

Vitamin K-Mangel - Rodentizidvergiftung:

Ätiologie, Pathogenese und Therapie

Vitamin K wird benötigt zur postribosomalen Karboxylierung der Glutamylreste der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und zur Synthese von Protein C und Protein S, die die Faktoren V und VIII inhibieren. Unter Rodentizidwirkung entstehen aus den Faktoren II, VII, IX und X antigenidentische aber funktionslose „proteins induced by vitamin K antagonism“ (PIVKA), die im PIVKA-Test nachgewiesen werden können. Die PIVKA-Werte steigen noch vor der Veränderung der Gerinnungswerte und eignen sich daher zur Frühdiagnostik. Der PIVKA-Test steht jedoch nicht in jedem Labor zur Verfügung. Durch die Verabreichung von Vitamin K können diese Proteine in die gerinnungsaktive Form überführt werden. Erste Gerinnungsstörungen treten erst auf, wenn die funktionellen Formen der Gerinnungsfaktoren nicht mehr zur Verfügung stehen. Hierfür müssen zunächst die aktiven Vorräte an Vitamin K aufgebraucht werden. Dies dauert etwa 24 Stunden. Außerdem hängt der Eintritt einer Gerinnungsstörung vom Plasmaspiegel der Faktoren vor der Aufnahme des Giftstoffes und der Halbwertszeit im Plasma ab. Sie beträgt bei Faktor II 41 Stunden, Faktor VII 6 Stunden, Faktor IX 14 Stunden und Faktor X 16,5 Stunden. Von der Aufnahme der toxischen Dosis eines Rodentizides bis zum Eintritt einer Gerinnungsstörung vergehen in der Regel ein bis drei Tage.

Die täglich benötigte Menge Vitamin K ist relativ klein. Beim Menschen liegt sie bei ca. 2 µg/kg KM. Demgegenüber beträgt die Aufnahme über die menschliche Nahrung 300 bis 500 µg/Tag. Die Hauptquelle sind grüne Nahrungspflanzen sowie Pflanzenöle. Solche Futtermittel sind auch in handelsüblichem Hunde- und Katzenfutter enthalten. Der Bedarf des Hundes wird sogar mit nur 1,25 µg/kg KM/Tag angegeben. Daher ist bei kommerzieller Fütterung ein alimentärer Mangel unvorstellbar. Darüber hinaus speichert die gesunde Leber den Bedarf von etwa 2-3 Tagen. Lediglich bei Neugeborenen kann es – vor allem nach Erkrankungen der Mutter während der Trächtigkeit – zu subklinischen Mangelsituationen kommen.

Die Wirkung der Rodentizide beruht auf einer Hemmung der NADH-abhängigen Reaktivierung (Reduktion) des

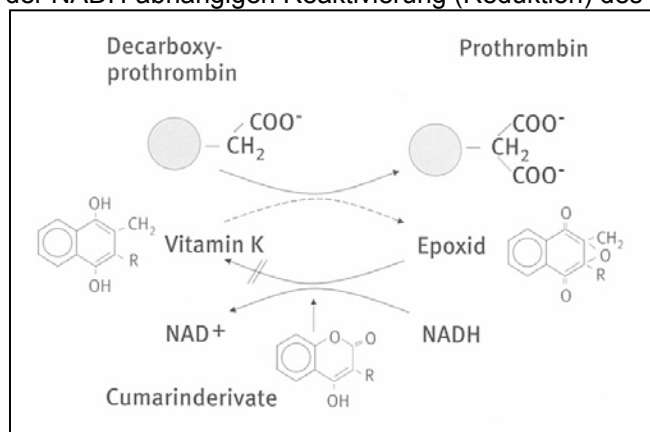


Abb. 1: Wirkungsweise der Cumarinderivate (Mischke, 2003)

Epoxids zum aktiven Vitamin K. Das inaktive Epoxid sammelt sich an. Daher muss solange Vitamin K zugeführt werden, bis die Reduktion nach Abbau oder Ausscheidung des Cumarins wieder möglich ist (Abb. 1).

Rodentizidvergiftungen sind bei Katzen sehr viel seltener als beim Hund weil viele Rodentizide für Katzen deutlich weniger toxisch sind und Katzen ihr Futter viel selektiver aufnehmen. Es soll jedoch gelegentlich Vergiftungen mit Rodentiziden bei ausgesprochenen Mäusejägern geben, da diese Katzen Mäuse mit subklinischer Rodentizidvergiftung z.T. in großen Mengen aufnehmen können. Angaben über die Anzahl der Mäuse, die für eine Vergiftung notwendig sind, fehlen jedoch völlig. In solchen Fällen ist es zur Verhinderung eines Rezidives ratsam, den Freigang für einige Zeit einzuschränken.

Aufgrund der geringen akuten Toxizität sind Rodentizide der ersten Generation wie Warfarin nur bei chronischer Aufnahme toxisch, während bei neueren Rodentiziden bereits eine einmalige Aufnahme ausreicht. Die chronische Toxizität ist aufgrund von Akkumulationseffekten größer: Bei Warfarin sind 1 mg/kg KM täglich über 14 Tage oder 3 mg/kg über 5 Tage tödlich. Bei Chlorphacinon, einem Cumarin der zweiten Generation, liegt die LD₅₀ für die chronische Vergiftung bei nur noch 0,08 mg/kg KM zweimal täglich über drei Tage. Die Verabreichung von Antibiotika erhöht die Toxizität, da sie die Darmflora abtöten, die eine bakterielle Vitamin K-Synthese betreibt. Vitamin K wird durch Sulfonamide, nicht steroidale Entzündungshemmer und Kortikosteroide von seiner Plasmaalbuminbindung verdrängt. Leber- und Gallengangserkrankungen reduzieren die Vitamin K-Wirkung ebenso wie Verminderungen der Plättchenaktivität. Das Coccidiostatikum Sulfaquinoxalin wirkt ebenfalls als Vitamin K-Angonist und kann schon alleine zu Krankheitssymptomen wie bei einer Rodentizidvergiftung führen. In jedem Fall wird es sie verstärken. Bei Urämie infolge klinischen Nierenversagens ist die Ausscheidung der Cumarine deutlich verzögert.

Präparat	Halbwertszeit [Tage Hd]
Diphacinon (2. Gen.)	4,5
Warfarin (1. Gen.)	0,5

Tab. 1: Halbwertszeiten

Klinische Symptome

Die klinischen Symptome variieren mit dem Ort der Blutung. Besonders häufig kommt es zu Erbrechen, Maulschleimhautblutungen und Epistaxis. In schweren Fällen können sowohl petechiale Blutungen und Ekchymosen als auch

Hämatome und Körperhöhlenergüsse festgestellt werden. Häufig treten Magen- und Darmschleimhautblutungen auf. Dementsprechend zeigen sich blutiger Stuhl und nach einigen Tagen Meläna. Am Auge zeigen sich neben Konjunktivalblutungen Blutungen in die Augenkammern und die Retina. Es treten Dyspnoe, Epistaxis und Husten auf, der mit blutigem Auswurf verbunden sein kann. Bei etwa 80% der Hunde zeigen Röntgenaufnahmen des Thorax Veränderungen. Neben Pleuraeffusionen zeigen sich pulmonale Infiltrate, die von Blutungen herrühren, ein erweitertes kraniales Mediastinum (Hämomediastinum) und extra- oder intraluminale Kompressionen der Trachea. Bei Verlegung des Larynx kann es zur akuten Obstruktion der oberen Atemwege kommen. Auf Röntgenaufnahmen des Abdomens können ein Hämascos oder retroperitoneale Blutungen sichtbar sein. Auch in der Sonographie sind Flüssigkeitsansammlungen sichtbar. Geringgradige Flüssigkeitsansammlungen sind häufig um die Blase herum und in der Nähe der Leber zu finden. Zur Abschätzung des Blutverlustes sollten Brust- und Bauchhöhle daher stets eingehend mittels bildgebender Verfahren untersucht werden. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Erkrankung kommt es zu Depression, Schwäche, Anorexie, Hypothermie und Schock. Der Herz-Kreislaufapparat zeigt Tachykardie, Kreislaufschwäche und hypovolämischen Schock. Bei Blutungen in den Herzbeutel kann es zur Tamponade kommen. Hämaturie ist häufig. Bei Blutungen in Gelenke treten Lahmheiten auf. Treten epi- oder subdurale Blutungen auf, kann es zu

Paresen und Paralysen oder Krämpfen kommen. Aborte wurden beschrieben.

Als Differentialdiagnosen kommen alle anderen Gerinnungsstörungen in Frage. Sie sollten mit Hilfe des obigen diagnostischen Schemas abgeklärt werden.

Therapie

Wurde die Rodentizidaufnahme beobachtet, sollte innerhalb der ersten 1-2 Stunden sofort ein Emetikum gegeben werden. Die Verabreichung von Aktivkohle reduziert die Resorption, motilitätsfördernde Arzneimittel wie Lactulose beschleunigen die Darmpassage. Blutet der Patient bereits, sind diese Maßnahmen nicht mehr wirksam. Nach 24 Stunden kann ein PIVKA-Test, nach 36 Stunden die Untersuchung der Gerinnungsparameter vorgenommen werden.

Sind bereits veränderte Gerinnungsparameter nachgewiesen oder Blutungen aufgetreten, wird eine mehrstufige Therapie durchgeführt.

Vitamin K₁ (Tab. 3) ist das Therapeutikum der Wahl. Da bei i.v.-Verabreichung anaphylaktoide Reaktionen relativ häufig sind und die intramuskuläre Injektion zu heftigen Blutungen und Hämatomen bei den gerinnungsgestörten Patienten führen kann, obgleich die o.a. Präparate ausdrücklich nur für die i.v.- und i.m.-Injektion zugelassen sind, wird bei Patienten mit klinisch sichtbaren Gerin-

Wirkstoff	Akute orale LD ₅₀ Hund [mg/kg KM]	Akute orale LD ₅₀ Katze [mg/kg KM]	Akute orale LD ₅₀ Ratte [mg/kg KM]
Brodifacoum (2. Gen.)	0,2 – 03,5	14,7	0,27
Bromadiolon (2. Gen.)	11 – 15	>25	1,13
Chlorophacinon (2. Gen.)	0,88-7,5	15	
Coumafen	20 –50	6 – 40	
Difenacoum	50	100	
Difethialon	4	16	
Diphacinon (2. Gen.)	0,9 – 8,0	15	
Flocoumafen	0,075 – 0,25		
Fumarin	?	?	
Indandion (1. Gen.)			
Pindon (1. Gen.)	5 – 75	?	
Valon	?	?	
Warfarin (1. Gen.)	20 – 300	5 - 30	

Tab. 2: LD₅₀ verschiedener Cumarinderivate

Form	Wirkstoff, Handelspräparat	Beurteilung
Vitamin K ₁	Aquamephyton, Phytomenadion, Phylloquinon	Sehr effektiv, parenteral oder oral
Vitamin K ₂	Menaquinon	Nicht gerinnungswirksam
Vitamin K ₃	Menadion	Zur Therapie der akuten Vergiftung ungeeignet, da die Wirkung im Vergleich zu Vit K ₁ deutlich verzögert eintritt.
Vitamin K ₄	Menadiol	Nur äußerst beschränkte koagulatorische Wirkung, bei chronischer Aufnahme selbst toxisch

Tab. 3: Vitamin K-Analoga

nungsstörungen die subkutane Verabreichung mittels einer 23gauge-Kanüle (Loading dose 5 - 10 mg/kg auf mehrere Injektionsstellen verteilt, nach 8 Stunden 2,5 mg/kg) empfohlen. Danach kann die Verabreichung von 2,5 mg/kg KM/Tag in der ersten und 1,25 mg/kg KM/Tag in der zweiten Woche oral fortgesetzt werden, sobald keine gastrointestinales Störungen mehr vorliegen. Bei Beibehaltung einer Dosis von 5 mg kann eine Heinz-Körperchen-Anämie auftreten. Die Resorption des fettlöslichen Vitamin K wird durch die Verabreichung mit einer fettreichen Mahlzeit deutlich verbessert. Bei Patienten ohne klinisch sichtbare Gerinnungsstörungen sollte auf eine Injektion ganz verzichtet werden, da die orale Therapie nicht weniger wirksam ist. In der Humanmedizin wurde im Rahmen der Behandlung des M. haemorrhagicus neonatorum (des Neugeborenenikterus) nachgewiesen, dass die Leukämierate nach Injektion von Vitamin K im Vergleich zur oralen Verabreichung etwa 100mal größer ist. Bei Vergiftung mit einem Rodentizid der ersten Generation ist die orale Behandlung eine Woche fortzusetzen. Bei Rodentiziden der zweiten Generation sollte sie mindestens 3 bis sechs Wochen fortgesetzt werden. Ist das aufgenommene Rodentizid nicht bekannt, wird die Therapie nach einer Woche unterbrochen. 24 bis 48 Stunden nach Absetzen des Vitamin K werden der Quick und Fibrinogen bestimmt oder ein PIVKA-Test durchgeführt. Sind diese außerhalb der Referenzbereiche, wird die Therapie weitere 2 Wochen fortgesetzt und der Vorgang wiederholt, bis beide Werte unauffällig werden. Auf dieselbe Weise kann auch festgestellt werden, ob der Patient nach der Rekonvaleszenz weiterhin Rodentizide aufnimmt. Die Bestimmung der Rodentizide kann in Blut-, Gewebe- oder Urinproben vorgenommen werden, wenn geklärt werden soll, ob das Gift ausgeschieden wurde oder erneut Gift aufgenommen wird.

Die Therapie mit Vitamin K alleine verbessert die Gerinnung erst nach 1-3 Tagen, da die Gerinnungsfaktoren in der Leber erst synthetisiert und aktiviert werden müssen. In der Zwischenzeit ist die Verabreichung aktiver Gerinnungsfaktoren notwendig. Da es sich bei den Vitamin K-abhängigen um sehr stabile Gerinnungsfaktoren handelt, ist das günstigere Gefrierplasma ausreichend. Frischgefrierplasma enthält neben derselben Menge stabiler Gerinnungsfaktoren darüber hinaus labile Faktoren wie z.B. den v. Willebrand-Faktor. Diese befinden sich aber nur in Ausnahmefällen im Mangel. Die Dosierung erfolgt nach Wirkung. Bei Katzen und Hunden mit einem Körpergewicht bis ca. 10 kg werden 10-15 ml/kg KM innerhalb von 30 Minuten transfundiert. Bei schweren Hunden beginnt die Therapie aus Kostengründen bei noch nicht lebensbedrohlicher Blutung zunächst mit 5 bis 10 ml/kg KM. Steht die Blutung innerhalb einer Stunde nicht, wird die Verabreichung bis zu einer Gesamtdosis von 20 ml/kg KM wiederholt. In schweren Fällen kann die notwendige Plasmaverabreichung sich auf die Größenordnung von 0,5 – 1% der Körpermasse belaufen.

Unabhängig von der Gerinnung ist die häufig vorliegende Hypovolämie zu korrigieren. Aufgrund der gestörten Gefäßwandfunktion sollte der Flüssigkeitsersatz etwa zur

Hälfte aus kristalloiden (z.B. Ringer-Laktat) und zur anderen Hälfte aus kolloidalen (z.B. Dextran 70 oder HES) Infusionslösungen bestehen. Bei Hinweisen auf eine ausgedehnte Gehirnblutung ist die Infusion besonders langsam vorzunehmen und kolloidale Infusionslösungen vorsichtig zu geben, da sie ebenfalls extravasal gelangen und dann zu einem lang andauernden Gehirnödem führen können.

Bei einem Hämatokrit unter 25% sollte zusätzlich Erythrozytenkonzentrat gegeben werden, um den Hämatokrit zur Aufrechterhaltung der Organoxygenierung wieder auf 25% anzuheben. Der getrennte Einsatz von Erythrozytenkonzentrat und Gefrierplasma auch in solchen Fällen ermöglicht eine Dosierung von Gerinnungsfaktoren und Erythrozyten unabhängig voneinander entsprechend den klinischen Bedürfnissen des Patienten. Insbesondere bei akuten oder perakuten Blutungen ist zu berücksichtigen, dass der Hämatokrit in den ersten 6 Stunden den Umfang der Blutung nicht zutreffend angibt, da der Ausgleich der intrakorporalen Flüssigkeitskompartimente einige Zeit dauert. In diesen Fällen muss der Blutverlust klinisch abgeschätzt werden. Hierfür kann Tabelle 4 herangezogen werden.

Nach Kreuzprobe und biologischer Vorprobe kann dann als verträglich getestetes Erythrozytenkonzentrat transfundiert werden, um die Sauerstoffversorgung der peripheren Organe aufrecht zu erhalten. In Abhängigkeit vom ermittelten Blutverlust wird 1 ml Erythrozytenkonzentrat pro kg KM und Hämatokritpunkt der beabsichtigten Hämatokriterhöhung verabreicht. Ein 10 kg schwerer Hund, dessen Hämatokrit um 10% erhöht werden soll, bekommt damit 100 ml Erythrozytenkonzentrat. Da mit tiefgefrorenem Cryo-Ery-Konzentrat lagerfähige Erythrozyten zur Verfügung stehen, ist auch in Notfallsituationen eine sofort verfügbare Versorgung mit Erythrozyten sichergestellt. Cryo-Ery-Konzentrat enthält außerdem Hydroxyethylstärke. 120 ml Cryo-Ery-Konzentrat entsprechen 60 ml frischem Erythrozytenkonzentrat und 120 ml 6%igem Plasmaexpander. Der 10kg schwere Hund erhält damit 200 ml Cryo-Ery-Konzentrat. Darin ist der ihm zu verabreichende Plasmaexpander vollständig enthalten. Die Infusionsmenge wird um das Volumen des Cryo-Ery-Konzentrates gekürzt. Zur Verbesserung der Fließfähigkeit des sehr viskösen Präparates kann dem Konzentrat dieselbe Menge physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt werden. Die Benutzung einer Infusionspumpe ist hilfreich. Gleichzeitig mit der Transfusion zellhaltiger Blutprodukte sollte kein Kalzium – auch nicht das in Ringer-Laktat enthaltene - verabreicht werden, da es zur Gerinnung des Produktes führen kann.

Nach Sistieren der Blutung kann es durch Resorption der Erythrozyten innerhalb größerer Blutungen (Hämatome und Körperhöhlenergüsse) zu einem starken Anstieg des Hämatokrit kommen (Autotransfusion – bis zu 60% der nicht durch Gerinnung zerstörten Erythrozyten können wieder in das Gefäßsystem eintreten). Der Hämatokrit sollte daher 48 Stunden nach dem Ende der Blutung

Körperstruktur	Blutverlust [%]	Bei 30 kg KM Hund [ml]	bei 3 kg KGW Katze [ml]
Hämatom			
hühnereigroß	19	430	30
handtellergroß	63	1400	100
Ruptur			
d. M. quadriceps	31	700	50
Wunden			
Sickerblutung	2 – 25	50-570	3 - 40
venöse Blutung	5 - 40	110-920	8 - 65
arterielle Blutung			
-Rippenarterie	10 - 50	230-1150	15 - 80
- A. femoralis	20 – 70	450-1600	30 - 110
- A. carotis comm.	30 – 90	700-2000	50 – 150
Frakturen			
Oberarm	6 – 13	130-260	10-20
Unterarm	1 – 6	20-130	2-10
Becken	6 – 80	130-1800	10-130
Oberschenkel	20 – 40	440-880	30-60
Unterschenkel	4 - 20	90-440	6-30
Körperhöhlenverletzungen			
Milzruptur	4 – 95	90-2100	6-150
Gekröseverletzung	4 – 50	90-1100	6-80
Hämothorax	4 – 80	90-1800	6-130
Schock	25 – 50	550-1100	40 - 80

Tab. 4: Akuter Blutverlust nach Verletzungen oder Gerinnungsstörungen

nochmals kontrolliert werden. Bei einem Hämatokrit über 60% ist Blut zu entnehmen um einem durch die hohe Blutviskosität bedingten Kreislaufversagen oder kapillären Durchblutungsstörungen vorzubeugen.

Die meisten Hämatome oder Körperhöhlenergüsse werden ohne weitere Behandlung resorbiert. Verklebungen und dadurch bedingte Funktionsstörungen der Körperhöhlenorgane sind ausgesprochen selten. Nach Ende der gesteigerten Blutungsneigung sollte jedoch die Atmung überprüft werden. Bei Dyspnoe ist eine Thorakozentese und die Entfernung größerer Mengen Blut empfehlenswert. Dies muss jedoch vorsichtig geschehen, damit ein Wiederauftreten der Blutungen vermieden wird. Eine Reinfusion des so gewonnenen Blutes ist wegen der zahlreichen Aggregate und der Gefahr der Thromboembolisation nicht empfehlenswert.

Wegen der deutlich reduzierten Darm-Blut-Schranke für pathogene Keime ist eine antibiotische Versorgung vorzugsweise mit bakteriziden Breitbandantibiotika empfehlenswert. Außerdem sind die z.T. ausgedehnten Hämatome und Ergüsse nur schlecht durchblutet und dem Immunsystem schwer zugänglich, während sie hervorragende Nährböden darstellen. Hämatogen metastatische Infektionen dieser Bereiche sind daher nicht selten.

Aufgrund des schlechten Allgemeinbefindens können Vergiftungspatienten schnell auskühlen. Eine gute Isolation durch Decken oder Tücher und gegebenenfalls die Anwendung eines Wärmebettes oder von Rotlicht ist zu empfehlen. Hält das Erbrechen länger an, sind Antiemetika vorteilhaft.