



Cris van der Meiden
Eerste Veterinaire Bloedbank Nederland

Intoxicatie met ratten- en muizengif bij de hond en de kat

Januari 1933. Het is winter in de Noord-Amerikaanse staat Wisconsin en er woedt een sneeuwstorm als Ed Carlton begint aan een reis van 300 kilometer naar de hoofdstad Madison. Zijn lading bestaat uit een dode koe, een baal hooi en een melkbus met bloed. Op zoek naar een antwoord op de vraag waarom zijn koeien dood gaan komt hij terecht op het laboratorium van Karl Paul Link die de verschijnselen herkent als 'Sweet clover disease', een stollingsstoornis die koeien laat doodbloeden en die enkele jaren daarvoor al eens door dierenarts Frank Schofield in verband gebracht was met de consumptie van vochtig geworden hooi van een gewas dat daar Sweet clover genoemd wordt.

Deze gebeurtenis vormt reden voor een onderzoek aan het University of Wisconsin Madison biochemistry laboratory waar de onderzoekers Karl Paul Link en Mark Stahmann het krachtige anticoagulans *dicumarol* isoleren uit vochtig geworden hooi van de vlinderbloemige *Melilotus officinalis* (sweet clover). Hieruit wordt later een stof ontwikkeld die de naam *Warfarin* krijgt, acroniem voor Wisconsin Alumni Research Foundation.

Warfarin en de daaruit ontwikkelde afgeleiden als acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) worden in de humane geneeskunde gebruikt als 'bloedverdunner' ter preventie van trombose, embolie en infarcten.

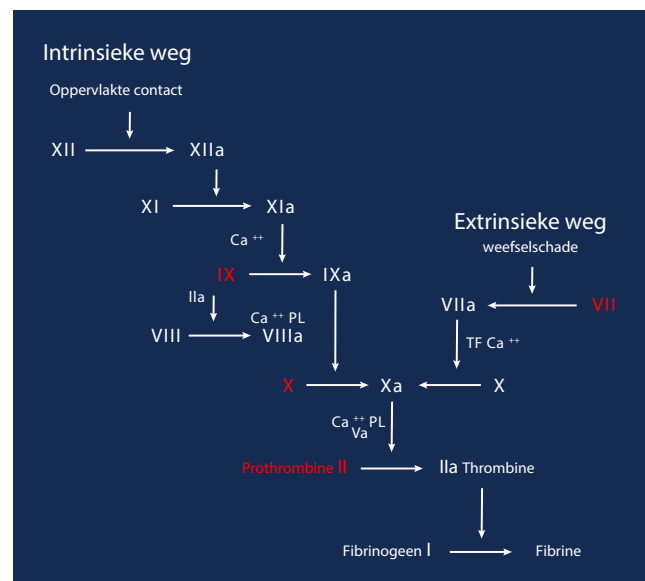
Een geheel andere toepassing is het gebruik als rodenticide. Warfarin en daarvan afgeleide derivaten blijken zeer effectief als bestrijdingsmiddel tegen ratten en muizen. Enkele dagen na ingestie sterven deze dieren aan inwendige bloedingen. Door het ondeskundig en onvoorzichtig toepassen van deze bestrijdingsmiddelen, ook wel *rodenticide anticoagulantia* genoemd, kunnen ook andere dieren in contact komen met dit gif, vaak met fatale gevolgen. Vergiftiging door ratten- en muizengif op basis van cumarinderivaten is in Nederland en België een regelmatig voorkomende intoxicatie bij honden en katten.

Vitamine K antagonist

De werking van dicumarol berust op het remmen van de secundaire hemostase. Als antagonist van vitamine K verhindert het de activering van de stollingsfactoren II, VII, IX en X, samen het *prothrombine complex* genoemd. Deze stollingsfactoren worden gesynthetiseerd in de lever als inactieve precursors die pas functioneel worden nadat het

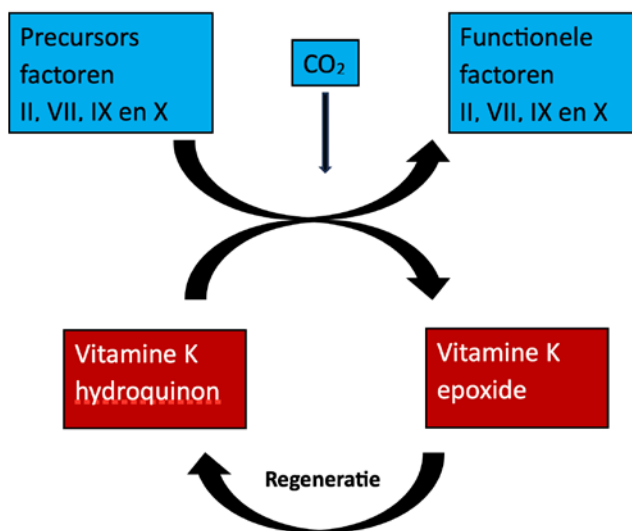
aminozuur glutamaat is gecarboxyleerd. Voor deze activeering is vitamine K nodig en in geval van afwezigheid van dit vitamine blijven de stollingsfactoren uit het prothrombinecomplex inactief.

Deze *vitamine K afhankelijke stollingsfactoren*, zoals ze ook wel genoemd worden, spelen een essentiële rol in zowel de intrinsieke als de extrinsieke weg van de stollingscascade. Wanneer een van deze factoren ontbreekt zal dat ernstige gevolgen hebben voor de stolling, laat staan wanneer ze alle vier niet functioneren, zoals dat het geval is bij een cumarine-intoxicatie (Figuur 1).



Figuur 1: Eenvoudige weergave van de stollingscascade. De factoren II, VII, IX en X zijn voor hun activatie afhankelijk van vitamine K.

Vitamine K is aanwezig in allerlei voedingsmiddelen en kan van daaruit door de enterocyten worden geresorbeerd. Daarnaast wordt het in het colon gesynthetiseerd door darmbacteriën. Het wordt getransporteerd naar de lever waar het in de hepatocyten wordt opgeslagen. Er komen diverse vormen van vitamine K voor waarvan alleen de *hydroquinon*-vorm in staat is tot carboxylering van de stollingsfactoren uit het prothrombinecomplex en dus tot activering van deze factoren. De hydroquinon-vorm gaat daarbij over in de inactieve epoxide-vorm. Omdat er onvoldoende resorptie van vitamine K vanuit de darm optreedt om aan de vraag te kunnen voldoen moet het lichaam de inactieve *epoxide*-vorm gaan regenereren tot het actieve hydroquinon met behulp van het enzym *epoxide reductase*. Het is dit enzymatische regeneratieproces van vitamine K dat geremd wordt door cumarine anticoagulantia en dat leidt tot een tekort aan vitamine K afhankelijke stollingsfactoren en tot een gestoorde secundaire hemostase (Figuur 2).



Figuur 2: De vitamine K reductase cyclus. Via een enzymatisch proces wordt de inactieve epoxide-vorm van vitamine K geregenereerd naar de actieve hydroquinone-vorm. Dit proces wordt geremd door cumarine derivaten.

Rodenticide anticoagulantia

In de jaren 40 van de vorige eeuw zijn, uitgaande van het oorspronkelijke dicumarol, diverse rodenticide anticoagulantia ontwikkeld. Deze derivaten worden gekenmerkt door een korte halfwaardetijd waardoor ratten en muizen het gif meerdere keren op moeten nemen om een coagulopathie te krijgen. In de loop van de jaren is er uitgebreide resistentie ontstaan tegen deze *eerste generatie cumarinderivaten*, en zijn er nieuwe ontwikkeld. De nieuwere cumarinderivaten van de tweede generatie worden onder andere gekenmerkt door een veel langere halfwaardetijd. Ter vergelijking: de plasma halfwaardetijd van coumatetralyl, een eerste generatie product, in muizen is 0,52 dagen terwijl de $t_{1/2}$ van brodifacoum, een tweede generatie derivaat 91,7 dagen bedraagt (1). De LD_{50} van deze moderne cumarinderivaten is zodanig laag dat eenmalige opname van slechts een fractie van de hoeveelheid gif die

in het algemeen uitgezet wordt om ratten of muizen te bestrijden voldoende is om bij een volwassen hond fatale bloedingen te veroorzaken.

Vergiftigingen bij honden komen overigens veel vaker voor dan bij katten. De oorzaak is waarschijnlijk dat de gebruikte preparaten minder aantrekkelijk zijn voor katten. De meeste intoxicaties bij deze diersoort zijn waarschijnlijk het gevolg van het eten van een vergiftigde muis of rat.

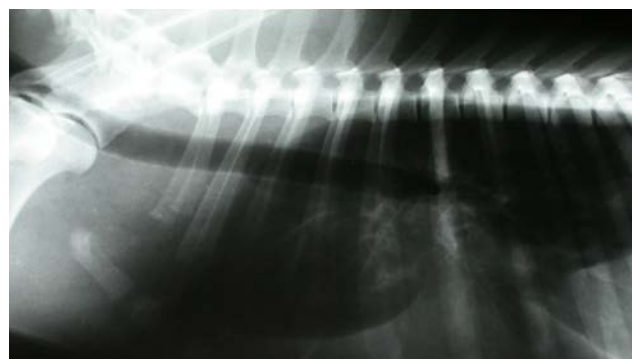


Afbeelding 1: Ontlasting van een hond die fel groen gekleurde korrels rattengif had gegeten.

Verschijnselen

De eerste verschijnselen zijn in het algemeen zichtbaar 3 tot 5 dagen na opname van het gif en zijn het gevolg van een gestoorde secundaire hemostase. Waar bij problemen met de primaire hemostase, bijvoorbeeld door trombopenie of de ziekte van von Willebrand, bloedingen in de huid en op de slijmvliezen op de voorgrond staan, wordt een verstoorde secundaire stolling vooral gekenmerkt door bloedingen in de lichaamsholten, en de verschijnselen hangen samen met de plaats van de bloeding.

In geval van cumarine intoxicatie komen bloedingen in de thorax of de longen zeer regelmatig voor met verschijnselen die variëren van een hoestje tot ernstige dyspneu (Afbeelding 2). Andere plaatsen van bloedverlies zijn het abdomen, het onderhuidse weefsel, het maagdarmkanaal en het pericard. Minder voorkomende locaties zijn de mondholte, de neusholte en de urinewegen.



Afbeelding 2: Hemothorax ten gevolge van een intoxicatie met een cumarinderivaat.

- Er is lang niet altijd sprake van zichtbaar bloedverlies. Patiënten worden soms aangeboden met aspecifieke klachten als lethargie en slecht eten. Hoesten of dyspneu is soms de enige klacht en bij verder onderzoek blijkt dan dat dit veroorzaakt wordt door een hemothorax. De slijmvliesen kunnen bleek zijn ten gevolge van anemie. Als het bloedverlies ernstig is kan er sprake zijn van hypovolemische shock. Er kan sprake zijn van onderhuidse zwellingen ten gevolge van subcutane hematomen. Ook de overige verschijnselen zijn afhankelijk van de plaats van de bloeding. Epistaxis als teken van bloeding in de neusholte, hematurie bij bloedingen in de blaas, hematemesis en melaena in geval van gastro-intestinale bloeding en kreupelheid bij bloeding in een gewricht. In geval van bloeding in het (centrale) zenuwstelsel kunnen neurologisch verschijnselen gezien worden.

Diagnostiek

Anamnese

Nogal eens is de eigenaar ervan op de hoogte dat de hond rattengif gegeten heeft of bestaat het vermoeden. Het bepalen van de stollingstijden (zie verder) is dan de manier om aan te tonen dat het daadwerkelijk het geval is.

Als een hond bloedingen vertoont waar niet direct een verklaring voor is, is het zaak om met de eigenaar uitgebreid de mogelijkheid van rattengif te bespreken. Ook als de eigenaar van mening is dat dat niet mogelijk is, is het van belang om even door te vragen. Opvallend is dat de bron van het gif regelmatig een paardenbedrijf is, en de vraag of het dier daar toegang toe heeft is daarom relevant. Bij katten is de vraag of het een jager is belangrijk omdat de meeste vergiftigingen bij katten optreden door predatie van vergiftigde muizen.

Nogal eens wordt de opvatting gehoord dat voor een vergiftiging door ratten- of muizengif herhaalde opname noodzakelijk is. Dat gold vroeger toen gebruik gemaakt werd van eerste generatie cumarinederivaten met een korte halfwaardetijd, maar dit geldt zeker niet voor de moderne tweede generatie rodenticiden. Eenmalige inname van een kleine hoeveelheid kan al fataal zijn. De korrels en pellets die op dit moment in Nederland en België verkocht worden bevatten bijna allemaal brodifacoum, difethialon of difenacoum. Alle drie tweede generatie anticoagulantia met lange halfwaardetijden.

Lichamelijk onderzoek

Snelle ademhaling, hoesten en dyspneu worden regelmatig gezien vanwege intrathoracale of intrapulmonale bloedingen. De polsfrequentie zal vaak hoog zijn en in geval van anemie steil. In het algemeen is de lichaamstemperatuur niet verhoogd, in ernstige gevallen kan er zelfs sprake zijn van hypothermie. De slijmvliesen zijn vaak bleek. Dit kan wijzen op anemie, maar kan ook een teken van hypovolemische shock zijn. Verder kunnen neusbloedingen, subcutane hematomen, intra-oculaire bloedingen, bloedverlies uit de vulva en preputiumbloedingen voorkomen. Uiteraard allemaal afhankelijk van de plaats van de bloeding.



Afbeelding 3: Onzorgvuldig gebruik van ratten-, en muizengif is regelmatig aanleiding voor intoxicaties bij honden en katten.

Laboratoriumonderzoek

Bij bloedende patiënten zal de Ht meestal verlaagd zijn. Houd er rekening mee dat er tevens sprake kan zijn van hypovolemie wat maakt dat de Ht een onderschatting kan zijn van de ernst van de situatie. Door het bloedverlies zal ook het Totaal Eiwit verlaagd zijn en dat geldt meestal ook voor het albumine. Als de anemie al enkele dagen bestaat zal het beeld regeneratief zijn (reticulocytose, hoge MCV, lage MCHC en hoge RDW%).

Bij patiënten die verdacht worden van intoxicatie met een anticoagulans dient de bloedstolling getest te worden. Het duurt overigens enige tijd voordat de stollingstijden verlengd zullen zijn. Het gif moet eerst vanuit de darm gesorbeerd worden, dan gaat de regeneratie van vitamine K hydroquinon geremd worden en daarna zal de carboxylering van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren stoppen. De stolling raakt vervolgens pas gestoord nadat een van de factoren II, VII, IX of X verbruikt is. Een geschikt moment om de stolling te testen is 48 uur na opname van het gif. Als er twijfel is over het moment van opname, of dat niet uitgesloten kan worden dat het dier daarna ook nog toegang gehad heeft tot het gif, dient de test een dag later herhaald te worden.

Het stollingsonderzoek van patiënten met een cumarine-intoxicatie wordt gekenmerkt door een verlengde Protrombine Tijd (PT), een verlengde geactiveerde Partiële Tromboplastine Tijd (APTT) en een normale Trombine Tijd (TT). De PT is een test van de extrinsieke stolling, waar een belangrijke rol gespeeld wordt door factor VII. Omdat van de vier factoren uit het protrombinecomplex factor VII de kortste halfwaardetijd heeft zal de PT als eerste verlengd zijn bij een cumarine intoxicatie (zie fig. 3). Verlenging van de APTT volgt later. Een verlengde PT met een normale APTT maakt het dier dus ook verdacht van een cumarine intoxicatie die in dat geval in het beginstadium zou kunnen zijn. In principe kan er dan ook nog sprake zijn van een congenitale factor VII deficiëntie, een aandoening die onder andere is beschreven bij Beagles, maar deze afwijking is zeldzaam. ►

Factor	T1/2 (uren)
II	41
VII	6,2
IX	13,9
X	16,5

Figuur 3: Halfwaardetijden van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren.

Verlengde PT en APTT zijn overigens niet uniek voor een cumarine-intoxicatie. Ook in het geval van onvoldoende aanmaak van stollingsfactoren zoals dat bij ernstige leverproblemen het geval kan zijn, of bij massaal verbruik bij Diffuse Intravasale Coagulatie (DIC) zullen zowel de PT als de APTT verlengd zijn. En datzelfde geldt voor patiënten met een ernstige darmafwijking waardoor er onvoldoende absorptie van vitamine K optreedt. De uitslagen van het stollingsonderzoek zullen geïnterpreteerd moeten worden in relatie met andere laboratorium- en overige onderzoeken.

Patiënten met een cumarine-intoxicatie hebben vaak een matige trombopenie. De oorzaak hiervan is niet duidelijk. Zoals al even aan de orde kwam duurt het 48 uur voordat de PT verlengd zal zijn. Dat betekent dat er bij de verdenking op een cumarine-intoxicatie bij een hond zonder verschijnselen twee dagen gewacht moet worden met het testen van de stollingstijden, of dat de test na 48 uur herhaald moet worden. Dien in de tussentijd geen vitamine K toe omdat dit de stollingstesten beïnvloedt!



2011 Eerste Veterinaire Bloedbank Nederland

Afbeelding 4: Een hond met onder andere epistaxis ten gevolge van rattengif met als werkzame stof brodifacoum, een tweede generatie cumarine derivaat.

Een andere stollingstest is de *Activated Clotting Time (ACT)*. Het is een zeer eenvoudige test die in de praktijk uitvoerbaar is. Een buisje, gevuld met diatomeënaarde wordt gevuld met bloed en in de handpalm langzaam gezwenkt. De ACT is de tijd die verstrijkt totdat de buis gestold is en bedraagt bij gezonde honden 60–110 seconden en bij katten 50–75 seconden. De ACT is vergelijkbaar met de APTT en wordt ook pas laat positief in geval van een cumarine intoxicatie.

Behandeling

Het is tot ongeveer 4 uur na opname zinvol om de patiënt te laten braken met de bedoeling het gif uit de maag te verwijderen, eventueel gevolgd door de toediening van adsorbentia zoals geactiveerde kool (Norit®). Na die periode is het gif in de dunne darm gekomen en is braken niet zinvol meer. Het is aan te bevelen om 48 uur later de protrombine-tijd te bepalen om vast te stellen of alle gif daadwerkelijk is uitgebraakt.

Antidoot

Vitamine K is het specifieke antidoot voor een cumarine-intoxicatie. Het zal na 12 tot 24 uur de stollingstijden normaliseren mits een voldoende hoge dosering wordt toegediend. Er zijn (humane) vitaminesupplementen in de handel die vitamine K bevatten, maar de concentratie daarin is doorgaans veel te laag. Het bevat microgrammen terwijl milligrammen nodig zijn. Verder is het van belang om vitamine K1 (fytomenadion) te gebruiken. Vitamine K3 (Menadion) lijkt aantrekkelijk omdat het veel goedkoper is maar het is niet effectief in geval van een cumarine-intoxicatie.

De behandeling wordt gestart met een subcutane injectie met 5 mg fytomenadion per kg lichaamsgewicht (Kona-kion®). Dien dit niet intraveneus toe in verband met het risico op een anafylactische reactie. Bovendien zal het de termijn waarbinnen de stolling weer op gang komt nauwelijks bekorten.

Vervolgens dient dagelijks vitamine K oraal gegeven te worden totdat het anticoagulans uit het lichaam verdwenen is. In het geval van Warfarin of andere eerste generatie anti-coagulantia zal dat na een of twee weken het geval zijn, maar dat geldt niet voor

Vitamine K1 (fytomenadion) is het antidoot voor een cumarine-intoxicatie. Vitamine K3 (menadion) is niet geschikt.

de moderne cumarine-derivaten van de tweede generatie. Vanwege de lange halfwaardetijd van deze stoffen dient de orale toediening van fytomenadion langer gecontinueerd te worden. Een goed protocol is het starten met een dosering van 2 mg/kg per dag verdeeld over twee giften en die dosering iedere week te halveren. Aan het einde van week 4 wordt gestopt met de toediening en 36 tot 48 uur later dient opnieuw de PT gemeten te worden om vast te stellen of het gif uit het lichaam is verdwenen (Figuur 4).

“De prognose van een intoxicatie met ratten-, of muizengif is goed zolang er geen irreversibele schade is ontstaan door de bloedingen bijvoorbeeld in het centrale zenuwstelsel, ...”

Behandeling met vitamine K1 (fytomenadion)

- Start met Konakion® 5 mg/kg sc
- Vervolg met orale toediening van fytomenadion
 - 1e week: 2 mg/kg per dag in 2 doses
 - 2e week: 1 mg/kg per dag in 2 doses
 - 3e week: 0,5 mg/kg per dag
 - 4e week: 0,25 mg/kg per dag
- Bepaal 36 uur na de laatste toediening de PT
 - PT normaal: stop de medicatie
 - PT verlengd: continueer de medicatie en controleer na een week opnieuw de PT

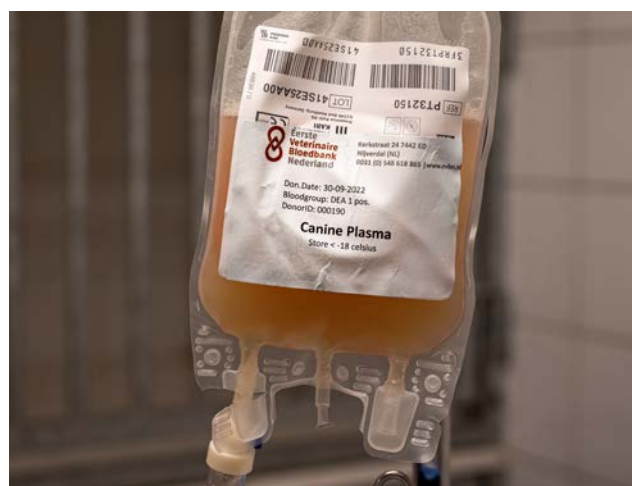
Figuur 4: Protocol voor de behandeling van vergiftiging met een tweede generatie cumarine-derivaat.

Plasma transfusie

Hoewel fytomenadion zeer effectief is in het herstellen van de concentraties van de factoren II, VII, IX en X zal er 12 tot 24 uur overheen gaan voordat de stollingstijden weer normaal zijn. Voor patiënten die al bloeden kan deze periode te lang zijn. Ernstig bloedverlies met ernstige anemie tot gevolg of bloedingen op vitale plaatsen (hemothorax, hersenbloeding etc.) kunnen maken dat de patiënt deze periode niet overleeft. Een transfusie met bloedplasma is bij dergelijke dieren de manier om de stolling direct te herstellen. De vitamine K afhankelijke stollingsfactoren zijn zodanig stabiel dat ze in lege artis bereid en bewaard Fresh Frozen Plasma (FFP) van 6 maanden oud in voldoende hoge concentraties aanwezig zijn (Eerste Veterinaire Bloedbank Nijverdal, www.evbn.nl). Een richtlijn is om 20 ml. FFP toe te dienen per 10 kg. lichaamsgewicht.

Bloedtransfusie

Als het bloedverlies ernstig is kan het nodig zijn om een bloedtransfusie te geven. Of een bloedtransfusie nodig is hangt niet alleen af van de gemeten hematocriet. De patiënt zou hypovolemisch kunnen zijn wat betekent dat de Ht een onderschatting is van de ernst van de situatie. Verder dient bedacht te worden dat een snel gedaalde Ht, en daar zal bij dit type patiënten vaak sprake van zijn, ernstiger is dan wanneer de daling langzaam is ontstaan. De algemene toestand van de patiënt, ademfrequentie, polsfrequentie, kwaliteit van de pols etc. zijn minstens even belangrijke parameters die meegewogen moeten worden.



Afbeelding 5: Toediening van FFP voorziet de patiënt direct van functionele stollingsfactoren waardoor de bloedingen zullen stoppen.

Overige maatregelen

Bij veel patiënten met een cumarine-intoxicatie treden intrathoracale of intrapulmonale bloedingen op. Dit kan leiden tot ernstige en niet zelden levensbedreigende dyspneu wat zuurstoftoediening noodzakelijk maakt. Thoracocentesis kan in ernstige gevallen levensreddend zijn. Hypovolemische shock kan bestreden worden door intraveneuze toediening van isotone cristoïden of bloedplasma. Om de kans op bloedingen te verkleinen dient de patiënt hokrust te krijgen.

Prognose

De prognose van een intoxicatie met ratten-, of muizengif is goed zolang er geen irreversibele schade is ontstaan door de bloedingen bijvoorbeeld in het centrale zenuwstelsel, en er tijdig en op de juiste wijze wordt ingegrepen. De dosering van de vitamine K en de duur van de behandeling zijn van groot belang. ■

Voor beschikbare informatie over dit artikel: www.dier-en-arts.nl >
DIERENARTS online of scan de onderstaande QR-code

