dem Gelenk in das Blut übergeht, kann ausgehend von der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Serum-Konzentration und der in Tabelle 21 angegebenen Halbwertszeit berechnet werden, wann die Plasmakonzentration, die für eine Überschreitung des IRL im Urin notwendig ist, rechnerisch unterschritten werden müsste. Diese Konzentration beträgt ca. 0,0257 ng/ml. Ausgehend von einer Konzentration in Höhe von 4 ng/ml zum Zeitpunkt von 4 Stunden nach der Applikation müssen rund 7,3 Halbwertszeiten vergehen, bis die Konzentration von 0,0257 ng/ml erreicht ist. Dies entspricht bei der Dauer einer Halbwertszeit von 10,98 Stunden rund 80 Stunden. Anhand dieser Überlegungen ließe sich schlussfolgern, dass das IRL von Morphin in Höhe von 30 ng/ml Urin eine lokale Anwendung für mehr als 3 Tage erkennbar bleiben lassen sollte. Diese Dauer würde wahrscheinlich ausreichen um eine dopingrelevante pharmakologische Wirkung auszuschließen. Das aktuelle IRL von Morphin wäre, sofern diese Überlegungen die tatsächliche Situation hinreichend genau abbilden, also auch geeignet, das Bestehen einer relevanten lokalen Wirkung auszuschließen. Nicht berücksichtigt sind bei dieser Überlegung die zu erwartenden individuellen Unterschiede im Metabolismus und in der Wirksamkeit von Morphin. Ebenfalls nicht bekannt ist die minimal analgetisch wirksame Konzentration im Gelenk und die dazu korrespondierenden Plasma- und Urinkonzentrationen. Um dies und die Angemessenheit des IRL bzgl. der lokalen Anwendung sicher beurteilen zu können, wäre eine Studie nach der Methode von TOBIN et al. (1999) notwendig.

5.2.2.4 Koffein

Für die Bewertung des IRL von Koffein konnten Studien nach den Methoden von HAYWOOD et al. (1990), TOBIN et al. (1999) und TOUTAIN und LASSOURD (2002) genutzt werden. Die aus diesen Studien gewonnene Datenbasis erlaubt eine umfassendere Diskussion des IRL von Koffein, als die bei Substanzen möglich war, für die nur Studien nach einer oder zwei der oben genannten Methoden ausgewertet werden konnten. Zur Bestimmung der irrelevanten Urinkonzentration nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002) konnten

Diskussion

pharmakokinetische Daten verwendet werden, die auf der Grundlage von insgesamt 10 unterschiedlichen Studien mit 17 unterschiedlichen Versuchsreihen erhoben wurden. Diese im Vergleich zu den anderen in dieser Arbeit untersuchten Substanzen umfangreiche Datengrundlage erlaubte eine statistisch relativ robuste Berechnung der für die Anwendung dieser Methode benötigten Parameter. Als Dosis zur Berechnung der effektiven Plasmakonzentration wurde mit 2,5 mg/kg i.v. die geringste in der Literatur beschriebene Dosis gewählt, welche einen nachweislich relevanten pharmakologischen Effekt bei Pferden ausüben kann (QUEIROZ-NETO et al. 2001). Als Dosisintervall wurden 24 h festgelegt. Die mit diesen Angaben berechnete irrelevante Urinkonzentration beträgt 14 ng/ml. Sie liegt damit deutlich unter dem von der IFHA für Koffein festgelegten IRL von 50 ng/ml Urin, stimmt aber mit der von MACHNIK et al. (2017) berechneten irrelevanten Urinkonzentration von 12 ng/ml nahezu überein. Die nach dieser Methode berechneten irrelevanten Plasma- bzw. Urinkonzentrationen stehen in deutlichem Widerspruch zu den experimentell von QUEIROZ-NETO et al. (2001) und SAVAGE et al. (2005) nach der Methode von TOBIN et al. (1999) ermittelten irrelevanten Konzentrationen. Nach einmaliger intravenöser Verabreichung von 2 mg Koffein je kg Körpermasse konnte QUEIROZ-NETO et al. (2001) keinen signifikanten Effekt auf die in dieser Studie als dopingrelevanten Parameter untersuchte spontane Lokomotion feststellen. Die mit der Anwendung dieser Dosis einhergehende maximale Plasmakonzentration betrug 2,3 µg/ml. Die korrespondierende maximale Urinkonzentration betrug ca. 4,87 µg/ml. Bei Dosen ab 2,5 mg/kg i.v. konnten in dieser Studie signifikante, dosisabhängige Erhöhungen der spontanen Lokomotion festgestellt werden. Bei der von SAVAGE et al. (2005) durchgeführten Studie wurde als größte Dosis ohne Effekt ein Wert von 2,5 mg Koffein je kg Körpergewicht i.v. bestimmt. In dieser Studie wurden verschiedene kardio-pulmonale Leistungsparameter, wie z.B. die Sauerstoffaufnahme, die mittlere Herzfrequenz und die Zeit bis zur Erschöpfung unter Belastung auf einem Laufband, zwischen der nicht behandelten Kontrollgruppe und der mit Koffein behandelten Versuchsgruppe verglichen. Ein signifikanter Effekt dieser Koffein-Dosierung konnte nicht festgestellt werden. Die korrespondierenden Serum- bzw. Urinkonzentrationen in diesem Versuch lagen während der Belastung im Mittel bei 3,3 µg/ml bzw. 5,8 µg/ml. Auf Grundlage dieser Daten ist festzustellen, dass die für Koffein nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002) bestimmte irrelevante Urinkonzentration von 14 ng/ml nur rund 1/350 bis 1/400 der nach der Methode von TOBIN et al. (1999) bestimmten irrelevanten Urinkonzentrationen von 4,87 µg/ml – 5,8 µg/ml entspricht. Die Gründe für diese erhebliche Diskrepanz müssen zur Bewertung des IRL für Koffein eingehender betrachtet werden. Die Methode nach TOUTAIN und LASSOURD (2002) geht davon aus, dass die unter Beachtung der vorgegebenen Regeln berechnete effektive Plasmakonzentration in etwa der Konzentration entspricht, welche die Hälfte des mit dem jeweiligen Wirkstoff erzielbaren maximalen pharmakologischen Effekts bewirkt. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Dosierung von 2,5 mg/kg i.v. bzw. die von MACHNIK et al. (2017) genutzte Dosierung von 3 mg/kg i.v. erreichen unter Beachtung der in der Literatur veröffentlichten Daten wahrscheinlich nur eine Plasmakonzentration, welche unterhalb der

Diskussion

halbmaximal wirksamen Konzentration von Koffein beim Pferd liegt. So erzielte z.B. FERRAZ et al. (2008) mit einer Dosierung von 5 mg/kg i.v. signifikante Effekte auf das Leistungsvermögen. Die dort erreichte Plasmakonzentration sollte aufgrund der Verwendung der doppelten Dosis in etwa das Doppelte der hier errechneten Konzentration von 2,48 µg/ml, also ca. 5 µg/ml, betragen haben. Vergiftungserscheinungen nach oraler Aufnahme von koffeinhaltigen Kakaobohnenschalen wurden von DELFIOL et al. (2012) bei Pferden jedoch erst bei Plasmakonzentrationen von ca. 50 µg/ml festgestellt, so dass eine über 5 mg/kg i.v. hinausgehende Dosis wahrscheinlich eine weitere Erhöhung des pharmakologischen Effekts bewirken würde. Der in der Humanmedizin zur Behandlung der Apnoe von Säuglingen bei NATARAJAN et al. (2007) als effektiv bewertete Plasmakonzentrationsbereich liegt im Vergleich hierzu ebenfalls zwischen 5 und 50 µg/ml. Aufgrund dessen könnte der Sicherheitsfaktor zur Berechnung einer irrelevanten Plasmakonzentration aus einer effektiven Plasmakonzentration nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002) bei der Verwendung einer Dosis von 2,5 mg/kg i.v. geringer als 500 gewählt werden, da die tatsächliche ineffektive Plasmakonzentration wahrscheinlich größer als 1/50 der berechneten effektiven Plasmakonzentration von 2,48 µg/ml ist. Je nach Wahl des Sicherheitsfaktors würde sich daraus eine größere irrelevante Plasma- bzw. Urinkonzentration von Koffein errechnen. Ein Sicherheitsfaktor von 50 würde z.B. eine irrelevante Plasmakonzentration von ca. 50 ng/ml und eine irrelevante Urinkonzentration von ca. 140 ng/ml ergeben. Die im Vergleich dazu deutlich höheren nach der Methode von TOBIN et al. (1999) bestimmten irrelevanten Urinkonzentrationen sind aus den dieser Methode inhärenten Gründen jedoch ebenfalls kritisch zu hinterfragen. Wie TOBIN et al. (1999) bereits selbst feststellt, ist die Definition eines kritischen pharmakologischen Effekts, welcher anschließend experimentell untersucht wird, von entscheidender Bedeutung. Die größte Dosis ohne Effekt und die damit einhergehende Plasma- und Urinkonzentration wird auf Basis des Bestehens bzw. des Fehlens dieses kritischen pharmakologischen Effekts bestimmt. Nur zu den tatsächlich untersuchten pharmakologischen Effekten können diesbezüglich Aussagen getroffen werden. Wirkstoffe wie Koffein, die aufgrund ihrer Wirkungsweise eine Vielzahl an relevanten Effekten haben können, sind daher mit dieser Methode kaum vollumfänglich zu beurteilen. Vom Menschen ist z.B. aus der Studie von LIEBERMAN et al. (2002) bekannt, dass Koffein insbesondere in Stress- und Ermüdungssituationen zu Verbesserungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit führen kann. Übertragen auf das Pferd könnte z.B. bei Springpferden ein Effekt auf das Konzentrationsvermögen der Tiere und damit auf die Fehlerquote beim Überwinden von Hindernissen bestehen. Dies mit ausreichender Sicherheit experimentell zu untersuchen, erscheint bei den hierfür i.d.R. nur begrenzt zur Verfügung stehenden Mitteln kaum möglich zu sein. Auch wenn wie bei SAVAGE et al. (2005) bestimmte Plasmakonzentrationen von 3,3 µg/ml keinen Effekt auf die dort bestimmten leistungsphysiologischen Parameter haben, kann daraus nicht geschlossen werden, dass diese Konzentration keine Auswirkung auf den oben genannten Effekt oder andere dopingrelevante Effekte hat. Ein solcher bestehender Einfluss wäre jedoch als dopingrelevant zu beurteilen und müsste im Sinne eines fairen Pferdesports

Diskussion

verhindert werden. Darüber hinaus werden Studien nach der Methode von TOBIN et al. (1999) meist an kleineren Tiergruppen durchgeführt. In den Studien von QUEIROZ-NETO et al. (2001) und SAVAGE et al. (2005) wurden jeweils zehn Tiere untersucht. Diese relativ kleine Gruppe von Tieren erlaubt i.d.R. keine Aussage darüber, ob ggf. Subpopulationen von Sportpferden bestehen, die bereits bei geringeren Plasmakonzentrationen bestimmte pharmakologische Effekte zeigen, wie dies für Koffein beim Menschen beschrieben ist (RÉTEY et al. 2007). Aus diesen Gründen sollten die für Koffein in den vorhandenen Studien nach der Methode von TOBIN et al. (1999) ermittelten irrelevanten Urin- und Plasmakonzentration zur Sicherstellung eines fairen Pferdesports von regulatorischen Grenzwerten deutlich unterschritten werden. Das von der IFHA festgelegte IRL von Koffein in Höhe von 50 ng/ml Urin ist auf Basis der hier vorgestellten Überlegungen mit großer Sicherheit geeignet, das Bestehen eines relevanten pharmakologischen Effekts ausschließen zu können. Eine dopingrelevante lokale Anwendung von Koffein ist aus der Literatur nicht bekannt. Unter Berücksichtigung der oben vorgestellten Überlegungen zu den nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002) ermittelten irrelevanten Plasma- und Urinkonzentrationen wäre auch ein höheres IRL in der Größenordnung von 140 ng/ml Urin wissenschaftlich zu vertreten.

Zur Bewertung des IRL von Koffein nach der Methode von HAYWOOD et al. (1990) konnten 4 Studien genutzt werden, in denen ein Dosisbereich von 5 bis 25 mg Koffein je Tier und Tag untersucht wurde. Die aus diesen Studien entnommenen Daten erlaubten die Durchführung einer Regressionsanalyse. Dabei wurde, ähnlich wie oben für Scopolamin beschrieben, untersucht, ob eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der täglich aufgenommenen Koffeindosis und der maximal gemessenen korrespondierenden Koffeinkonzentration im Urin besteht. Zur Erhöhung der Aussagekraft dieser Analyse wurde auch hier der Datenpunkt 0,0 mit einbezogen, welcher dem Fakt entspricht, dass Koffein von Pferden nicht endogen gebildet wird und nur nach Aufnahme in den Organismus des Pferdes im Urin nachweisbar sein kann (RESPONDEK et al. 2006). Andere, z.B. bei TOBIN et al. (2013) beschriebene Einflussfaktoren auf die maximale Urinkonzentration, wie das spezifische Gewicht des Urins, der pH-Wert des Urins oder das Gewicht der Versuchstiere, wurden für diese Analyse nicht berücksichtigt. Eine Gewichtung der Studien anhand der Tierzahl oder anderer Parameter wurde nicht durchgeführt, da die in den Studien publizierten Daten z.B. bei RESPONDEK et al. (2006) und BONNAIRE et al. (2008) lediglich Angaben zu den dort gemessenen Konzentrationsbereichen und nicht zu Einzeltieren enthielten. Die Regressionsanalyse dieser Daten ergab eine statistisch signifikante Regressionsgerade mit einem Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,962. Dies bedeutet, dass eine sehr starke Korrelation zwischen der an einem Tag aufgenommenen Koffein-Dosis und der maximal zu erwartenden Urinkonzentration von Koffein besteht und 96,2 % der Varianz der maximalen Urinkonzentration durch die aufgenommene Tagesdosis Koffein erklärt werden. Lediglich 3,8 % der Varianz sind in dieser Regressionsanalyse anderen Einflussfaktoren auf die Urinkonzentration zuzurechnen. Mittels

Diskussion

Interpolation kann auf Basis dieser Regressionsgerade berechnet werden, bei welcher oral aufgenommenen Koffeindosis mit einer Überschreitung des IRL für Koffein in Höhe von 50 ng/ml Urin zu rechnen ist. Dieser Wert beträgt **9,7 mg** Koffein je Tier und Tag. Der so berechnete Wert stimmt sehr gut mit der geringsten experimentell verabreichten Dosis überein, bei welcher eine Überschreitung des IRL gemessen werden konnte. Diese beträgt laut OHTAKE et al. (1992) **12,5 mg** Koffein je Tier und Tag. Eine Überschreitung des IRL durch die Aufnahme kontaminierten Futters ist somit bereits bei einer als sehr niedrig zu bezeichnenden Dosis von 0,02 mg Koffein je kg Körpergewicht zu erwarten. Diese Menge kann bereits durch die Aufnahme von 0,98 g eines sehr koffeinhaltigen Kakaopulvers erreicht werden, welches beispielsweise mit kontaminiertem Kraftfutter aufgenommen werden kann. Die dafür ausreichende Koffeindosis von 0,02 mg/kg Körpergewicht entspricht nur 0,8 % der geringsten in der Literatur bei QUEIROZ-NETO et al. (2001) als nachweislich beim Pferd als wirksam beurteilten Koffeindosis. Auf Grundlage dieser Daten scheint das IRL der IFHA für Koffein in Höhe von 50 ng/ml Urin nicht geeignet zu sein, positive Dopingbefunde aufgrund der Aufnahme geringgradig kontaminierten Futters auszuschließen. Unter Berücksichtigung der oben erläuterten Daten zu wirksamen Dosen und Konzentrationen von Koffein beim Pferd wäre es bei gleichzeitiger Beachtung des Primats eines dopingfreien Pferdesports sinnvoll, ein höheres IRL von Koffein zu wählen, um positive Dopingbefunde nach der Aufnahme pharmakologisch irrelevanter Koffeindosen über kontaminiertes Futter zu vermeiden. Dieser könnte z.B. im Bereich des oben vorgeschlagenen Wertes von 140 ng/ml oder des von BUDHRAJA et al. (2007) ermittelten Wertes von 300 ng/ml liegen. Nach der Aufnahme von Koffein werden laut KAISER (2006) beim Pferd die pharmakologisch aktiven und dopingrelevanten Metaboliten Theobromin, Theophyllin und Paraxanthin gebildet. Bereits sechs Stunden nach der oralen Aufnahme oder intravenösen Verabreichung von Koffein beträgt die Summe der Konzentrationen dieser Metaboliten im Urin von Pferden mehr als 50 % der Gesamtkonzentration der nachweisbaren Methylxanthine (KAISER 2006). Bei der ersten Unterschreitung des IRL von Koffein 102 h nach der oralen Verabreichung von 4 mg/kg Koffein wurde in der Arbeit von KAISER (2006) folgende Konzentrationsverhältnisse festgestellt: 46,6 ng/ml Koffein, 144,4 ng/ml Theobromin, 105,7 ng/ml Theophyllin und 29,7 ng/ml Paraxanthin. In der Arbeit von TODI et al. (1999) wurden nach der oralen Verabreichung von 2 g Koffein je Pferd 120 h nach der Verabreichung noch deutlich höhere Metabolitenkonzentrationen im Urin gemessen. Diese betragen bei 35 ng/ml Koffein jeweils 1100 ng/ml Theobromin und Theophyllin sowie 410 ng/ml Paraxanthin. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse ist die Festlegung eines IRL für Koffein nur dann als sinnvoll zu betrachten, wenn gleichzeitig angemessene IRLs oder Grenzwerte für diese Metaboliten festgelegt werden. Wird dies nicht oder nicht in angemessenem Umfang vorgenommen, kann das Ziel der Verhinderung positiver Dopingbefunde infolge der Aufnahme pharmakologisch irrelevanter Mengen von Koffein über das Futter durch einen IRL für Koffein allein nicht erreicht werden.

5.2.2.5 Theophyllin

Für die Bewertung des IRL der IFHA für Theophyllin standen Studien nach den Methoden von TOUTAIN und LASSOURD (2002) und HAYWOOD et al. (1990) zur Verfügung. Zur Berechnung des IRL nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002) wurden Daten aus 13 Studien mit 20 Versuchsreihen genutzt. Auf Grundlage dieser relativ guten Datenlage konnten die für die Berechnung benötigten Parameter statistisch robust ermittelt werden. Die für die Berechnung ausgewählte Dosis beträgt 5 mg/kg oral mit einem Dosisintervall von 12 h. Die ermittelte effektive Plasmakonzentration von 8,55 µg/ml liegt nur leicht unterhalb der von MCKIERNAN et al. (1990) bei Ponys experimentell als bronchodilatatorisch wirksam ermittelten Plasmakonzentration von 10,6 µg/ml. Sie liegt in etwa bei der Hälfte der laut ERRECALDE et al. (1985) als toxisch angesehenen Plasmakonzentration von 15 µg/ml. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die hier berechnete effektive Plasmakonzentration in etwa der halbmaximal wirksamen Plasmakonzentration von Theophyllin beim Pferd entspricht. Unter Verwendung dieser effektiven Plasmakonzentration wurde mit dem nach TOUTAIN und LASSOURD (2002) standardmäßig zu verwendenden Sicherheitsfaktor von 500 eine irrelevante Plasmakonzentration (IPK) von 17 ng/ml und eine korrespondierende irrelevante Urinkonzentration (IUK) von 226 ng/ml errechnet. Die IUK liegt somit leicht unter dem gültigen IRL für Theophyllin von 250 ng/ml. Studien zur Bestimmung der größten Dosis ohne Effekt und den dabei auftretenden Plasma- und Urinkonzentrationen von Theophyllin nach der Methode von TOBIN et al. (1999) existieren leider nicht. Aus den nach dieser Methode für Koffein durchgeführten Studien von QUEIROZ-NETO et al. (2001) und SAVAGE et al. (2005) können in Verbindung mit dem von VICKROY et al. (2008) berichteten Verlauf der Konzentrationsverhältnisse von Koffein und dessen Metaboliten Theophyllin jedoch auch Schlussfolgerungen für Theophyllin selbst gezogen werden. Da in den beiden oben genannten Studien keine Effekte auf die dort gemessenen Parameter spontane Lokomotion bzw. kardio-pulmonale Leistungsparameter festgestellt werden konnten, ist daraus zu schließen, dass auch die in diesen Studien vorhandenen Theophyllin-Konzentrationen metabolischen Ursprungs keinen solchen Effekt ausgeübt haben. Diese Konzentrationen wurden in beiden Studien leider nicht bestimmt bzw. nicht veröffentlicht. Hierzu ist ein Vergleich mit Studien notwendig, bei denen ähnliche Koffein-Dosierungen eingesetzt und die korrespondierenden Theophyllin-Konzentrationen veröffentlicht wurden. In der von VICKROY et al. (2008) durchgeführten Studie wurde Pferden eine Dosis von 3 mg/kg Koffein i.v. verabreicht und anschließend für einen Zeitraum von 7 h die Theophyllin-Konzentration im Plasma bestimmt. Dort wurden maximale Theophyllin-Konzentrationen von 300 ng/ml gemessen, welche in einem Zeitraum von 4 h nach der Applikation bis zum Ende der Messreihe erreicht wurden. Bei einer linearen Extrapolation auf Basis der Dosis sollten bei QUEIROZ-NETO et al. (2001) in dem dort beobachteten Zeitraum von 8 h nach der Applikation von 2,0 mg/kg Koffein i.v. Theophyllin-Konzentrationen von bis zu ca. 200 ng/ml im Plasma erreicht worden sein. In Bezug auf den untersuchten Parameter spontane Lokomotion kann somit geschlussfolgert werden, dass eine

Diskussion

Theophyllin-Konzentration im Plasma von ca. 200 ng/ml keinen Einfluss auf diesen besitzt. Die von SAVAGE et al. (2005) durchgeführte Untersuchung konnte bei einer Koffein-Dosis von 2,5 mg/kg i.v. beginnend ab einer Stunde nach der Applikation in einem Untersuchungszeitraum von ca. 10 Minuten keinen Einfluss auf kardio-pulmonale Leistungsparameter feststellen. In der Studie von VICKROY et al. (2008) wurden in diesem Zeitraum Theophyllin-Konzentrationen von ca. 30 bis 70 ng/ml gemessen. Bei linearer Extrapolation auf Basis der Dosis kann geschlussfolgert werden, dass bei SAVAGE et al. (2005) Theophyllin-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Messungen von ca. 25 ng/ml bis 58 ng/ml im Plasma vorlagen, die keinen Effekt auf die untersuchten Leistungsparameter hatten. Obwohl diese Überlegungen Studien für Theophyllin nach der Methode von TOBIN et al. (1999) nicht ersetzen können, geben sie doch Hinweise bzgl. der Eignung des IRL für Theophyllin. Die nach der Methode von TOUTAIN und LASSOURD (2002) berechnete minimale Karenzzeit bis zur Unterschreitung der hier ermittelten IPK beträgt mit 151 h ca. 10 Halbwertszeiten. Auf Grundlage der oben diskutierten Berechnungen und der dargelegten Argumente ist das IRL in Höhe von 250 ng/ml Urin mit großer Sicherheit geeignet, einen bestehenden relevanten pharmakologischen Effekt beim Sportpferd auszuschließen. Für die Bewertung des IRL von Theophyllin auf der Basis von Studien nach der Methode von HAYWOOD et al. (1990) standen nur wenige Daten zur Verfügung. Eine weitergehende statistische Auswertung war daher nicht möglich. Eine Überschreitung des IRL von Theophyllin wurde bei RESPONDEK et al. (2006) nach der Gabe von 6 mg je Tier und Tag über das Futter, aufgeteilt auf 2 Einzelgaben, über einen Zeitraum von 3 Tagen festgestellt. Die Gabe von 2 mg je Tier und Tag nach dem gleichen Applikationsschema führte im Gegensatz dazu nicht zu einer Überschreitung der Nachweisgrenze von 75 ng/ml der in dieser Studie genutzten Messmethode. Aufgrund der relativ langen Halbwertszeit von Theophyllin, die wie in Tabelle 30 angegeben mit 15,02 h berechnet wurde, ist bei diesem Applikationsschema mit einer Kumulation von Theophyllin zu rechnen. Theophyllin selbst scheint in den bei Pferdefuttern infrage kommenden Kontaminationsquellen aus der Kakaoproduktion laut FRANCO et al. (2013) zumeist nur in sehr geringen Konzentrationen vorzukommen. Selbst Guarana-Samen-Pulver, welches laut SCHIMPL et al. (2014) den höchsten Methylxanthin-Anteil aller Pflanzen besitzt und keine typische Futtermittel-Kontaminante darstellt, weist laut SALVADORI et al. (1994) lediglich einen Theophyllin-Gehalt von ca. 1,1 mg/g auf. Zum Erreichen der nach den Literaturdaten notwendigen Dosis für die Überschreitung des IRL müssten also ca. 6 g dieses Guarana-Pulvers täglich über mehrere Tage aufgenommen werden. Eine solche Menge dieser laut SALVADORI et al. (1994) auch als Tonikum missbrauchten Substanz kann nicht mehr als geringgradige Kontamination angesehen werden. Größere Bedeutung für die Bewertung des IRL von Theophyllin hat daher das nach der Aufnahme von mit Koffein kontaminiertem Futter metabolisch gebildete Theophyllin. Das im Urin auftretende Verhältnis zwischen der Theophyllin-Konzentration und der Koffein-Konzentration verändert sich zeitabhängig. Während anfänglich die Koffein-Konzentration überwiegt, werden im Laufe der Metabolisierung von Koffein nach 9 h bei TODI et al. (1999) bzw. 48 h bei KAISER (2006)

etwa gleiche Konzentrationen beider Stoffe im Urin gemessen. Nach dem Erreichen der Parität nimmt nachfolgend der Anteil von Theophyllin gegenüber dem Anteil von Koffein weiter zu. Bei Unterschreitung des IRL von Koffein 102 h nach der oralen Koffein-Aufnahme wurde bei KAISER (2006) ein Theophyllin-Koffein-Konzentrationsverhältnis von 2,27:1 festgestellt. Bei TODI et al. (1999) bestand 102 h nach der oralen Koffein-Aufnahme ein Konzentrationsverhältnis von 6,15:1. Im einem Dopingfall aus dem Jahr 2015, in welchem im Urin eines Pferdes Koffein und Theophyllin nachgewiesen wurden, was laut der im Verfahren bei der FEI (2016d) gemachten Aussage des Reiters auf kontaminiertes Futter zurückzuführen war, wurde ein Konzentrationsverhältnis von 3,56:1 gemessen. Die Festlegung eines IRL für Theophyllin in der fünffachen Konzentration des IRL von Koffein erscheint auf Grundlage dieser Daten angemessen zu sein. Bei einer möglichen Erhöhung des IRL für Koffein sollte dieser Zusammenhang bei der dann notwendigen Anpassung des IRL für Theophyllin beachtet werden.

Wichtigster aktiver Metabolit von Theophyllin ist laut Studie von KOPPE (2007) das Methylxanthin Paraxanthin. Nach der Aufnahme von Theophyllin beträgt die im Urin nachweisbare Konzentration von Paraxanthin 11 h nach der oralen Aufnahme von Theophyllin ca. 5 % der Theophyllin-Konzentration und sinkt nach 72 h auf einen Anteil von weniger als 1 % ab. Obwohl der Konzentrationsanteil von Paraxanthin nach der Aufnahme von Theophyllin deutlich geringer als nach der Aufnahme von Koffein ist, besteht auch bei der Festlegung eines IRL für Theophyllin die Notwendigkeit der Festlegung eines verhältnismäßigen IRL für Paraxanthin. Ohne diese Festlegung ist trotz Unterschreitung des IRL für Theophyllin ein positiver Dopingbefund aufgrund des Nachweises geringer Mengen metabolisch gebildeten Paraxanthins möglich. Koffein, als weiterer Metabolit von Theophyllin, konnte in der Arbeit von KOPPE (2007) im Gegensatz zu Paraxanthin nur in Spuren unterhalb der Nachweisgrenze detektiert werden. Ein quantitativ relevanter Einfluss des aus Theophyllin gebildeten metabolischen Koffeins auf die Festlegung des IRL für Koffein ist somit nicht zu erwarten.

5.2.3 Schlussfolgerungen zu den IRLs

Die in dieser Arbeit durchgeführte Analyse der IRLs der IFHA für die fünf ausgewählten Alkaloide ließ deutliche Mängel des IRL-Konzepts in seiner aktuellen Form erkennen. Als aus strukturellen Gründen nicht geeignet ist das IRL-Konzept für die Alkaloide Atropin, Scopolamin und Morphin zu bewerten. Diese Substanzen können lokal und systemisch als Arzneimittel bzw. Dopingmittel eingesetzt werden und treten gleichermaßen als Futtermittelkontaminanten auf. Für diese Stoffe existiert auf Grundlage der vorliegenden Datenbasis, welche für eine wissenschaftlich begründete Regulierung im Pferdesport deutlich verbessert werden sollte, keine Plasma- bzw. Urinkonzentration, die das Bestehen eines relevanten pharmakologischen Effekts nach lokaler Anwendung und nach systemischer Anwendung hinreichend sicher ausschließen könnte und gleichermaßen positive Dopingproben infolge der Aufnahme von mit diesen Stoffen kontaminierten Futtermitteln verhindern würde.

Diskussion

Die untersuchten IRLs dieser Substanzen erfüllen jeweils wenigstens eine dieser drei Anforderungen nicht. Für diese Alkaloide sollte deshalb nach besseren Regulierungsmöglichkeiten gesucht werden. Ein Ansatz hierfür könnte z.B. die Einbeziehung von typischerweise in Pflanzen vorkommenden Begleitalkaloiden in die Dopinganalytik sein, wie dies z.B. für Morphin bei PATERSON et al. (2005) am Beispiel der Unterscheidung zwischen einem legalen und illegalen Morphineinsatz in der Humanmedizin beschrieben ist. Dieser Ansatz erscheint neben Morphin auch für die Analyse der Herkunft von Scopolamin und Atropin in einer Dopingprobe vielversprechend. Für *Datura*-Pflanzen wurden z.B. von SONI et al. (2012) eine Vielzahl von Begleitalkaloiden beschrieben, die möglicherweise nach der Aufnahme von kontaminierten Futtern im Urin nachweisbar sein könnten. Diese Begleitalkaloide sind im Gegensatz dazu beim Einsatz eines Arzneimittels nicht zu erwarten. Das Vorhandensein von typischen Begleitalkaloiden könnte hier als Hinweis auf die Quelle der nachgewiesenen Alkaloide genutzt werden.

Für die Stoffe Koffein und Theophyllin ist das IRL-Konzept im Gegensatz dazu prinzipiell als geeignet zu beurteilen. Da beide Stoffe nicht in einer dopingrelevanten Art und Weise lokal anwendbar sind, muss ein IRL für diese Substanzen lediglich sicherstellen, dass das Bestehen einer relevanten systemischen Wirkung ausgeschlossen ist und die durch geringgradige Futtermittelkontaminationen auftretenden Urin- bzw. Plasmakonzentrationen nicht als dopingrelevant eingestuft werden. Die Festlegung eines solchen IRL ist auf Grundlage der durchgeführten Analyse für beide Stoffe möglich. Das IRL für Koffein sollte aus den oben beschriebenen Gründen angehoben werden. Aufgrund der engen metabolischen Beziehung zwischen den Methylxanthinen sind dabei die diskutierten Konzentrationsverhältnisse zu berücksichtigen, weshalb das IRL für Theophyllin entsprechend angepasst werden. Darüber hinaus muss ein IRL für den Metaboliten Paraxanthin festgelegt werden, da sonst auch bei Einhaltung der bisherigen IRLs für Koffein und Theophyllin stets mit einem Regelverstoß aufgrund der Präsenz von Paraxanthin im Urin gerechnet werden muss.

6 Zusammenfassung

Robert Hertzsch

Integration eines Antidoping-Informationsmoduls in VETIDATA und Bewertung der Antidoping-Bestimmungen am Beispiel von Alkaloiden

Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

98 Seiten, 14 Abbildungen, 32 Tabellen, 225 Literaturangaben, Anhang

Schlüsselwörter: Doping, Pferd, International Residue Limits, Alkaloide, Futtermittelkontaminanten

Einleitung: Im Pferdesport kann es heutzutage durch die starke Verbesserung der Sensitivität der eingesetzten Nachweismethoden bereits durch die Aufnahme von mit dopingrelevanten Stoffen kontaminiertem Futter zu positiven Anti-Doping-Proben kommen. Dies trifft insbesondere für Alkaloide zu. Wird nach dem tiermedizinisch begründeten Einsatz von Arzneimitteln bei Sportpferden keine ausreichende Frist beachtet, können auch hierdurch Fälle unabsichtlichen Dopings auftreten.

Ziele der Untersuchung: Erstes Ziel dieser Arbeit war es, die zur Verhinderung unabsichtlichen Dopings nach Arzneimittelanwendung durch den Tierarzt benötigten Informationen in den webbasierten Veterinärmedizinischen Informationsdienst für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht (VETIDATA) zu integrieren. Dafür sollten insbesondere die Regel der Deutschen Reiterlichen Vereinigung e.V. (FN) und des Weltpferdesportverbandes Fédération Équestre Internationale (FEI) berücksichtigt werden. Die International Federation of Horseracing Authorities (IFHA) hat im Jahr 2014 Rückstandshöchstmengen für die Kontrolle bestimmter dopingrelevanter Futtermittelkontaminanten festgelegt. Die wissenschaftliche Untersuchung und Validierung der International Residue Limits (IRL) der Alkaloide Atropin, Scopolamin, Morphin, Koffein und Theophyllin war das zweite Ziel dieser Untersuchung.

Material und Methoden: Zunächst wurde in VETIDATA ein Anti-Doping-Informationsmodul integriert. Zur Speicherung der für die Informationsanzeige benötigten Daten wurden Datenbanktabellen entwickelt und mit dem VETIDATA-System verknüpft. Zur Anzeige der Information wurde anschließend ein Prototyp der Darstellungslogik mit der Programmiersprache PHP erstellt. Dieser diente als Grundlage für die Aufnahme des Anti-Doping-Informationsmoduls in die Webseite von VETIDATA. Zur Bewertung der IRLs der untersuchten Alkaloide wurde eine systematische Metaanalyse durchgeführt. Zuerst wurden die Literaturdatenbanken PubMed, Web of Science, CABI und die Publikationsdatenbanken der deutschsprachigen veterinärmedizinischen Fakultäten und Hochschulen nach potentiell relevanten Veröffentlichungen durchsucht. Nach Anwendung von Inklusionskriterien, die z.B. Alter, Tierart, verabreichten Stoff und dessen Dosis, Applikationsweg und Angaben zu pharmakokinetischen Parametern in den Publikationen berücksichtigten, wurden die für diese Arbeit geeigneten Studien identifiziert und anschließend die darin enthaltenen pharmakokinetischen Daten extrahiert. Die Parameter Clearance, Verteilungsvolumen und

Zusammenfassung

Halbwertszeit wurden statistisch auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft und der jeweilige Mittelwert, das 95%-Konfidenzintervall sowie die Standardabweichung wurden berechnet. Dosis-Urinkonzentrationsverhältnisse wurde mittels linearer Regressionsanalysen untersucht. Diese Daten dienten als Grundlage für die Berechnung geeigneter Grenzwerte mithilfe von in der Literatur beschriebenen Methoden.

Ergebnisse: Das erstellte Anti-Doping-Informationsmodul beinhaltet Angaben zum Status von 863 Wirkstoffen nach den Regeln der FEI und der FN. Diese umfassen alle in Deutschland in für Pferde zugelassenen Arzneimitteln enthaltenen wirksamen Substanzen sowie alle weiteren bei nicht von der Lebensmittelgewinnung ausgeschlossenen Pferden nach geltendem Recht anwendbaren Stoffe. Diese Informationen können vom Nutzer auf VETIDATA an unterschiedlichen Stellen abgerufen werden und sind direkt mit den für Pferde zugelassenen Tierarzneimitteln verknüpft. Für die Durchführung der Metaanalyse der IRLs wurden 1173 potentiell nutzbare Studien in der Literatur identifiziert. Nach Anwendung der Inklusionskriterien konnten Daten aus 42 Studien in die Metaanalyse inkludiert werden. Diese erlaubten eine statistische Untersuchung pharmakokinetischer Parameter für Morphin, Theophyllin und Koffein, nicht aber für Atropin und Scopolamin. Eine lineare Regressionsanalyse der Dosis-Urinkonzentrationsverhältnisse war bei Scopolamin und Koffein möglich. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen erlaubten in Verbindung mit nicht statistisch bearbeiteten Daten aus den inkludierten Studien die Anwendung einer Methode zur IRL-Bewertung von Atropin und Scopolamin, von zwei Methoden für Morphin und Theophyllin und von drei Methoden für Koffein. Dabei zeigte sich, dass von den untersuchten Stoffen nur die IRLs von Atropin und Theophyllin in geeigneter Höhe festgelegt wurden, um positive Dopingbefunde durch die Aufnahme von geringgradig kontaminierten Futtern zu verhindern. Die IRLs von Morphin, Theophyllin und Koffein sind geeignet, das Bestehen eines relevanten pharmakologischen Effekts nach systemischer Anwendung dieser Stoffe auszuschließen, was für Atropin und Scopolamin aufgrund der mangelhaften Datenlage nicht sicher beurteilt werden konnte. Ein eventuell vorhandener pharmakologischer Effekt nach lokaler Anwendung kann durch die IRLs von Atropin und Scopolamin nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Eignung des IRL von Morphin für diesen Zweck wurde als fraglich beurteilt, während diese Fragestellung für Koffein und Theophyllin nicht relevant war. Das Fehlen eines IRL für den aus Koffein bzw. Theophyllin gebildeten aktiven Metaboliten Paraxanthin wurde als erheblicher Mangel am bestehenden IRL-System erkannt.

Schlussfolgerungen: Die Integration des Anti-Doping-Informationsmoduls in VETIDATA ermöglicht Tierärzten einen einfachen und schnellen Zugang zu den für die Arzneimittelanwendung bei Sportpferden benötigten Informationen. Das IRL-System der IFHA erfüllt in seiner aktuellen Form nicht alle Anforderungen, die im Sinne eines fairen und dopingfreien Pferdesports zu stellen sind. Geeignete Änderungen an diesem System könnten eine Verbesserung der Einschätzung für Koffein und Theophyllin ermöglichen. Systematische Mängel des IRL-Systems erfordern einen strukturell anderen Ansatz zur Kontrolle der auch lokal wirksamen Stoffe Atropin, Scopolamin und Morphin.

7 Summary

Robert Hertzsch

Integration of an anti-doping module into VETIDATA and evaluation of the anti-doping rules using examples of alkaloids

Institute of Pharmacology, Pharmacy and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

98 pages, 14 figures, 32 tables, 225 references, appendix

Keywords: Doping, Horse, International Residue Limits, Alkaloids, Feed contaminants

Introduction: In equine sports the ingestion of feed which is contaminated with substances relevant for doping can cause positive anti-doping tests due to the strong improvement of the sensitivity of the detection methods. This is especially relevant for alkaloids. Positive anti-doping tests can also occur after the medically indicated use of medicines in sports horses if appropriate withdrawal times are not respected.

Objectives: The first aim of this study was to include the information necessary for the prevention of unintentional doping due to the usage of medicines by veterinarians into the existing web-based veterinary information system VETIDATA. For this purpose, especially the rules of the German Equestrian Federation (FN) and of the International Federation for Equestrian Sports (FEI) had to be considered. In 2014, the International Federation of Horseracing Authorities (IFHA) introduced international residue limits (IRL) for the control of feed contaminants potentially relevant for doping. The scientific investigation and validation of the IRLs for the alkaloids atropine, scopolamine, morphine, caffeine and theophylline was the second objective of this study.

Material and methods: At first the anti-doping information module was integrated into VETIDATA. The databases required for the storage of data needed for the information display were created and linked with the VETIDATA system. Thereafter, a prototype for the display of the information was written using the programming language PHP. This prototype served as a template for the integration of the anti-doping information module into the VETIDATA website. A systematic meta-analysis was performed to assess the IRLs of the investigated alkaloids. Firstly, the literature databases PubMed, Web of Science, CABI and the publication databases of the German-speaking veterinary faculties and universities were searched for potentially relevant publications. Pharmacokinetic data from studies that met the inclusion criteria, which considered factors like age, species, administered substance and dosage, route of administration and details given about pharmacokinetic characteristics, were extracted. The parameters clearance, volume of distribution and half-life were tested for normality and the respective mean, the 95% confidence interval and the standard deviation were calculated. Dose-urine concentration ratios were investigated using linear regression analysis. These data served

Summary

as the basis for the application of published methods designed for the determination of thresholds in equine sports.

Results: The created anti-doping information module contains statements about the regulatory status of 863 different active substances under the rules of the FN and the FEI. Included are all active substances which are available in veterinary medicinal products approved for the use in horses in Germany and all other substances which can be legally used for the treatment of horses not excluded from the food chain. The information is accessible for the users of VETIDATA at different places on the website and is directly linked to the veterinary medicinal products approved for the use in horses. For the meta-analysis, 1173 potentially relevant publications were identified. After the application of the inclusion criteria, 42 of these studies could be included into the meta-analysis. The data extracted from these studies enabled the statistic evaluation of pharmacokinetic parameters of morphine, theophylline and caffeine but not of atropine and scopolamine. Linear regression analyses of dose-urine concentration ratios were possible for scopolamine and caffeine. The results of these investigations enabled, in combination with not statistically analysed data from the included studies, the application of one assessment method for the IRLs of atropine and scopolamine, of two methods for the IRLs of morphine and theophylline and of three methods for the IRL of caffeine. The results showed that only the IRLs of atropine and theophylline are suitable for the prevention of positive doping tests due to the ingestion of feed contaminated with legally permissive or unavoidable concentrations of these substances. The IRLs of morphine, theophylline and caffeine are appropriate for the exclusion of the presence of a relevant pharmacological effect after the systemic application of these substances. Because of the inadequate data, this could not be determined for atropine and scopolamine. A potentially present pharmacological effect after the local administration of these two alkaloids cannot be excluded by their respective IRLs. The suitability of the IRL of morphine for this purpose appears to be questionable, whereas this matter is irrelevant for caffeine and theophylline. The lack of an IRL for paraxanthine, which is a major active metabolite of caffeine and theophylline, was recognised as a substantial shortcoming of the current system of international residue limits.

Conclusions: The integration of the anti-doping module into VETIDATA allows veterinarians to easily and quickly access the information they need for the treatment of sport horses. The current IRL system of the IFHA does not meet all requirements for a fair and doping-free equestrian sport. Appropriate modifications of the system could improve the assessment for caffeine and theophylline. Systematic shortcomings of the IRL system call for a structurally different approach for the locally applicable alkaloids atropine, scopolamine and morphine.

8 Literaturverzeichnis

- Adolphsen J. Doping im Pferdesport -Dopingproblematik bei Pferd und Reiter aus juristischer Sicht. *Prakt Tierarzt* 2013;94(9):57–62.
- Ahmar H, Tabani H, Hossein Koruni M, Davarani SSH, Fakhari AR. A new platform for sensing urinary morphine based on carrier assisted electromembrane extraction followed by adsorptive stripping voltammetric detection on screen-printed electrode. *Biosens Bioelectron* 2014;54:189–94.
- Alitalo I, Vainio O, Kaartinen L, Raekallio M. Cardiac effects of atropine premedication in horses sedated with detomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 1986;82:131–36.
- Anderson MA, Wachs T, Henion JD. Quantitative Ion Spray Liquid Chromatographic/Tandem Mass Spectrometric Determination of Reserpine in Equine Plasma. *J Mass Spectrom* 1997;32(2):152–58.
- Anon. Betäubungsmittelgesetz (BtMG) in der Fassung vom 01.03.1994; *Bundesgesetzblatt Jahrgang 1994 Teil I Nr. 13* (S. 358-383).
- Anon. Tierschutzgesetz (TierSchG) in der Fassung vom 18.5.2006; *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2006 Teil I Nr. 25* (S. 1206-1222).
- Anon. Arzneimittelgesetz (AMG) in der Fassung vom 12.12.2005; *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2005 Teil I Nr. 73* (S. 3394-3469).
- Anon. Richtlinie 2009/141/EG; *Amtsblatt der Europäischen Union L 308/20-23*.
- Anon. FN bleibt bei nationalen Medikationsregeln 2014a (zitiert vom 16.09.2014) <<http://www.pferd-aktuell.de/fn/newsticker/sport/fn-bleibt-bei-nationalen-medikationsregeln>>.
- Anon. Fairer Sport - Sicher und sauber durch die Turniersaison 2015a (zitiert vom 03.01.2016) <<http://www.pferd-aktuell.de/fairersport/erlaubte-substanzen-und-substanzen-mit-empfohlenen-karennzeiten/erlaubte-substanzen-und-substanzen-mit-empfohlenen-karennzeiten>>.
- Anon. Anti-Doping-Gesetz (AntiDopG) in der Fassung vom 10.12.2015; *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2015 Teil I Nr. 51* (S. 2210-2217).
- Anon. Theobromine as undesirable substances in animal feed - Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *EFSA Journal* 2008;6(9):725.
- Anon. ISO/IEC 9075:2011 2011a (zitiert vom 07.04.2016) <http://standards.iso.org/ittf/PubliclyAvailableStandards/c053681_ISO_IEC_9075-1_2011.zip>.
- Anon. Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of opium alkaloids in poppy seeds. *EFSA Journal* 2011b;9(11):2405.
- Anon. CSS Current Status 2014b (zitiert vom 01.04.2016) <https://www.w3.org/standards/techs/css#w3c_all>.

Literaturverzeichnis

- Anon. European Horserace Scientific Liaison Committee Detection Times 2015b (zitiert vom 26.12.2016) <<https://www.ehslc.com/detection-times/>>.
- Anon. HTML Current Status 2015c (zitiert vom 01.04.2016) <www.w3.org>.
- Anon. Marcella Meinecke in den Bundesperspektivkader Fahren berufen; 2015d <http://www.psvhan.de/index.php?option=com_content&view=article&id=4210:-marcella-meinecke-in-den-bundesperspektivkader-fahren-berufen&catid=48:fahren&Itemid=32>.
- Anon. Three Swiss jumping Horses test positive to prohibited substances; 2015e <<http://www.fei.org/news/three-swiss-jumping-horses-test-positive-prohibited-substances>>.
- Anon. PHP: Hypertext Preprocessor 2016 (zitiert vom 01.04.2016) <www.php.net>.
- Aramaki S, Ishidaka O, Suzuki E, Momose A, Umemura K. Theoretical relationship between the post-administration time and plasma or urinary concentration of a metabolite and the unchanged drug. Administration of caffeine to horses. *Biol Pharm Bull* 1996;19(10):1341–46.
- Aramaki S, Suzuki E, Ishidaka O, Momose A, Umemura K. Pharmacokinetics of caffeine and its metabolites in horses after intravenous, intramuscular or oral administration. *Chem Pharm Bull* 1991;39(11):2999–3002.
- Ashihara H, Crozier A. Caffeine - A well known but little mentioned compound in plant science. *Trends Plant Sci.* 2001;6(9):407–13.
- Authie EC, Garcia P, Popot MA, Toutain PL, Doucet M. Effect of an endurance-like exercise on the disposition and detection time of phenylbutazone and dexamethasone in the horse: application to medication control. *Equine Vet J* 2010;42(3):240–47.
- Ayres JW, Pearson EG, Riebold TW, Chang SF. Theophylline and dyphylline pharmacokinetics in the horse. *Am J Vet Res* 1985;46(12):2500–06.
- Barragry T. Doping and drug detection times in horses: New data for therapeutic agents. *Ir Vet J* 2006;59(7):394–98.
- Barrère A, Leland CG. A dictionary of slang, jargon & cant, embracing English, American, and Anglo-Indian slang, pidgin English, tinker's jargon, and other irregular phraseology. London: Ballantyne Press; 1889.
- Baumann JN. Untersuchung zur Pharmakokinetik von Betamethason nach intramuskulärer und konjunktivaler Applikation hinsichtlich der Dopingrelevanz beim Pferd [Dissertation med. vet]. Hannover: Tiermedizinische Hochschule Hannover; 2009.
- Berners-Lee T. Information Management: A Proposal 1989 (zitiert vom 07.04.2016) <<https://www.w3.org/History/1989/proposal.html>>.
- Bidwell LA, Schott HC, Derksen FJ. Reserpine toxicosis in an aged gelding. *Equine Vet Educ* 2007;19(7):341–43.
- Bindu S, Rameshkumar KB, Kumar B, Singh A, Anilkumar C. Distribution of reserpine in *Rauvolfia* species from India – HPTLC and LC–MS studies. *Ind Crops Prod* 2014;62:430–36.

Literaturverzeichnis

- Bonnaire Y, Maciejewski P, Popot MA, Pottin S. Feed contaminants and anti doping tests. In: Saastamoinen MT, Martin-Rosset W, Hrsg. Nutrition of the exercising horse: EWEN - European Workshop on Equine Nutrition, held in Forssa, Finland, 23rd-25th July, 2008. Publication/European Association for Animal Production. Vol 125. Wageningen: Wageningen Academic Publishers; 2008. p. 399–415.
- Brewer K, Dirikolu L, Hughes CG, Tobin T. Scopolamine in racing horses: trace identifications associated with dietary or environmental exposure. *Vet J* 2014;199(3):324–31.
- Budhraj A, Camargo FC, Hughes C, Lehner AF, Stirling K, Brennan N, Dowling M, Tobin T. Caffeine and Theobromine Identifications in Post-Race Urines: Threshold Levels and Regulatory Significance of such Identifications. Proceedings of the 53rd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners; 2007 Dez 1-5; Orlando, USA. Lexington: AAEP; 2007.
- Camargo FC, Lehner AF, Karpiesiuk W, Stirling K, Kavanagh PV, Brennan N, Dowling M, Tobin T. Review of Environmental Morphine Identifications: Worldwide Occurrences and Responses of Authorities. Proceedings of the 51st Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners; 2005 Dez 3-7; Seattle, USA. Lexington: AAEP; 2005.
- Canadian Pari-Mutuel Agency. Schedule of drugs 2011. Ottawa: Canadian Pari-Mutuel Agency; 2011.
- Chou C-C, Webb AI, Brown MP, Gronwall RR, Vickroy TW. Continuous measurement of caffeine and two metabolites in blood and skeletal muscle of unrestrained adult horses by semi-automated in vivo microdialysis. *J Vet Pharmacol Ther* 2001;24(6):405–14.
- Combie J, Blake JW, Ramey BE, Tobin T. Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: quantitative detection of morphine in equine blood and urine and logit-Log transformations of this data. *Am J Vet Res* 1981;42(9):1523–30.
- Craigmill AL, Miller GR, Gehring R, Pierce AN, Riviere JE. Meta-analysis of pharmacokinetic data of veterinary drugs using the Food Animal Residue Avoidance Databank: oxytetracycline and procaine penicillin G. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27(5):343–53.
- Davis JL, Stewart T, Brazik E, Gilger BC. The effect of topical administration of atropine sulfate on the normal equine pupil: influence of age, breed and gender. *Vet Ophthalmol* 2003;6(4):329–32.
- Delfiol DJZ, Oliveira-Filho JP, Casalecchi FL, Kievitsbosch T, Hussni CA, Riet-Correa F, Araujo-Jr JP, Borges AS. Equine poisoning by coffee husk (*Coffea arabica* L.). *BMC Vet Res* 2012;8(1):4.
- Delius F. Der 10-Jahres-Vergleich: Rennsport und Vollblutzucht in Zahlen 2017 (zitiert vom 05.04.2017) <<http://www.turf-times.de/tt-artikel/10-jahres-vergleich-rennsport-und-vollblutzucht-zahlen>>.

Literaturverzeichnis

- Deutsche Reiterliche Vereinigung e.V. (FN). ADMR-Substanzsuche 2012a (zitiert vom 26.01.2016) <<https://www.pferd-aktuell.de/fairersport>>.
- Deutsche Reiterliche Vereinigung e.V. (FN). Anti-Doping- und Medikamentenkontrollregeln für den Pferdesport 2012b (zitiert vom 06.05.2013) <http://www.pferd-aktuell.de/shop/index.php/cat/c114_Fairer-Sport.html>.
- Deutsche Reiterliche Vereinigung e.V. (FN). Leistungs-Prüfungs-Ordnung 2012c (zitiert vom 05.03.2014) <<https://www.pferd-aktuell.de/lpo2013/leistungs-pruefungs-ordnung-lpo>>.
- Deutsche Reiterliche Vereinigung e.V. (FN). Listen der verbotenen Substanzen sowie der verbotenen Methoden 2012d (zitiert vom 10.12.2016) <<https://www.pferd-aktuell.de/fairersport/listen-der-verbotenen-substanzen-und-methoden/listen-der-verbotenen-substanzen-und-methoden>>.
- Deutsche Reiterliche Vereinigung e.V. (FN). Satzung (zitiert vom 05.04.2014) <<https://www.pferd-aktuell.de/misc/filePush.php?id=318&name=FN-Satzung+2013.pdf>>.
- Deutsche Reiterliche Vereinigung e.V. (FN). Turniersportstatistik 2016 2017 (zitiert vom 05.04.2017) <<https://www.pferd-aktuell.de/fn/newsticker/sport/turniersportstatistik-2016-weniger-pferde-pruefungen-und-starts>>.
- Deutsche Reiterliche Vereinigung e.V. (FN), Nationale Anti Doping Agentur Deutschland (NADA). Standard für die Durchführung von Medikationskontrollen bei Pferden im Training (Trainingskontrollen) 2012 (zitiert vom 09.07.2013).
- Deutscher Windhundzucht- und Rennverband e.V. (DWZRV). Satzung 2016 (zitiert vom 16.04.2017) <http://www.dwzrv.de//files/160701_satzung_2016.pdf>.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation (DIMDI).
Arzneimittelinformationssystem (AMIS) 2015 (zitiert vom 21.10.2015)
<www.dimdi.de>.
- Dewey EA, Maylin GA. Analysis of propionylpromazine and its metabolites in horse urine. *Cornell Vet* 1984;74(1):38–49.
- Dey A, De JN. Ethnobotanical aspects of *Rauvolfia serpentina* (L). Benth. ex Kurz. in India, Nepal and Bangladesh. *J Med Plants Res* 2011;5(2):144–50.
- Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005;25(10):776–87.
- Direktorium für Vollblutzucht und Rennen (DVR). Informationen für Tierärzte zu Karenzzeiten von therapeutischen Substanzen 2013 (zitiert vom 07.09.2015) <<https://www.german-racing.com/gr-wAssets/docs/verbandsdokumente/Informationen-fuer-Tieraerzte-zu-Karenzzeiten-von-therapeutischen-Substanzen-16.9.13.pdf>>.

Literaturverzeichnis

- Direktorium für Vollblutzucht und Rennen (DVR). Rennordnung 2015 (zitiert vom 07.09.2015) <<https://www.german-racing.com/gr-wAssets/docs/verbandsdokumente/Rennordnung-Stand-052015.pdf>>.
- Dittbrenner A, Mock H-P, Börner A, Lohwasser U. Variability of alkaloid content in *Papaver somniferum* L. *J Appl Bot Food Qual* 2008;82(2):103–07.
- Dugan GM, Gumbmann MR, Friedman M. Toxicological evaluation of jimson weed (*Datura stramonium*) seed. *Food Chem Toxicol* 1989;27(8):501–10.
- Dyke TM, Sams RA. Detection and Determination of Theobromine and Caffeine in Urine after Administration of Chocolate-Coated Peanuts to Horses. *J Anal Toxicol* 1998;22(2):112–16.
- Errecalde JO, Button C, Baggot JD, Mulders MS. Pharmacokinetics and bioavailability of theophylline in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1984;7(4):255–63.
- Errecalde JO, Button C, Mülders MS. Some dynamic and toxic effects of theophylline in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1985;8(3):320–27.
- Errecalde JO, Landoni MF. The pharmacokinetics of a slow-release theophylline preparation in horses after intravenous and oral administration. *Vet Res Commun* 1992;16(2):131–38.
- Europarat. Resolution on the Doping of Athletes 67 (12) 1967 (zitiert vom 05.01.2014) <http://www.coe.int/t/dg4/sport/resources/texts/spres67.12_en.asp>.
- Facchini PJ. Alkaloid Biosynthesis in Plants (Biochemistry, Cell Biology, Molecular Regulation, and Metabolic Engineering Applications). *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 2001;52(1):29–66.
- Fantoni DT, Marchioni GG, Ida KK, Belo JNB, Zoppa ALV, Silva, Luis C L C, Ambrósio AM. Effect of ephedrine and phenylephrine on cardiopulmonary parameters in horses undergoing elective surgery. *Vet Anaesth Analg* 2013;40(4):367–74.
- Feary DJ, Mama KR, Wagner AE, Thomasy S. Influence of general anesthesia on pharmacokinetics of intravenous lidocaine infusion in horses. *Am J Vet Res* 2005;66(4):574–80.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). FEI Standard for Laboratories 2011 (zitiert vom 17.03.2014) <<https://next.fei.org/system/files/FEI%20Standard%20for%20Laboratories%20-%20May%202011%20-%20CLEAN.pdf>>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). Equine Prohibited Substances List Threshold Substances 2013 (zitiert vom 04.03.2014) <<http://www.fei.org/system/files/2013%20Threshold%20Substances%20List%20-%20effective%201%20Jan%202013.pdf>>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). Decision of the FEI Tribunal dated 16 December 2014 2014a (zitiert vom 30.08.2015) <<http://www.fei.org/system/files/Case%202013-FT09%20-LISLAN%20ROCKENROLLER%20-%20Final%20Tribunal%20Decision%20-%2016%20December%202014.pdf>>.

Literaturverzeichnis

- Fédération Equestre Internationale (FEI). Decision of the FEI Tribunal dated 20 February 2014 2014b (zitiert vom 30.08.2015)
<http://www.fei.org/system/files/Case_2013_FT02_HONKY_TONK_WHIZ_Final_Tribunal_Decision_20_February_2014.pdf>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). FEI List of Detection Times 2014c (zitiert vom 10.02.2016) <www.fei.org/system/files/FEI_detection_times_lab2014.pdf>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). General Regulations 2014d (zitiert vom 24.03.2014)
<<http://www.fei.org/system/files/GENERAL%20REGULATIONS%20%20-%20Effective%201%20January%202014%20-%20Clean.pdf>>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). Decision of the FEI Tribunal dated 16.September 2015 2015a (zitiert vom 05.01.2016)
<http://www.fei.org/system/files/Case%202013%20-%20FT28%20-%20OPIUM%20DE%20BREUIL%20-%20Final%20Tribunal%20Decision%20-%202016%20September%202015_0.pdf>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). Decision of the FEI Tribunal dated 19 May 2015 2015b (zitiert vom 30.08.2015) <<http://www.fei.org/system/files/Case%202013-FT27%20-%20ELGORA%20Z%20REGULA%20-%20Final%20Tribunal%20Decision%20-%202019%20May%202015.pdf>>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). Decision of the FEI Tribunal dated 28 January 2015 2015c (zitiert vom 30.08.2015) <<http://www.fei.org/system/files/Case%202014%20-%20CM06%20-%20PRESLAV%20-%20Final%20Tribunal%20Decision%20-%2028%20January%202015.pdf>>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). Decision of the FEI Tribunal dated 6 August 2014 2015d (zitiert vom 31.08.2015) <[www.fei.org/system/files/2013-BS06_CLIFTON_PINOT - Final Tribunal Decision - 6 August 2014.pdf](http://www.fei.org/system/files/2013-BS06_CLIFTON_PINOT_-_Final_Tribunal_Decision_-_6_August_2014.pdf)>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). Report of the FEI Equine Anti-Doping and Controlled Medication Program 2015 2015e (zitiert vom 04.04.2017)
<https://inside.fei.org/system/files/Annual_Report_2015.pdf>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). 2016 Equine Prohibited Substances List; 2016a.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). 2016 Veterinary Regulations; 2016b.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). Case Status Table - Horses 14.08.2015 2016c (zitiert vom 05.01.2016)
<https://www.fei.org/system/files/Case%20Status%20Table%20Horses_0.pdf>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). Decision of the FEI Tribunal dated 19 April 2016 2016d (zitiert vom 20.05.2016) <<http://www.fei.org/system/files/Case%202015-CM04%20-%20WAKANA%20-%20Final%20Tribunal%20Decision%20-%202019%20April%202016%20.pdf>>.
- Fédération Equestre Internationale (FEI). Decision of the FEI Tribunal dated 8 February 2016 2016e (zitiert vom 18.02.2016) <http://www.fei.org/system/files/Case_2015_-_CM06_-

[_OFFSHORE%20D%27AMAURY%20-_Final_Tribunal_Decision_-_8%20February%202016.pdf](#)>.

Fédération Equestre Internationale (FEI). Equine Anti-Doping and Controlled Medication Regulations; 2016f.

Fédération Equestre Internationale (FEI). FEI Clean Sport Prohibited Substances Database 2016g (zitiert vom 26.01.2016)
<<http://prohibitedsubstancesdatabase.feicleansport.org/>>.

Ferraz GC, Teixeira-Neto AR, Mataqueiro MI, Lacerda-Neto JC, Queiroz-Neto A. Effects of intravenous administration of caffeine on physiologic variables in exercising horses. *Am J Vet Res* 2008;69(12):1670–75.

Franco R, Onatibia-Astibia A, Martinez-Pinilla E. Health benefits of methylxanthines in cacao and chocolate. *Nutrients* 2013;5(10):4159–73.

Frost AB, Lindegaard C, Larsen F, Ostergaard J, Larsen SW, Larsen C. Intra-articular injection of morphine to the horse: establishment of an in vitro-in vivo relationship. *Drug Dev Ind Pharm* 2011;37(9):1043–48.

Galey FD, Holstege DM, Francis T, Hyde W, Jack R. Residues of *Datura* species in horses. Proceedings of the 11th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians; 1996; Queensland, Australia. Newmarket: R & W Publications; 1996.

Gallo E, Giocaliere E, Benemei S, Bilia AR, Karioti A, Pugi A, Di Pirro M, Menniti-Ippolito F, Pieraccini G, Gori L, Mugelli A, Firenzuoli F, Vannacci A. Anything to declare? Possible risks for patients' health resulting from undeclared plants in herbal supplements. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(3):482–83.

Giguère S, Slade JK, Sanchez LC. Retrospective comparison of caffeine and doxapram for the treatment of hypercapnia in foals with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Vet Intern Med* 2008;22(2):401–05.

Glocker M. Die strafrechtliche Bedeutung von Doping: de lege lata und de lege ferenda. Europäische Hochschulschriften. Reihe II, Rechtswissenschaft, Bd. 4936. Frankfurt am Main: Peter Lang GmbH; 2009.

Goetz TE, Munsiff IJ, McKiernan BC. Pharmacokinetic disposition of an immediate-release aminophylline and a sustained-release theophylline formulation in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1989;12(4):369–77.

Goldberg SI, Niemierko A, Turchin A. Analysis of data errors in clinical research databases. *AMIA Annu Symp Proc* 2008:242–46.

Goseva Z, Gjorcev A, Kaeva BJ, Janeva EJ, Angelovska I. Analysis of Plasma Concentrations of Theophylline in Smoking and Nonsmoking Patients with Asthma. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3(4):672–75.

Greene EW, Woods WE, Tobin T. Pharmacology, pharmacokinetics, and behavioral effects of caffeine in horses. *Am J Vet Res* 1983;44(1):57–63.

- Greyhound Board of Great Britain (GBGB). Annual Report and Accounts 2015 (zitiert vom 18.04.2017)
<<http://www.gbgb.org.uk/uploads/GBGB%20Annual%20Report%202015.pdf>>.
- Griffin WJ, Lin GD. Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids. *Phytochemistry* 2000;53(6):623–37.
- Hagedorn HW, Zankl H, Grund C, Schulz R. Nachweis von Dopingsubstanzen in der Brieftaube. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1996;109(9):344–47.
- Hagedorn H-W, Schulz R. Detection of Diuretics in Horse Urine by GC/MS. *J Anal Toxicol* 1992;16(3):194–98.
- Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia* 2010;14(Suppl 1):29–37.
- Hamann M. Wichtige arzneimittelrechtliche Fakten für die Pferdepraxis. *pferde.spiegel* 2014;17(03):98–103.
- Hauptverband für Traberzucht e.V. (HVT). Satzung und Ordnungen des HVT 2013 (zitiert vom 06.05.2013).
- Hauptverband für Traberzucht e.V. (HVT). Trabrennordnung (zitiert vom 05.04.2017)
<https://www.hvtonline.de/staticpdf/HVT_Satzung_010516_2.pdf>.
- Haywood PE, Teale P, Moss MS. The excretion of theobromine in Thoroughbred racehorses after feeding compounded cubes containing cocoa husk -establishment of a threshold value in horse urine. *Equine Vet J* 1990;22(4):244–46.
- Heffron B, Taddei L, Benoit M, Negrusz A. Quantification of several acidic drugs in equine serum using LC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 2013;37(8):600–04.
- Hennig S. Kontaminiertes Futter in Sandra Auffarths Stall 2012 (zitiert vom 30.08.2015)
<<http://www.pferd-aktuell.de/fn/newsticker/kontaminiertes-futter-in-sandra-auffarths-stall>>.
- Hennig S. FN-Ordnungsverfahren (zitiert vom 30.08.2015) <<https://www.pferd-aktuell.de/fn/newsticker/fei---fn---dokr/fn-ordnungsverfahren>>.
- Hertzsch R, Emmerich IU, Lachenmeier DW, Sproll C, Monakhova YB, Aboling S, Bachmann U, Vervuert I. Alimentäre Aufnahme von Opioid-Alkaloiden durch Pferde. Gefahren durch mohnhaltige Futtermittel. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere* 2015;43(1):35–43.
- Higgins AJ. PL04 From ancient Greece to modern Athens: 3000 years of doping in competition horses. *J Vet Pharmacol Ther* 2006;29(s1):4–8.
- Ho ENM, Chan GHM, Wan TSM, Curl P, Riggs CM, Hurley MJ, Sykes D. Controlling the misuse of cobalt in horses. *Drug Test Anal* 2015a;7(1):21–30.
- Ho ENM, Kwok WH, Leung DKK, Riggs CM, Sidlow G, Stewart BD, Wong ASY, Wan TSM. Control of the misuse of testosterone in castrated horses based on an international threshold in plasma. *Drug Test Anal* 2015b;7(5):414–19.
- Hoffmann-La Roche AG und Urban & Fischer. Roche Lexikon Medizin Sonderausgabe. 5. Aufl. München: Urban Fischer Verlag - Nachschlagewerke; 2013.

- Hosztafi S. Recent advances in the chemistry of oripavine and its derivatives. *Adv Biosci Biotechnol* 2014;05(08):704–17.
- Ingvast-Larsson C, Kallings P, Persson S, Appelgren LE, Wiese B. Pharmacokinetics and cardio-respiratory effects of oral theophylline in exercised horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1989;12(2):189–99.
- Ingvast-Larsson C, Paalzow G, Paalzow L, Ottosson T, Lindholm A, Appelgren LE. Pharmacokinetic studies of theophylline in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1985;8(1):76–81.
- International Association of Athletics Federations (IAAF). A Piece of Anti-Doping History: IAAF Handbook 1927-1928. 2006 (zitiert vom 05.01.2014)
<<http://www.iaaf.org/news/news/a-piece-of-anti-doping-history-iaaf-handbook>>.
- International Federation of Horseracing Authorities (IFHA). Statutes 1993 (zitiert vom 23.12.2015)
<<http://horseracingintfed.com/default.asp?section=About%20IFHA&area=3>>.
- International Federation of Horseracing Authorities (IFHA). Recommendations for Control of Feed Contaminants and Environmental Substances 2014 (zitiert vom 22.12.2015)
<http://www.ifhaonline.org/resources/Feed_Contaminants_Environmental_Substances_Guidelines.pdf>.
- Jakabova S, Vincze L, Farkas A, Kilar F, Boros B, Felinger A. Determination of tropane alkaloids atropine and scopolamine by liquid chromatography-mass spectrometry in plant organs of *Datura* species. *J Chromatogr A* 2012;1232:295–301.
- Jirschitzka J, Schmidt GW, Reichelt M, Schneider B, Gershenzon J, D'Auria JC. Plant tropane alkaloid biosynthesis evolved independently in the Solanaceae and Erythroxylaceae. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(26):10304–09.
- John H, Binder T, Höchstetter H, Thiermann H. LC-ESI MS/MS quantification of atropine and six other antimuscarinic tropane alkaloids in plasma. *Anal Bioanal Chem* 2010;396(2):751–63.
- Jørgensen E, Pedersen AR. How to obtain those nasty standard errors from transformed data- and why they should not be used. 1998 (zitiert vom 18.10.2016)
<<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.47.9023&rep=rep1&type=pdf>>.
- Kaiser S. Untersuchung zur Pharmakokinetik der Methylxanthine Coffein und Theobromin hinsichtlich der Dopingrelevanz beim Pferd [Dissertation med.vet]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 2006.
- Kauerhof R, Nagel S, Zebisch M. Dopingfragen: Dokumentation des 2. Leipziger Sportrechtstages 2008. Schriftenreihe des Instituts für deutsches und internationales Sportrecht (IDIS), Bd. 2. Leipzig: Leipziger Univ.-Verl; 2010.
- Kietzmann M, Kluge K. Doping im Pferdesport. In: Brehm W, Gehlen H, Ohnesorge B, Wehrend A, Hrsg. *Handbuch Pferdepraxis*. 4. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2016. p. 1186–206.

Literaturverzeichnis

- Kietzmann M, Löscher W. Besonderheiten der Pharmakokinetik beim Jungtier. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1990;103(8):277–82.
- Klaus AM, Hapke HJ. Die Dopingproblematik im Pferdesport-Pharmakokinetik ausgewählter dopingrelevanter Antiphlogistika/Analgetika. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1994;101(8):331–38.
- Kluge K. Doping im Pferdesport: Bestimmungen und Dopingformen. *Prakt Tierarzt* 2008;89(10):845–49.
- Knight PK, Ray SP, Rose RJ. Effects of phlebotomy and autologous blood transfusion on oxygen transport in the racehorse. *Equine Vet J* 1999;31(S30):143–47.
- Knych HK, Steffey EP, McKemie DS. Preliminary pharmacokinetics of morphine and its major metabolites following intravenous administration of four doses to horses. *J Vet Pharmacol Ther* 2014;37(4):374–81.
- Koleva II, van Beek TA, Soffers, Ans E M F, Dusemund B, Rietjens, Ivonne M C M. Alkaloids in the human food chain--natural occurrence and possible adverse effects. *Mol Nutr Food Res* 2012;56(1):30–52.
- Kollias-Baker C, Sams R. Detection of morphine in blood and urine samples from horses administered poppy seeds and morphine sulfate orally. *J Anal Toxicol* 2002;26(2):81–86.
- Koppe S. Untersuchung zur Pharmakokinetik der Methylxanthine Theophyllin und Theobromin hinsichtlich der Dopingrelevanz beim Pferd [Dissertation med.vet]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 2007.
- Kowalczyk DF, Beech J, Littlejohn D. Pharmacokinetic disposition of theophylline in horses after intravenous administration. *Am J Vet Res* 1984;45(11):2272–75.
- Kretschmar JA, Baumann TW. Caffeine in Citrus flowers. *Phytochemistry* 1999;52(1):19–23.
- Lacey LF, Keene ON, Pritchard JF, Bye A. Common noncompartmental pharmacokinetic variables: are they normally or log-normally distributed? *J Biopharm Stat* 1997;7(1):171–78.
- Lakhani KH, Lambert M, Sluyter F, Devolz R, Maylin G, Higgins AJ. Estimation of the critical threshold value for presence of salicylic acid in the urine of thoroughbred horses. *Proceedings of the 15th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians*; 2004; Dubai, UAE. Newmarket: R & W Publications; 2004.
- L'Ami JJ, Vermunt LE, van Loon JPAM, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM. Sublingual administration of detomidine in horses: sedative effect, analgesia and detection time. *Vet J* 2013;196(2):253–59.
- Levens H. Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Arzneistoffes Metamizol hinsichtlich der Dopingrelevanz beim Pferd [Dissertation med.vet]. Hannover: Tiermedizinische Hochschule Hannover; 2005.
- Lieberman HR, Tharion WJ, Shukitt-Hale B, Speckman KL, Tulley R. Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy SEAL training. *Sea-Air-Land. Psychopharmacology (Berl.)* 2002;164(3):250–61.

- Lindegaard C, Frost AB, Thomsen MH, Larsen C, Hansen SH, Andersen PH. Pharmacokinetics of intra-articular morphine in horses with lipopolysaccharide-induced synovitis. *Vet Anaesth Analg* 2010a;37(2):186–95.
- Lindegaard C, Thomsen MH, Larsen S, Andersen PH. Analgesic efficacy of intra-articular morphine in experimentally induced radiocarpal synovitis in horses. *Vet Anaesth Analg* 2010b;37(2):171–85.
- Liscombe DK, MacLeod BP, Loukanina N, Nandi OI, Facchini PJ. Evidence for the monophyletic evolution of benzyloisoquinoline alkaloid biosynthesis in angiosperms. *Phytochemistry* 2005;66(11):1374–93.
- Loeffler B, Kluge K, Ungemach FR, Kietzmann M. Concentrations of caffeine, theophylline and theobromine in plasma and urine of dogs after administration of coffee, tea and chocolate and its relevance to doping in greyhounds. *Tierarztl Prax* 2002;28(2):79–85.
- Lombardi G, Lanteri P, Fiorella PL, Simonetto L, Impellizzeri FM, Bonifazi M, Banfi G, Locatelli M, Whittaker P. Comparison of the Hematological Profile of Elite Road Cyclists during the 2010 and 2012 GiroBio Ten-Day Stage Races and Relationships with Final Ranking. *PLoS ONE* 2013;8(4):e63092.
- Löscher W. Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem. In: Löscher W, Richter A, Potschka H, Hrsg. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 9. Aufl. Stuttgart: Enke; 2014. p. 59–84.
- Machnik M, Kaiser S, Koppe S, Kietzmann M, Schenk I, Due M, Thevis M, Schanzer W, Toutain P-L. Control of methylxanthines in the competition horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic studies on caffeine, theobromine and theophylline for the assessment of irrelevant concentrations. *Drug Test Anal* 2017;9(9):1372–84.
- MacNaught AD, Wilkinson A. *Compendium of chemical terminology*. 2. Aufl. Oxford: Blackwell Science; 1997.
- Marriott-Lloyd P. Understanding the International Convention against Doping in Sport 2010 (zitiert vom 14.02.2014)
<<http://unesdoc.unesco.org/images/0018/001884/188405e.pdf>>.
- Martin C. *Ophthalmic disease in veterinary medicine*. London: Manson Publishing; 2010.
- McGurrin MKJ, Physick-Sheard PW, Kenney DG. Transvenous electrical cardioversion of equine atrial fibrillation: patient factors and clinical results in 72 treatment episodes. *J Vet Intern Med* 2008;22(3):609–15.
- McKiernan BC, Koritz GD, Scott JS, Berney C, Robinson NE. Plasma theophylline concentration and lung function in ponies with recurrent obstructive lung disease. *Equine Vet J* 1990;22(3):194–97.
- Meißner CFW. Über ein neues Pflanzenalkali (Alkaloid). *Journal für Chemie und Physik* 1819(25):379–81.
- Miraldi E, Masti A, Ferri S, Barni Comparini I. Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. *Fitoterapia* 2001;72(6):644–48.

- Mithöfer A, Boland W. Plant Defense Against Herbivores: Chemical Aspects. *Annu Rev Plant Biol* 2012;63(1):431–50.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
- Moore JNP, Martin EA. Trial of reserpine in treatment of schizophrenia. *Br Med J* 1957;1(5009):8–14.
- Morariu A, Caulet RP. Morphine content variation in *Papaver somniferum* L. during phenological development. *Scientific Papers - Series A, Agronomy* 2011;54(1):40–43.
- Morgan CE, Gellhorn A. Detection of Drugs in Horse Saliva. *Anal Chem* 1947;19(10):806–08.
- Natarajan G, Botica M-L, Thomas R, Aranda JV. Therapeutic drug monitoring for caffeine in preterm neonates: An unnecessary exercise? *Pediatrics* 2007;119(5):936–40.
- Nationale Anti Doping Agentur Deutschland. Nationaler Anti-Doping-Code 2009. NADA-Dokumente, Vol 4. Aachen: Meyer & Meyer; 2010.
- Nationale Anti Doping Agentur Deutschland (NADA). Informativische Übersetzung Verbotliste 2014 (zitiert vom 30.09.2014)
<https://www.nada.de/fileadmin/user_upload/nada/Downloads/Listen/Verbotliste_2014_deutsch_gueltig_ab_1.9.2014.pdf>.
- Naudé TW, Gerber R, Smith RJ, Botha CJ. Datura contamination of hay as the suspected cause of an extensive outbreak of impaction colic in horses. *J S Afr Vet Assoc* 2005;76(2).
- Ohtake I, Murata M, Nagata S, Tsuji T, Kuwajima M. Caffeine in Feed and Feed Additives: Studies Conducted in Consideration of a Caffeine Threshold. Proceedings of the 9th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians; 1992; New Orleans, USA. Baton Rouge: The Conference and the Dept. of Veterinary Physiology; 1992.
- Ottillie H. 10 Jahre VETIDATA: Von der Idee bis zum heutigen Angebot des Informationsdienstes. *Tierarztl Umsch* 2011;66(9):371–75.
- Palmer D, Rademaker K, Martin I, Hessell J, Howitt R. Identification of gonadotropin-releasing hormone metabolites in greyhound urine. *Drug Test Anal* 2017;9(10):1499–505.
- Paterson S, Lintzeris N, Mitchell TB, Cordero R, Nestor L, Strang J. Validation of techniques to detect illicit heroin use in patients prescribed pharmaceutical heroin for the management of opioid dependence. *Addiction* 2005;100(12):1832–39.
- Peck K, Mealey KL, Matthews NS, Taylor TS. Comparative pharmacokinetics of caffeine and three metabolites in clinically normal horses and donkeys. *Am J Vet Res* 1997;58(8):881–84.
- Perez Y, Puigdemont A, Cristofol C, Mora F de, Arboix M. Comparison of theophylline pharmacokinetics in yearling and 4-year-old horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1994;17(6):473–76.

- Pokrywka A, Gorczyca D, Jarek A, Kwiatkowska D. In memory of Alfons Bukowski on the centenary of anti-doping research. *Drug Test Anal* 2010;2(11-12):538–41.
- Popot MA, Menaut L, Boyer S, Bonnaire Y, Toutain PL. Spurious urine excretion drug profile in the horse due to bedding contamination and drug recycling: The case of meclofenamic acid. *J Vet Pharmacol Ther* 2007;30(2):179–84.
- Queiroz-Neto A, Zamur G, Carregaro AB, Mataqueiro MI, Salvadori MC, Azevedo CP, Harkins JD, Tobin T. Effects of caffeine on locomotor activity of horses: determination of the no-effect threshold. *J Appl Toxicol* 2001;21(3):229–34.
- Respondek F, Lallemand A, Julliand V, Bonnaire Y. Urinary excretion of dietary contaminants in horses. *Equine Vet J* 2006;38(S36):664–67.
- Rétey JV, Adam M, Khatami R, Luhmann UFO, Jung HH, Berger W, Landolt H-P. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(5):692–98.
- Richter A, Emmerich IU, Kluge K, Ungemach FR. Therapienotstand und Therapielücken bei der arzneilichen Versorgung von Tieren und Sonderregelungen für Pferde. In: Löscher W, Richter A, Potschka H, Hrsg. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 9. Aufl. Stuttgart: Enke; 2014. p. 698–706.
- Richter A, Löscher W. Homöopathika. In: Löscher W, Richter A, Potschka H, Hrsg. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 9. Aufl. Stuttgart: Enke; 2014. p. 494–525.
- Roncada P, Tomasi L, Montesissa C, Grossi G, Stracciari GL, Anfossi P. Absorption and dosage of theophylline in the horse after single and repeated administration of a microencapsulated preparation. *Equine Vet J* 1995;27(1):13–18.
- Rosen DM. *Dope: A history of performance enhancement in sports from the nineteenth century to today*. Westport: Praeger; 2008.
- Rumpler MJ, Sams RA, Colahan P. Validation of a Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Quantification of Glycopyrrolate in Horse Plasma. *J Anal Toxicol* 2011;35(9):656–64.
- Sächsische Landestierärztekammer. Berufsordnung der Sächsischen Landestierärztekammer (zitiert vom 11.04.2017) <<http://www.tieraerztekammer-sachsen.de/?p=Con&s1=Rechtsgrundlagen&s2=Berufsordnung>>.
- Salvadori MC, Rieser EM, Neto LMR, Nascimento ES. Determination of xanthines by high-performance liquid chromatography and thin-layer chromatography in horse urine after ingestion of guaraná powder. *Analyst* 1994;119(12):2701–03.
- Sanchez LC, Robertson SA. Pain control in horses: what do we really know? *Equine Vet J* 2014;46(4):517–23.
- Sandmeyer LS, Bauer BS, Grahn BH. Diagnostic ophthalmology. Anterior uveitis of the right eye. *Can Vet J* 2013;54(9):897–98.
- Savage KA, Colahan PT, Tebbett IR, Rice BL, Freshwater LL, Jackson CA. Effects of caffeine on exercise performance of physically fit Thoroughbreds. *Am J Vet Res* 2005;66(4):569–73.

- Schiffter HA. Pharmakokinetik: Modelle und Berechnungen. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2009.
- Schimpl FC, Kiyota E, Mayer JLS, Gonçalves JFdC, da Silva JF, Mazzafera P. Molecular and biochemical characterization of caffeine synthase and purine alkaloid concentration in guarana fruit. *Phytochemistry* 2014;105:25–36.
- Schumacher J, Spano JS, Wilson RC, DeGraves FJ, Duran SH, Ruffin DC. Caffeine clearance in the horse. *Vet Res Commun* 1994;18(5):367–72.
- Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 1965;52(3-4):591–611.
- Short CR, Horner MW, Blay PK, Moss MS, Edington N, Clarke CR. The lack of effect of inoculation with equine influenza vaccine on theophylline pharmacokinetics in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1986;9(4):426–32.
- Simeoni E. Pferdehöhle in der Wüste (zitiert vom 04.04.2017)
<<http://www.faz.net/aktuell/sport/mehr-sport/vereinigte-arabische-emirate-pferdehoeelle-in-der-wueste-14063102.html>>.
- Soni P, Siddiqui AA, Dwivedi J, Soni V. Pharmacological properties of *Datura stramonium* L. as a potential medicinal tree: An overview. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012;2(12):1002–08.
- Stevenson AJ, Weber MP, Todi F, Mendonca M, Fenwick JD, Kwong RE, Young L, Leavitt R, Nespolo TR, Beaumiere TP, Timmings S, Kacew S. The influence of furosemide on plasma elimination and urinary excretion of drugs in standardbred horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1990;13(1):93–104.
- Suzuki T, Ashihara H, Waller GR. Purine and purine alkaloid metabolism in *Camellia* and *Coffea* plants. *Phytochemistry* 1992;31(8):2575–84.
- Tabbert N. Nachweis- und Karenzzeiten sowie In-vitro-Untersuchung zur Wirkung Nicht-steroidaler Antiphlogistika beim Pferd [Dissertation med.vet]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 2015.
- Teuscher E, Lindequist U. Biogene Gifte: Biologie - Chemie - Pharmakologie: mit 178 Abbildungen und 57 Tabellen. Berlin: Akad.-Verl.; 1988.
- Thomasy SM, Mama KR, Whitley K, Steffey EP, Stanley SD. Influence of general anaesthesia on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl and its primary metabolite in horses. *Equine Vet J* 2007;39(1):54–58.
- Tobin T, Dirikolu L, Brewer K, Hughes CG. A clinician's guide to factors affecting withdrawal times for equine therapeutic medications. *Vet J* 2013;198(2):313–21.
- Tobin T, Harkins JD, Sams RA. Testing for therapeutic medications: analytical/pharmacological relationships and limitations' on the sensitivity of testing for certain agents. *J Vet Pharmacol Ther* 1999;22(3):220–33.
- Todi F, Mendonca M, Ryan M, Herskovits P. The confirmation and control of metabolic caffeine in standardbred horses after administration of theophylline. *J Vet Pharmacol Ther* 1999;22(5):333–42.

- Toutain PL. How to extrapolate a withdrawal time from an EHSLC published detection time: a Monte Carlo simulation appraisal. *Equine Vet J* 2010a;42(3):248–54.
- Toutain PL, Lassourd V. Pharmacokinetic/pharmacodynamic approach to assess irrelevant plasma or urine drug concentrations in postcompetition samples for drug control in the horse. *Equine Vet J* 2002;34(3):242–49.
- Toutain P-L. Veterinary medicines and competition animals: the question of medication versus doping control. *Handb Exp Pharmacol* 2010b(199):315–39.
- Ungemach FR. Dopingkontrolle bei Rennpferden. *Tierarztl Prax* 1985;13(1):35–53.
- Ungemach FR, Nürnberger MC. Doping im Pferdesport. In: Dietz O, Huskamp B, Hrsg. *Handbuch Pferdepraxis*. 2. Aufl. Stuttgart: Enke; 1999. p. 135–69.
- Union Europeenne du Trot (UET). International Agreement on Trotting Races 2014 (zitiert vom 23.12.2015) <http://www.uet-trot.eu/images/pdf-uet/en/publications/international_agreement_on_trotting_races.pdf>.
- United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). International Convention against Doping in Sport 2005 (zitiert vom 03.01.2014) <http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31037&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html>.
- Valverde A, Gunkel CI. Pain management in horses and farm animals. *J Veter Emer Crit* 2005;15(4):295–307.
- Vatlach S, Arand J, Engel C, Poets CF. Safety profile comparison between extemporaneous and a licensed preparation of caffeine citrate in preterm infants with apnea of prematurity. *Neonatology* 2014;105(2):108–11.
- Veterinärmedizinischer Informationsdienst für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht (VETIDATA). VETIDATA 2016 (zitiert vom 21.10.2016) <www.vetidata.de>.
- Vickroy TW, Chang S-K, Chou C-C. Caffeine-induced hyperactivity in the horse: Comparisons of drug and metabolite concentrations in blood and cerebrospinal fluid. *J Vet Pharmacol Ther* 2008;31(2):156–66.
- Wang Z, Acock MC, Liu Q, Acock B. Growth, opium gum yield and photo-period response of five opium poppy accessions. *HortScience* 1999;34(6):1060–63.
- Webbon PM. Prohibited Practices in Equine Sport – How to Root out Malpractice. *Vet J* 2002;164(2):83–84.
- Wells DJ. Gene doping: the hype and the reality. *Br. J. Pharmacol.* 2008;154(3):623–31.
- Westermann CM, Laan TT, van Nieuwstadt RA, Bull S, Fink-Gremmels J. Effects of antitussive agents administered before bronchoalveolar lavage in horses. *Am J Vet Res* 2005;66(8):1420–24.
- Wieder ME, Paine SW, Hincks PR, Pearce CM, Scarth J, Hillyer L. Detection and pharmacokinetics of salbutamol in thoroughbred racehorses following inhaled administration. *J Vet Pharmacol Ther* 2015;38(1):41–47.

Literaturverzeichnis

- Wilkins RW. Clinical usage of Rauwolfia alkaloids, including reserpine (serpasil). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1954;59(1):36–44.
- Williams MM, Spiess BM, Pascoe PJ, O'Grady M. Systemic effects of topical and subconjunctival ophthalmic atropine in the horse. *Vet Ophthalmol* 2000;3(2-3):193–99.
- Wong JKY, Wan TSM. Doping control analyses in horseracing: a clinician's guide. *Vet J* 2014;200(1):8–16.
- World Anti-Doping Agency (WADA). Welt-Anti-Doping-Code 2015 (zitiert vom 23.02.2014) <<https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2015-wadc-final-de.pdf>>.
- Ylä-Herttua S. Endgame: Glybera Finally Recommended for Approval as the First Gene Therapy Drug in the European Union. *Mol Ther* 2012;20(10):1831–32.
- Ziegler J, Voigtländer S, Schmidt J, Kramell R, Miersch O, Ammer C, Gesell A, Kutchan TM. Comparative transcript and alkaloid profiling in Papaver species identifies a short chain dehydrogenase/reductase involved in morphine biosynthesis. *Plant J* 2006;48(2):177–92.

9 Anhang

Tabelle 1A: Neu in VETIDATA aufgenommene Glossar-Begriffe

Begriff	Text
<i>Nachweiszeit</i>	<p>Die Nachweiszeit gibt an, wie lange ein Arzneimittel nach der letzten Applikation im Urin oder Plasma eines Tieres nachgewiesen werden kann.</p> <p>Die Angabe einer Nachweiszeit basiert i.d.R. auf einem Tierversuch, in welchem einer kleinen Gruppe von zumeist 6-8 Pferden eine definierte Dosis eines bestimmten Arzneimittels über einen spezifischen Applikationsweg verabreicht wird. Nach der Verabreichung des Arzneimittels wird die Konzentration des Arzneistoffes bzw. seiner Metaboliten wiederholt gemessen. Der Zeitpunkt, zu welchem diese Konzentrationen bei allen Pferden einen vorher festgelegten Grenzwert unterschritten haben, wird als Nachweiszeit bezeichnet. Die Nachweiszeit kann anschließend als Grundlage zur Empfehlung einer Karenzzeit genutzt werden. Die Nachweiszeit selbst sollte aufgrund zu geringer statistischer Sicherheit nicht als Karenzzeit empfohlen werden.</p>
<i>Karenzzeit</i>	<p>Die Karenzzeit bezeichnet den Zeitraum, welcher nach der letzten Anwendung des jeweiligen Arzneimittels vor dem ersten Start des Pferdes auf einem Wettkampf vergehen sollte, um einen positiven Dopingbefund zu vermeiden.</p> <p>Die Karenzzeit beträgt i.d.R. ein Vielfaches der Nachweiszeit. Obwohl die offiziell von den Pferdesportverbänden angegebenen Karenzzeiten i.d.R. für die meisten Pferde ausreichend sind, bieten sie aufgrund der biologisch bedingten Variabilität bei der Ausscheidung von Arzneimitteln keine absolute Sicherheit. Die konkrete Empfehlung einer Karenzzeit an den Tierhalter sollte daher unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter des Einzelfalls erfolgen.</p>
<i>Grenzwert (Doping)</i>	<p>Ein Grenzwert gibt an, bis zu welcher maximalen Konzentration der jeweilige Stoff bzw. seine Metaboliten im Plasma oder Urin eines Sportpferdes vorhanden sein darf. Eine Überschreitung dieser Konzentration ist ein Verstoß gegen die Anti-Doping-Regularien des jeweiligen Pferdesportverbandes.</p>

Anti-Doping-Informationen

Informationen zum regelkonformen Arzneimitteleinsatz bei Sportpferden

Der Einsatz von Arzneimitteln bei Sportpferden unterliegt verbandsspezifischen Regeln. Diese Regeln sollen einen fairen sportlichen Wettkampf sicherstellen und das Wohl der Tiere schützen. Nachfolgend finden Sie Informationen, die Ihnen bei der regelkonformen Therapie von Sportpferden helfen sollen. Die auf dieser Website enthaltenen Informationen enthalten Regularien zu bei Pferden einsetzbaren Wirkstoffen nach den Statuten der Deutschen Reiterlichen Vereinigung e.V. (FN) und der Internationalen Reiterlichen Vereinigung (FEI). Informationen zu den Rennsportverbänden des Direktoriums für Vollblutzucht und Rennen (DVR) und des Hauptverbandes für Traberzucht (HVT) sind aktuell nicht Teil der Webseite. Bitte beachten Sie, dass für Pferde, die an olympischen und paraolympischen Spielen teilnehmen oder zum Bundeskader der olympischen und paralympischen Disziplinen gehören, weitergehende Regularien existieren, die nicht vollständig auf dieser Webseite abgebildet werden.

Zu beachtende Regelwerke zum Einsatz von Arzneimitteln bei Sportpferden

Regeln der FN

Geltungsbereich:

Die Regelungen der FN finden Anwendung auf den in § 1 der Leistungs-Prüfungs-Ordnung (LPO) definierten Geltungsbereich. Ob es sich bei einer konkreten Veranstaltung um einen Wettkampf innerhalb des Regelwerks der FN handelt, erfahren Sie beim Veranstalter. Weiterführende Hinweise sind auf der [Webseite der FN](#) zu finden.

Regelwerke:

Die Regelungen zum Einsatz von Arzneimitteln bei Sportpferden und zur Bekämpfung von Doping im Pferdesport finden sich in folgenden Regelwerken

- Leistungs-Prüfungs-Ordnung (LPO)
- Anti-Doping und Medikamentenkontrollregeln für den Pferdesport(ADMR)
- Listen im Anhang 1, 2 und 3 der Anti-Doping und Medikamentenkontrollregeln für den Pferdesport(ADMR)

Hinweis auf spezifische Regeln:

Genereller Hinweis: Die FN empfiehlt für alle Turnierpferde das Führen eines Behandlungsbuchs, in welchem alle Arzneimittelanwendungen dokumentiert werden. Für Kaderpferde ist das Führen eines Behandlungsbuchs verpflichtend.

Regeln der FEI

Geltungsbereich:

Die Regelungen der FEI gelten für den in den Artikeln 102 bis 104 der General Regulations definierten Anwendungsbereich. Ob es sich bei einer konkreten Veranstaltung um einen Wettkampf innerhalb des Regelwerks der FEI handelt, erfahren Sie beim Veranstalter.

Regelwerke:

Die Regeln für den Einsatz von Arzneimitteln beim Sportpferd und zur Bekämpfung von Doping im Pferdesport finden sich in folgenden Regelwerken:

- Equine Anti-Doping and Controlled Medication Regulations (EADCMRs)
- Equine Prohibited Substance List
- Veterinary Regulations
- Threshold Substance List
- List of Detection Times (FEI)

Hinweise zu spezifische Regeln der FEI

- Generelle Vorschrift: Die FEI schreibt vor, dass für alle Sportpferde ein Medikationsbuch zu führen ist, in welchem alle Arzneimittelanwendungen am jeweiligen Pferd dokumentiert werden (Artikel 1066 der Veterinary Rules).
- Die Anwendung von Arzneimitteln während eines Wettkampfes oder unmittelbar davor bedarf generell der Genehmigung. Dazu ist i.d.R. ein sogenanntes Veterinary Form auszufüllen. Dies gilt auch für Substanzen mit dem Status legal. Hierbei sind insbesondere die Artikel 1046 bis 1054 der Veterinary Regulations zu beachten. Folgende Beispiele für die Verwendung von Veterinary Forms sollen hier genannt werden:
 - Veterinary Form 1: Auszufüllen bei jeder Behandlung mit Substanzen der kontrollierten Medikation
 - Veterinary Form 2: Auszufüllen bei der Anwendung von Altrenogest bei Stuten mit östrusbedingten Verhaltensstörungen und der Anwendung von Cyclosporin am Auge
 - Veterinary Form 3: Auszufüllen bei Einsatz jeder Substanz, die nicht in der Equine Prohibited Substance List genannt ist
 - Veterinary Form 4: Auszufüllen bei der Anwendung von sogenannten Self-Declaration-Substances. Diese sind z.B. injizierbare Vitamine und Homöopathika, Aminosäuren und Substanzen zur Gelenkunterstützung wie Hyaluronsäure und Aminoglykane.
- Homöopathika und pflanzliche Arzneimittel können Substanzen enthalten, deren Nachweis beim Sportpferd einen Verstoß gegen die Anti-Doping-Regeln darstellt. Die FEI rät daher vom Einsatz dieser Produkte beim Sportpferd ab.
- Bestimmte Applikationswege unterliegen unabhängig von den verabreichten Substanzen spezifischen Regeln. Dies gilt z.B. für:
 - Intraartikuläre Applikationen. Diese sind während des Wettkampfs generell verboten
 - Infusionen und Verabreichung von Rehydrationslösungen mittels Nasen-Schlund-Sonde: Diese dürfen nur nach Ausfüllen eines Veterinary Forms Nr. 3 eingesetzt werden. Sie dürfen nicht innerhalb von 12 h vor dem Geländeabschnitt einer Vielseitigkeitsprüfung verabreicht werden. Bei Distanzzeitwettbewerben dürfen Sie nicht innerhalb von 12 h vor dem Beginn des Wettkampfes und nicht zwischen den Wettkampfphasen eingesetzt werden.
- Bis auf wenige Ausnahmen dürfen Arzneimittel während eines Wettkampfes nur in den speziell dafür vorgesehenen Behandlungsboxen durch den FEI-Tierarzt angewendet werden

Regeln der EHSLC

Geltungsbereich:

Das EHSLC (European Horserace Scientific Liaison-Committee) ist ein Zusammenschluss der europäischen Pferderennsportverbände und unterstützt die Harmonisierung der Anti-Doping-Bestimmungen auf europäischer Ebene. Das EHSLC führt selbst keine Wettkämpfe durch. Es veröffentlicht lediglich Daten zu den Nachweiszeiten für bestimmte Arzneimittel, die beim Rennpferd Verwendung finden. Die aktuelle Liste mit allen vom EHSLC veröffentlichten Nachweiszeiten finden sich [hier](#). Für Rennpferde gelten jeweils die Bestimmungen des veranstaltenden Pferdesportverbandes.

Regelwerke:

- Entfällt -

Anti-Doping-Informationen auf VETIDATA

Informationen zu Präparaten

Bei Präparaten, die für die Tierart Pferd zugelassen sind, erscheint in der Detailansicht des Präparats ein Abschnitt "Anti-Doping-Information". In diesem Abschnitt finden Sie folgende Angaben zu der Einstufung der in diesem Präparat enthaltenen Wirkstoffe nach den Regeln der FN und der FEI in Tabellenform.

Verband	Spalte	Inhalte
FN	Status	Gibt an, welchen Status ein Wirkstoff für den Einsatz beim Sportpferd hat. Dabei sind folgende Optionen möglich: <ul style="list-style-type: none"> • ADMR-konform • Verbotenen Dopingsubstanz nach Anhang I ADMR • Verbotene Substanz nach Anhang II ADMR – unerlaubte Medikation • Verbotenen Dopingsubstanz nach Anhang I und III ADMR • Unklar: Dieser Wirkstoff konnte von uns nicht klassifiziert werden. Bitte wenden Sie sich bei Fragen direkt an die FN.
	Hinweis	Enthält Hinweise zum Status des Wirkstoffs, die unbedingt zu beachten sind.
	Grenzwert Urin	Maximal erlaubte Konzentration des Stoffes im Urin des Pferdes. Eine Überschreitung stellt einen Verstoß gegen die Regularien dar.
	Grenzwert Plasma	Maximal erlaubte Konzentration des Stoffes im Plasma des Pferdes. Eine Überschreitung stellt einen Verstoß gegen die Regularien dar.
	Karenzzeit	Gibt die von der FN empfohlene Karenzzeit für den Wirkstoff an. Bitte beachten Sie die Informationen zu Karenzzeiten
FEI	Status	Gibt an, welchen Status ein Wirkstoff für den Einsatz beim Sportpferd hat. Dabei sind folgende Optionen möglich: <ul style="list-style-type: none"> • Nicht gelistet: Wirkstoffe mit diesem Status sind in der Verbotsliste der FEI nicht genannt. Der Einsatz dieser Stoffe ist generell erlaubt. Besitzt der Stoff jedoch den gleichen biologischen oder pharmakologischen Effekt wie eine reglementierte Substanz, gilt die für diese anzuwendende Regulierung. Der Einsatz einer nicht gelisteten Substanz kann daher ggf. auch verboten sein. • Verbotene Substanz – kontrollierte Medikation: Wirkstoffe mit diesem Status dürfen im Wettkampf nicht nachweisbar sein. Eine Anwendung im Training ist erlaubt. • Verbotene Substanz: Wirkstoffe mit diesem Status dürfen bei Sportpferden nicht eingesetzt werden.
	Hinweis	Enthält Hinweise zum Status des Wirkstoffs die unbedingt zu beachten sind.
	Grenzwert Urin	Maximal erlaubte Konzentration des Stoffes im Urin des Pferdes. Eine Überschreitung stellt einen Verstoß gegen die Regularien dar.
	Grenzwert Plasma	Maximal erlaubte Konzentration des Stoffes im Plasma des Pferdes. Eine Überschreitung stellt einen Verstoß gegen die Regularien dar.
	Nachweiszeit	Gibt die von der FEI angegebene Nachweiszeit für den Wirkstoff an. Bitte beachten Sie die Informationen zur Interpretation von Nachweiszeiten

Bei Kombinationspräparaten (Präparaten mit mehreren Wirkstoffen) wird für jeden der darin enthaltenen Wirkstoffe eine eigene Tabelle mit den oben erläuterten Informationen dargestellt. Besitzen diese Wirkstoffe einen unterschiedlichen Status, muss jeweils der strengste Status beachtet werden. Bei unterschiedlichen Nachweis- bzw. Karenzzeiten ist die längste angegebene Zeit zu beachten.

Bei homöopathischen Arzneimitteln und bei Infusionslösungen erhalten Sie einen Hinweis auf die dafür geltenden Sonderregeln, die sie [hier](#) finden.

Informationen zu Wirkstoffen

Für bestimmte Wirkstoffe sind Anti-Doping-Informationen der Pferdesportverbände FEI und FN in VETIDATA hinterlegt. Bei der Detailansicht eines solchen Wirkstoffes erscheint eine Tabelle, welche wie die oben beschriebene Tabelle zu den Anti-Doping-Informationen einzelner Präparate aufgebaut ist. Zusätzlich können an dieser Stelle ggf. vorhandene Informationen zu den Nachweiszeiten für vom EHSLC getestete Präparate gefunden werden. Diese Daten dienen lediglich zur Information des behandelnden Tierarztes. Sie stellen selbst keine direkten Empfehlungen für die Festlegung von Karenzzeiten dar. Hinweise zum Vorgehen bei der Festlegung von Karenzzeiten auf Basis der vom EHSLC veröffentlichten Daten finden sich z.B. [hier](#).

Hinweise für besondere Präparategruppen

Regeln für Homöopathika und Phytotherapeutika:

Regeln der FEI:

- Homöopathika und pflanzliche Arzneimittel können Substanzen enthalten, deren Nachweis beim Sportpferd einen Verstoß gegen die Anti-Doping-Regeln darstellt. Die FEI rät daher vom Einsatz dieser Produkte beim Sportpferd ab.
- Injizierbare Homöopathika dürfen während des Wettkampfes nur mit einem ausgefüllten und genehmigten Veterinary Form 4 angewendet werden.

Regeln der FN:

- Homöopathika in einer Dilution kleiner oder gleich D6 und Phytotherapeutika sind als unerlaubte Medikation verboten. Für diese Substanzen gilt eine generelle Karenzzeit von 2 Tagen. Einzelne Inhaltsstoffe können jedoch auch eine längere Karenzzeit besitzen
- Homöopathika in einer Dilution größer oder gleich D7 sind regelkonform und dürfen angewendet werden

Regeln für Infusionen:

Regeln der FEI:

- Infusionen dürfen während des Wettkampfes nur in Verbindung mit einem ausgefüllten Veterinary Form 3 angewendet werden.
- Bei Vielseitigkeitswettbewerben dürfen Infusionen und Flüssigkeitsverabreichungen über Nasen-Schlund-Sonden nicht innerhalb von 12 h vor dem Geländeritt durchgeführt werden.
- Bei Distanzwettbewerben dürfen Infusionen und Flüssigkeitsverabreichungen über Nasen-Schlund-Sonden nicht innerhalb von 12 h vor Beginn des Wettkampfes durchgeführt werden. Ebenso ist eine Verabreichung zwischen den Wettkampfphasen verboten.

Regeln der FN:

- Intravenöse Infusionen außerhalb von Klinikaufenthalten oder klinischen Untersuchungen gelten als verbotene Methoden nach Anhang 1 der ADMR.
- Für infundierte Elektrolytlösungen gilt eine generelle Karenzzeit von 2 Tagen.

Haftungsausschluss

Die Informationen zum regelkonformen Arzneimitteleinsatz bei Pferden wurden mit größtmöglicher Sorgfalt und nach bestem Wissen und Gewissen erstellt. Wir übernehmen jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Vollständigkeit und Richtigkeit der bereitgestellten Angaben und Inhalte. Rechtsverbindlich sind ausschließlich die aktuell gültigen Regelwerke der jeweiligen Pferdesportverbände.

Abbildung 1A: Übersichtsseite Anti-Doping-Informationsmodul

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Angelika Richter herzlich für die Überlassung des interessanten Themas dieser Arbeit und für die exzellente wissenschaftliche Betreuung bei der Erarbeitung der Dissertation. Insbesondere möchte ich mich für die stets ohne Verzögerung ermöglichten Besprechungen des Dissertationsfortschritts und die zügige Durchsicht der Zwischenergebnisse bedanken. Darüber hinaus bin ich Frau Prof. Dr. Angelika Richter sehr dankbar für die hervorragende Unterstützung bei der wissenschaftlichen Präsentation von Teilergebnissen der Arbeit im Rahmen von wissenschaftlichen Vorträgen und Publikationen.

Ich danke Frau Dr. Ilka Emmerich für die freigiebige Weitergabe ihres umfangreichen Wissens zu arzneimittelrechtlichen und pharmakologischen Fragestellungen und die stets erkenntnisreichen Diskussionen über spezifische Aspekte dieser Themenbereiche.

Ich danke Herrn Dr. Henry Otilie für die Unterstützung und Beratung bei der Planung und Umsetzung der informationstechnischen Elemente dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. Christoph Bode für die hilfreichen Hinweise zu den beim Verfassen der Arbeit zu beachtenden formalen Vorschriften und Bestimmungen.

Ich danke Herrn Dr. Michael Düe und Frau Dr. Henrike Lagershausen von der Deutschen Reiterlichen Vereinigung e.V. (FN) für die Unterstützung der Aufnahme eines Anti-Doping-Informationsmoduls in VETIDATA und die Beratung bei der Umsetzung dieses Projekts.

Ich danke Frau Dr. Nicole Tabbert für die Hinweise und Anregungen bei der Durchführung der Literaturanalyse.

Ich danke meiner Familie für die Unterstützung in allen Lebensbereichen, ohne die das Verfassen dieser Arbeit kaum möglich gewesen wäre.