

Gefährden Tierarzneimittel unsere Umwelt?

Öko-Pharmakovigilanz

von Katrin Kirsch

Am 4. und 5. Dezember 2013 fand in Berlin ein internationaler Workshop zum Thema Risikobewertung und Risikomanagement von Umweltproblemen durch Tierarzneimittel statt. Organisiert wurde dieser Workshop vom Umweltbundesamt (UBA), unterstützt durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). In drei Gruppen wurde rund um das Thema diskutiert; die Ergebnisse werden hier zusammenfassend dargestellt.

Pharmakologisch wirksame Stoffe werden seit 2005 bei ihrer Zulassung auf ihren Einfluss auf die Umwelt hin untersucht und bewertet. Die Öko-Pharmakovigilanz beschäftigt sich mit diesen Einflüssen und deren Überwachung nach der Zulassung. Umweltrelevante Pro-

bleme bei der Anwendung zugelassener Tierarzneimittel sollen über das Pharmakovigilanz-System gemeldet und erfasst werden, denn das Meldeformular, mit dem unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet werden können, beinhaltet auch die Rubrik „Umweltproblem melden“. Diese Funktion wird jedoch aus vielerlei Gründen nicht ausreichend genutzt. Im Workshop wurden in drei thematisch unterteilten Gruppen Gründe für diese Diskrepanz diskutiert und Lösungsansätze formuliert.

Bekannte Öko-Pharmakovigilanz-Fälle

In Deutschland und Europa wurden bisher über das Spontanmeldesystem nur sehr wenige Öko-Pharmakovigilanz-Fälle bekannt. Ein Fall aus Deutschland aus dem Jahr 2005 berichtet von der Anwendung eines Antiparasitikums (Phoxim®) als Tauchbad bei Schafen, welches in einem alten Fischteich (5000 Liter) zubereitet wurde. Dieser Teich war jedoch nicht ausreichend abgedichtet, sodass eine unbekannte Menge des Tierarzneimittels über ein Rinnsal in einen nahe gelegenen Bach gelangte. An der Einmündungsstelle wurde eine unbekannte Anzahl an toten Fischen entdeckt (Flussneunaugen, Aale und Forellen). Daraufhin verbot die zuständige Überwachungsbehörde für die

nachfolgenden sechs Wochen den Verzehr von Fischen aus diesem Bach.

Ein als ökotoxikologisch eingestuftes Fall aus Frankreich berichtet von Geiern, die Anteile eines mit Pentobarbital euthanasierten Pferdes aufgenommen hatten. Sie zeigten kurz darauf Tremor, Exzitation, Somnolenz und Lethargie. Ein Geier verendete.

Ein weiteres Umweltproblem mit massiven Ausmaßen ist aus Indien und Pakistan bekannt. Hier kam es in den vergangenen 10 Jahren zum Sterben von zahlreichen Geiern, die mit dem Wirkstoff Diclofenac behandelte, verstorbene Rinder verzehrten. In diesen Gebieten werden Rinderkadaver für gewöhnlich nicht beseitigt, sodass verstorbene Rinder für Geier eine gute Nahrungsquelle bieten. Forschern gelang es anhand von Gewebeproben verendeter Geier, den Zusammenhang mit der Aufnahme von Diclofenac aus den Kadavern herzustellen. Die Proben bewiesen den toxischen Einfluss der Substanz auf das Nierengewebe der Geier. Daraufhin wurde die Anwendung Diclofenac-haltiger Präparate in der Veterinärmedizin bei Rindern verboten.

Da der Wirkstoff Diclofenac preiswerter ist als unschädlichere Alternativen (z. B. Meloxicam), wird die Substanz trotz Verbot weiterhin teilwei-

Foto

Abb. 1: Pharmakologisch wirksame Stoffe können z. B. nach Anwendung in einer Herde in die Umwelt gelangen.

Foto: womue – fotolia.com

Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nur zum Teil erfassen.

UAW werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAW zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich.

Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAW kommen kann.

se angewendet. Mehrere Geierarten sind mittlerweile vom Aussterben bedroht. Der Bestand einiger Spezies ist im letzten Jahrzehnt um ca. 97 Prozent zurückgegangen und es wird eine neue Aufzucht von Geiern in Indien versucht.

Klassifizierung als Umweltproblem schwierig

Anhand der hier beschriebenen Fälle zeigen sich die Vielfältigkeit und die damit verbundenen Schwierigkeiten, um ein Geschehen als Umweltproblem zu klassifizieren. Bei den betroffenen Geiern aus Frankreich handelte es sich um einen direkten Zusammenhang, der zeitnah beobachtet werden konnte. Beim Geiersterben in Indien/Pakistan konnte zunächst nur ein massiver Rückgang der Population festgestellt werden. Die tatsächliche Ursache wurde erst nach aufwendigen Untersuchungen Jahre später gefunden.

Oft ist es für den behandelnden Tierarzt oder den Tierbesitzer/Landwirt schwer, bestimmte Zusammenhänge zu erkennen. Außerdem müssen potenzielle Umwelteinflüsse von Tierarzneimitteln nicht zwingend in Verbindung mit deren Administration beim Tier oder in Aquakulturen stehen. Auch im Rahmen des Produktionsprozesses sowie bei der Entsorgung benutzter Verpackungen oder unbenutzter Medikamentenreste können Tierarzneimittel Einfluss auf die Umwelt nehmen.

Beim therapeutischen Einsatz sollte insbesondere in Bereichen, in denen ganze Herden behandelt werden, aufmerksam auf Veränderungen in der Umwelt geachtet werden. Dies müssen nicht immer Auffälligkeiten an Tieren sein. Im Workshop wurden auch Untersuchungen vorgestellt, die sich mit den Einflüssen von Tierarzneimitteln auf Pflanzen und Gewässer beschäftigen. Teilweise konnten regelrechte

Kreisläufe nachgewiesen werden. So gelangen Tierarzneimittel durch das Austragen von Mist oder Gülle oder auch direkt durch auf Weiden stehende behandelte Tiere in die Böden, von denen sie in nahe gelegene Gewässer und in die auf der Weide wachsenden Pflanzen gelangen. Von dort werden sie dann von den Tieren wieder aufgenommen (**Abb. 1**).

Oftmals verändern sich diese Stoffe in der Umwelt, sodass die gefundenen Metaboliten nur schwer spezifischen Stoffquellen zugeordnet werden können. Ein Ansatzpunkt zur Identifizierung solcher Stoffe und ihrer Metaboliten war die Idee des **Einsatzes von Biomarkern**. Durch ihre Markierung können sie in der Umwelt wiedergefunden und zugeordnet werden. Dennoch bleibt der Einfluss, den diese Stoffe tatsächlich auf die Umwelt haben, weiterhin unklar. Zusätzlich wurde die Frage der dadurch entstehenden Kosten und zuständigen Verantwortlichkeiten diskutiert. Einig war man sich jedoch über die Notwendigkeit, Kreisläufe und Abbauewege von Tierarzneimitteln in der Umwelt zu erforschen und damit den Einfluss auf die Umwelt zu verstehen. Ein weiteres Problem stellen Substanzen dar, die bereits seit Jahrzehnten bzw. vor 2005 zugelassen sind und deshalb im Zuge ihrer Zulassung nicht auf ihre Umweltverträglichkeit untersucht wurden. Zu diesen Stoffen liegt nur wenig Datenmaterial vor und auch in der Literatur sind nur wenige Studien zu finden.

Ein weiterer Vorschlag aus dem Workshop war, die **Gebrauchsinformationen von Tierarzneimitteln zu verbessern**. Tierarzt und Tierhalter finden darin häufig zwar Warnhinweise, jedoch ohne weitere Erklärungen. So fehlt z. B. meist das Verständnis, warum ein mit einem bestimmten Antiparasitikum behandelter Hund nicht in Gewässern schwimmen/baden

sollte. Vermutet wird hier eine verminderte Wirksamkeit des Produktes, tatsächlich geht es aber um toxische Wirkungen der Inhaltsstoffe auf Wasserorganismen, die vermieden werden sollen. Auch ist oftmals nicht klar, wie und in welchem Umfang sich die Stoffe im Wasser lösen und welche Auswirkungen sie auf die Tier- und Pflanzenwelt des Gewässers haben. Weiterführende Folgen für die Umwelt könnten sich in Gebieten ergeben, in denen sich besonders viele behandelte Tiere aufhalten (z. B. Hundebadestellen, Hundestrand).

Diskutiert wurde auch das **Erstellen von Monografien** zu einzelnen Substanzen, also eine Sammlung aller Daten aus allen Bereichen, in denen die Substanz eingesetzt wird (Chemikalie, Pestizid, Tierarzneimittel usw.). Jedoch stellte sich auch hier die Frage, wer für die entstehenden Kosten aufkommen soll und an welcher Stelle diese Daten gesammelt und kontinuierlich aktualisiert werden sollen.

Fazit

Grundsätzlich weisen die Daten aus dem Spontanmeldesystem der Pharmakovigilanz nicht auf eine Gefährdung der Umwelt durch Tierarzneimittel hin. Andererseits liegen – wie beschrieben – auch nur sehr wenige Daten für die Auswertung vor. Deshalb ist es dringend erforderlich, auch an dieser Stelle die Tierärzte um die Meldung zu Fällen vermuteter Umweltproblematiken zu bitten, wenn ein Tierarzneimittel oder eine Substanz aus einem Tierarzneimittel in Verdacht steht, bei bestimmungsgemäßem Gebrauch einen negativen Einfluss auf die Umwelt zu haben.

Katrin Kirsch,
Bundesamt für Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit (BVL), Berlin

Informationen in Kürze

Anästhesie bei Zebrafischen

In einer Studie von Readman et al. (2013) wurden Aversionen von Zebrafischen (*Danio rerio*) auf neun der am häufigsten verwendeten Fischanästhetika untersucht. In einer Versuchsanlage konnten die Fische den Wasserraum, in dem sie sich aufhielten, frei wählen. Das Schwimmmuster wurde dabei dokumentiert und es wurde festgestellt, dass die Fische Wasser mit bestimmten Substanzen mieden.

Anästhetika werden routinemäßig für chirurgische Eingriffe, besonders bei Laborfischen, eingesetzt. Der Zebrafisch stellt dabei die vorrangig verwendete Fischart als Laborfisch dar. Von den neun getesteten Anästhetika zeigten die Fische bei sieben Substanzen starke Aversionen: 2-PE, Benzocain, Isoeugenol, Lidocainhydrochlorid, MS222, Propoxat und Quinaldinesulfat, während sie bei der Anwendung von TBE oder Etomidat kein verändertes Verhalten zeigten. Demnach sollte bei der Anwendung von Anästhetika beim Fisch vorher gründlich das Nutzen-Risiko-Verhältnis durchdacht werden, um den Fischen vor der Anästhesie unnötige Stresssituationen zu ersparen.

Readman GD, Owen SF, Murrell JC, Knowles TG (2013): Do fish perceive anaesthetics as aversive? PLoS One 8(9): e73773. doi: 10.1371/journal.pone.0073773

Jahresbericht 2012 zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Großbritannien

Die britische Behörde VMD (Veterinary Medicines Directorate) hat ihren Jahresbericht 2012 zu den bei ihnen eingegangenen Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen vorgestellt. Insgesamt belief sich die Anzahl an Meldungen auf 4124 (1771 waren als schwerwiegend einzustufen), was im Vergleich zu 2011 eine Steigerung um 9,8 Prozent bedeutet. 312 Meldungen betrafen Nebenwirkungen nach nicht bestimmungsgemäßer Anwendung der Arzneimittel, 47 Meldungen betrafen minor species (Fische, Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse, Wellensittiche, Frettchen und Hamster). In 26 Berichten wurden Fibrosarkome an der Injektionsstelle bei Katzen gemeldet. Einen deutlichen Anstieg um 25 Prozent gab es bei den Meldungen zu Kaninchen. Die häufigste Nebenwirkung war „Tod nach Impfung“ gefolgt von „Reaktionen an der Injektionsstelle“. Eine ebenfalls häufig auftretende Meldung war die anaphylaktische Reaktion beim Hund nach Impfung mit Parvovirus, Adenovirus, Staupevirus, Parainfluenzavirus und *Leptospira* ssp. Überraschenderweise gab es einen Anstieg der Meldungen zu Boviner Neonataler Panzytopenie (BNP) auf 233 Meldungen im Vergleich zu 170 Meldungen aus dem Vorjahr. 160 der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen betrafen Reaktionen beim Menschen nach der Exposition mit einem Tierarzneimittel. Hauptsächlich ging es in diesen Meldungen um versehentliche Selbstinjektionen oder Nadelstichverletzungen. Ein großer Anteil betraf auch Reaktionen nach der Anwendung von Antiparasitika.

Davis G., Rooney A., Cooles S. et al. (2013): Suspected adverse events, 2012. Veterinary Record 173:573-576, doi: 10.1136/vr.f7381