

Orale vergiftigingen bij hond en kat

A.A. KAN¹, M.A. DIJKMAN², I. DE VRIES³, J.H. ROBBEN⁴

Absorptie-verminderende maatregelen na orale vergiftigingen bij hond en kat

Introductie

In 2014 ontving het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) 4969 informatieverzoeken over intoxicaties bij dieren. Van deze aanvragen betrof 71% honden, en 23% katten [1]. De meerderheid van de informatieverzoeken had betrekking op orale blootstellingen.

Wanneer een huisdier blootgesteld is aan een potentieel giftige stof (toxine), is de eerste stap te bepalen of de hoeveelheid voor het dier een gezondheidsrisico is. Het NVIC kan hierbij assisteren. Als de hoeveelheid ingenomen toxine dusdanig groot is dat het de gezondheid van het dier bedreigt, is het belangrijk tijdig een effectieve behandeling in te stellen.

Maatregelen na ingestie van een toxische hoeveelheid berusten allereerst op het verminderen van de absorptie van de toxine vanuit het maagdarmkanaal de bloedbaan in. Dit kan door de toxine zoveel mogelijk te verwijderen uit het maagdarmkanaal of het daar te 'binden' aan geactiveerde kool. Tijd speelt hierbij een belangrijke rol, omdat toxinen het maagdarmkanaal met een zekere

snelheid doorlopen. Bij mensen en honden zijn vergelijkbare passagetijden vastgesteld, welke zijn gebruikt om een tijdsraam vast te stellen waarbinnen verschillende absorptie-verminderende technieken het meest effectief zijn (Fig. 1) [2-6]. De tijden in figuur 1 vormen slechts een globale richtlijn. Processen zoals maaglediging en darmperistaltiek worden onder meer beïnvloed door 1) het volume en de consistentie (i.e. vloeibaar of vast) van de ingenomen toxine, 2) of de inname op een lege of volle maag heeft plaatsgevonden, en 3) het farmacologische dan wel toxicologische effect van de toxine op de maaglediging en darmmotiliteit. Na inname van een (dunne) vloeistof is de passage zo snel dat geen enkele absorptieverminderende techniek een zinvolle bijdrage levert.

Absorptievermindering kan op verschillende manieren worden bereikt. Behandelingen die worden toegepast zijn: het induceren van braken, het spoelen van de maag, (herhaalde) toediening van geactiveerde kool en darmlavage. Deze behandelmethoden zijn in verschillende mate effectief en gaan gepaard met uiteenlopende risico's.

Dit overzichtsartikel biedt de dierenarts een leidraad in de behandeling van vergiftigingen na orale blootstelling bij honden en katten (Fig. 2). Verschillende absorptieverminderende technieken, met hun voor- en nadelen, worden beschreven en besproken.

1 Maaglediging

1.1 Braken

De effectiviteit van geïnduceerd braken is van een aantal factoren afhankelijk, waarbij het aspect 'tijd' de grootste invloed heeft. Experimentele

¹ **Contactpersoon: Dr. A. A. Kan:** Medisch bioloog en paraveterinair bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) van het UMC Utrecht; a.a.kan@umcutrecht.nl

² **Medisch bioloog bij het NVIC;** M.Dijkman-2@umcutrecht.nl.

³ **Internist, toxicoloog, waarnemend hoofd NVIC;** I. de Vries-6@umcutrecht.nl.

⁴ **Dierenartsspecialist** Spoed- en Intensieve Zorggeneeskunde (Dipl. ECVECC), Hoofd Intensieve Zorgafdeling, departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren, faculteit Diergeneeskunde; J.H.Robben@uu.nl.

studies laten zien dat door honden te laten braken tot één uur na inname, gemiddeld 17 tot 62% van medicijnen of bariumsuspensies wordt uitgebraakt [2;7;8]. Bij mensen zijn vergelijkbare percentages gevonden [9;10]. Dit percentage daalt hierna sterk. In experimentele setting is dus bewezen dat braken de absorptie van een toxine kan verminderen. In de praktijk uitgevoerde klinische studies bij de mens hebben daarentegen niet aangetoond dat braken de klinische verschijnselen van de vergiftiging significant kan verminderen [11]. De reden hiervoor is onder meer dat in de praktijk factoren als tijdstip na inname, type toxine en ernst van de vergiftiging, moeilijk te standaardiseren zijn, waardoor klinische situaties moeilijk met elkaar te vergelijken zijn. In de humane toxicologie wordt 'laten braken' niet meer geadviseerd omdat de risico's groter worden ingeschat dan de voordelen. In de veterinaire praktijk wordt het nog veelvuldig toegepast. Het is belangrijk om bij iedere afzonderlijke casus af te wegen of, en wanneer, geïnduceerd braken zinvol is en of dit veilig kan worden uitgevoerd (Fig. 1 en 2).

Indicatie

Geïnduceerd braken kan zinvol zijn tot maximaal één á twee uur na inname. Bij inname van grote hoeveelheden, of toxinen die de maaglediging vertragen, kan tot vier uur na inname worden overwogen braken op te wekken [5;12;13].

Contra-indicaties en complicaties

Contra-indicaties voor het opwekken van braken zijn: verminderd bewustzijn, convulsies, inname van toxinen die snel leiden tot

bewustzijnsdalingen of convulsies, inname van vloeistoffen, petroleum- en schuimende producten, corrosieve stoffen en scherpe voorwerpen. Aspiratie van de maaginhoud is de voornaamste complicatie van het braken.

Uitvoering [5;13-19] (Tab. 1)

Voor honden is het emeticum van eerste keus apomorfine (0,04-0,08 mg/kg SC of IM of 0,03-0,04 mg/kg IV). Meer dan 90% van de honden zal binnen 4 tot 10 minuten na toediening braken. Wanneer een hond niet braakt, is het onwaarschijnlijk dat een tweede toediening succesvol zal zijn. Apomorfine kan, indien nodig, worden geantagoneerd met naloxon (0,01-0,04 mg/kg IV). Braakneigingen of bradycardie als gevolg van apomorfine worden slechts beperkt geantagoneerd door naloxon (metoclopramide en atropine kunnen hiervoor worden overwogen). Bij katten is apomorfine als emeticum niet of nauwelijks effectief. Het emeticum van eerste keus is bij deze diersoort xylazine (0,66 mg/kg IM), dexmedetomidine (0,01- 0,02 mg/kg) of medetomidine (0,02- 0,04 mg/kg). In circa 60-90% van de gevallen zal een kat binnen 3 tot 10 minuten na toediening braken. Centraal depressieve effecten van deze alpha-adrenerge agonisten kunnen worden geantagoneerd met de antagonist atipamezole (0,05- 0,15 mg/kg IM, of langzaam IV) of door yohimbine (0,5 mg/kg IM).

De belangrijkste bijwerkingen van apomorfine, xylazine en (dex)medetomidine zijn verminderd bewustzijn en bradycardie.

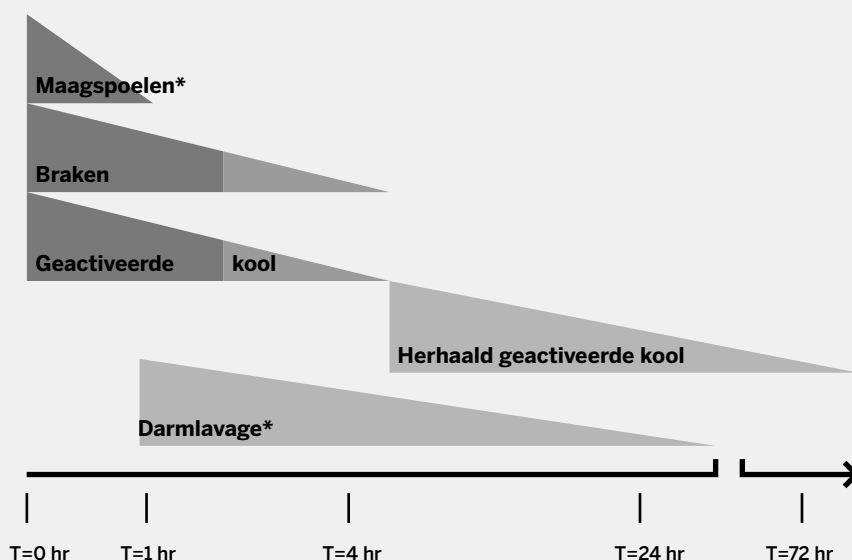
Een 3% oplossing van waterstofperoxide kan ook als lokaal werkend emeticum worden

Categorie		Middel	Dosis
Emetica ^a			
	hond	apomorfine	0,04 - 0,08 mg/kg (SC, IM) 0,03 - 0,04 mg/kg (IV)
	kat	xylazine dexmedetomidine medetomidine	0,66 mg/kg (IM)
			0,01 - 0,02 mg/kg (IM)
			0,02 - 0,04 mg/kg (IM)
Antidota emetica			
	apomorfine	naloxon	0,01 - 0,04 mg/kg (IV)
	xylazine (dex)medetomidine	atipamezol	0,05 - 0,15 mg/kg (IM of langzaam IV)
Geactiveerde kool (AK)			
	hond & kat	AK granulaat	1 - 2 g/kg (max. 50 gram) éénmalig
Herhaald AK ^b			
	hond & kat	AK granulaat	1 - 2 g/kg (max. 50 gram), gevolgd door 0,5 g/kg elke 2 - 6 uur

Tabel 1: Doseringen absorptie-verminderende behandelingen.

a. Zout, zeep of siroop/concentraat van ipecac zijn allen geen veilige en effectieve methoden om te laten braken.

b. Behandelingswijze wordt mede bepaald door de kinetiek van het toxine en het klinisch beeld van de patiënt.



Figuur 1. Absorptie-verminderende maatregelen en de termijn waarin ze de grootste invloed kunnen hebben.

- heeft betrekking op een toxine.
- heeft betrekking op een toxine die maaglediging/darmmotiliteit kan vertragen.
- heeft betrekking op een toxine met vertraagde afgifte en/of enterohepatische kringloop. De kinetiek van de toxine (o.a. T_{max} , het verdelingsvolume, en de halfwaardetijd) plus het klinisch beeld van de patiënt bepalen of, en hoe lang, verschillende absorptie-verminderende technieken zinvol zijn. In de regel is dit gedurende 12-24 uur maar incidenteel kan dit langer zijn.

* darm lavage en/of maagspoelen is vooral geïndiceerd bij levensbedreigende doseringen van toxinen waar de overige technieken niet, of onvoldoende, de absorptie kunnen verminderen.

gebruikt. Bij honden is dit net zo effectief gebleken als apomorfine. Het Amerikaanse 'Animal Poison Control Center' (APCC) raadt aan om 1,5 tot 2,2 mL/kg oraal te geven met een maximum van 45 mL. Dit kan na 10 tot 15 minuten éénmalig worden herhaald mocht de hond niet hebben gebraakt. Bij katten braakt maar 30% in reactie op dit middel en is het dus geen goed alternatief. De voornaamste bijwerkingen van 3% waterstofperoxide zijn langdurig braken en hematemesis.

Zout, afwasmiddel en siroop van ipecac zijn geen van allen veilige en efficiënte alternatieven om braken op te wekken en inmiddels obsoleet verklaard. Hoewel in het verleden vaak geadviseerd, is toediening van zout matig effectief in het opwekken van braken, en zeer risicovol wanneer het zout niet wordt uitgebraakt. Ernstige hypernatriëmie wordt al gezien vanaf 1,9 g/kg NaCl ($\approx$ 1 eetlepel voor een kleine hond) [20].

1.2 Maagspoeling

Maagspoelen werd in het verleden in de humane geneeskunde veelvuldig toegepast. In de laatste decennia is het gebruik sterk afgenomen omdat de behandeling bij mensen, in vergelijking met andere technieken zoals het induceren van braken en de toediening van geactiveerde kool (AK), substantieel minder effectief is gebleken [6;21;22]. Ook bij honden is aangetoond dat braken en/of toediening van AK effectievere behandelingen zijn voor absorptievermindering na

orale inname van een toxine [2;7;8].

Indicatie

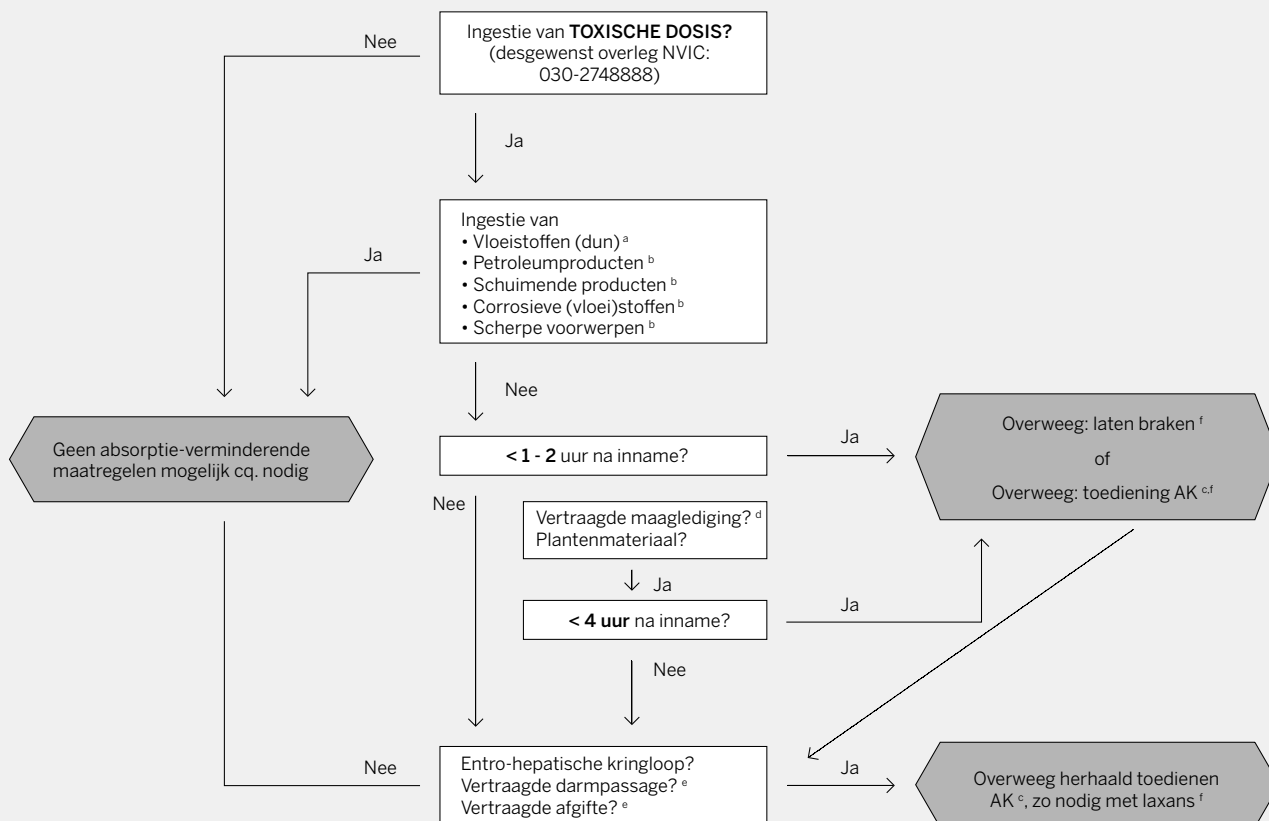
De algemene consensus is, dat alleen binnen een zeer korte periode na inname van de toxine (0,5-1 uur), en met name bij levensbedreigende intoxicaties door toxines met zeer specifieke eigenschappen, (bijv. slechte adsorptie aan AK en/of stoffen met een anti-emetische werking), er een indicatie is voor deze behandeling [6;8] (Fig. 1,2).

Contra-indicaties en complicaties

Contra-indicaties zijn: patiënten met onvoldoende luchtwegbescherming, inname van petroleum/schuimende producten, corrosieve stoffen, scherpe voorwerpen en onderliggende ziektebeelden die het risico op perforatie of bloedingen in het maagdarmkanaal verhogen. De belangrijkste complicaties zijn aspiratiepneumonie (daarom vóór het verwijderen van de tracheatube achtergebleven vocht in keel en luchtpijp afzuigen), mechanische schade, hypoxie en laryngospasme.

Uitvoering [5;23]

De samenstelling van de maaginhoud en de diameter van de maagsonde zijn bepalend of toxinen wel of niet uit de maag kunnen worden gespoeld. Maagspoelingen dienen onder volledige anesthesie te worden uitgevoerd, met bescherming van de luchtweg door de plaatsing van een endotracheale tubus met opgeblazen



Figuur 2: Stroomschema voor absorptie-verminderende therapie na potentiële intoxicatie.

- Te snelle absorptie.
- Contra-indicatie voor absorptie-verminderende maatregelen; overweeg bij scherpe voorwerpen chirurgisch ingrijpen.
- Zie tabel 2 (op TvD-website) voor toxinen die NIET aan geactiveerde kool (AK) binden.
- Bijv. anticholinergica (2e generatie antihistaminica).
- Bijv. preparaten met verlengde / vertraagde afgifte, grote hoeveelheden chocolade of ijzer tabletten.
- Onvoldoende respons (verwacht)? Overweeg bij een levensbedreigende intoxicatie < 1 uur na inname: maagspoelen, > 1 uur na inname: darmlavage.

ballon. Dieren kunnen hierbij in een Trendelenburgpositie (= kop lager dan achterhand) worden gebracht, maar mogen niet te schuin liggen (< 20°) omdat anders de buikinhoud het diafragma te veel belast. De maagspoeling kan worden uitgevoerd door met een maagsonde 25 tot 50 mL/kg (elektrolyten)vloeistof in te brengen en weer af te hevelen/afzuigen. Met name bij kleine dieren wordt aangeraden in plaats van water, een gebalanceerde, kristallijne infusievloeistof als spoelvloeistof te gebruiken om de elektrolytenhuishouding niet te verstoren. De spoelvloeistof is bij voorkeur lauwwarm om hypothermie te voorkomen. Overvulling van de maag moet worden voorkomen aangezien anders de vloeistof (met toxinen) het duodenum inloopt.

2 Geactiveerde kool (éénmalig en/of herhaalde giften)

Geactiveerde kool (AK) wordt gemaakt uit

organische materie dat in een reeks van stappen wordt omgezet in elementaire koolstof. Door de aanwezigheid van microporiën in de koolstofdeeltjes heeft AK een groot oppervlak (tot 2000 m² per gram) en daardoor een zeer groot adsorberend vermogen [24;25]. Geactiveerde kool wordt niet geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal en dierexperimentele studies laten bij orale toediening tot 15.000 mg/kg nog geen mortaliteit zien [16]. Echter niet alle toxinen binden aan AK (Tab. 2, op TvD-site). Studies laten zien dat onder gecontroleerde experimentele omstandigheden de toediening van AK de absorptie van medicatie significant kan verminderen, met name als het vroeg wordt toegediend [4;13;26;27]. Studies met honden laten een 67% en 64% plasmaconcentratie afname zien als AK 30 en 60 minuten na inname van een supra-therapeutische carprofendosering wordt toegediend [20;22]. Een meta-analyse van 64 humane vrijwilligersstudies toont aan dat

AK tot vier uur na inname de plasmaconcentraties van medicijnen kan beïnvloeden; de blootstelling werd met 49%, 38%, 24% en 11% gereduceerd als AK respectievelijk 0,5, 1, 2 en 4 uur na inname werd toegediend [4]. In de humane praktijk wordt zowel een positief als geen effect van AK op de klinische uitkomst van de vergiftigde patiënten gerapporteerd [28-30]. Dit variabele effect van AK kan onder meer verklaard worden door de verschillen in studieopzet met betrekking tot, het tijdstip van de interventie (Kan de AK nog wel in contact komen met de toxine?), en de hoeveelheid ingenomen toxine (Is de vermindering van de absorptie voldoende om het klinisch beeld te beïnvloeden?). Het is belangrijk om bij elke afzonderlijke casus te overwegen of het geven van AK de absorptie kan verminderen (Fig. 1, 2 en Tab. 2, op TvD-site).

Indicatie

Toedienen van AK kan zinvol zijn tot maximaal één á twee uur na inname. Bij grote hoeveelheden, of toxinen die de maaglediging vertragen kan deze behandeling tot vier uur na inname worden overwogen [5;12;13]. Bij toxinen die lang in de darmen aanwezig zijn, of daar weer in worden uitgescheiden, kan het zinvol zijn om elke twee tot zes uur AK toe te dienen. Voorbeelden hiervan zijn geneesmiddelen met vertraagde afgifte en toxinen die een enterohepatische kringloop (EHK) doorlopen. In deze situaties kan AK de in de darmen aanwezige toxine adsorberen. De kinetiek van de toxine (o.a. T_{max} , het verdelingsvolume, en de halfwaardetijd) plus het klinisch beeld van de patiënt bepalen of, en hoe lang, deze behandeling zinvol is. In de regel is dit gedurende 12 tot 24 uur maar incidenteel kan dit langer zijn.

Contra-indicaties, bijwerkingen en complicaties

Contra-indicaties zijn: verminderd bewustzijn, convulsies, inname van toxinen die snel leiden tot bewustzijnsdalingen of convulsies, toxinen die niet aan AK binden, ernstig verminderde darmperistaltiek of een ileus. Aangezien geactiveerde kool het zicht bij een scopie vertroebelt, wordt AK niet aangeraden bij situaties waarbij het wenselijk is een endoscopie uit te voeren. Bijwerkingen van AK zijn misselijkheid, braken, darmkrampen en zwarte ontlasting. Bedenk dat AK ook de absorptie van orale medicatie kan verminderen. De voornaamste complicatie is aspiratie.

Uitvoering [5;13](Tab. 1)

Alleen poedervormig geactiveerde kool (granulaat voor suspensie, bijv. Norit® Carbomix) is geschikt bij vergiftigingen. Tabletten en capsules met AK beschikken niet over voldoende adsorberend oppervlak om in geval van een vergiftiging een significante absorptievermindering te bewerkstelligen, ook niet wanneer zij worden vermalen [31]. De dosering bij een éénmalige gift is 1 tot 2 g/kg PO (maximaal 50 gram). Bij herhaalde toediening is de startdosis 1 tot 2 g/kg met vervolgdosering(en) van 0,5 g/kg. Honden zullen in veel situaties geactiveerde kool vermengd met water of vloeibaar voedsel gemakkelijk innemen. Een *in vitro* studie waarbij AK werd vermengd met hondenvoer liet slechts een vermindering van 1,4% in adsorptie voor paracetamol zien. Studies met humaan voedsel (bijv. melkproducten, zetmeelproducten) geven wisselende resultaten met betrekking tot het effect van voeding op de adsorptiecapaciteit van AK (maximaal 19% vermindering in adsorptiecapaciteit) [32-36]. Patiënten die AK niet vrijwillig willen opeten, kunnen het via 'dwangvoeding' of met de hulp van een naso- of orogastrische sonde toegediend krijgen.

Laxantia toediening bij AK

In het verleden werd standaard bij elke AK-gift een laxans toegediend om het risico op obstipatie te verminderen, en de AK met de gebonden toxine sneller het maagdarmkanaal te laten verlaten. Tegenwoordig wordt dit in de humane praktijk niet meer gedaan omdat er geen bewijs is dat een éénmalige dosis AK leidt tot obstipatie [37]. Geactiveerde kool met toegevoegd laxans is daarentegen wel geassocieerd met een hoger aantal complicaties (o.a. vocht en elektrolytenstoornissen) [21;37]. Bij honden met een carprofenintoxicatie werd geen verschil in de plasma-carprofenconcentratie gevonden indien AK met of zonder laxans werd toegediend [26]. Laxantia worden bij een éénmalige gift dus niet meer geadviseerd [5;13]. Ze kunnen overwogen worden bij inname van toxinen die de darmmotiliteit remmen, en bij herhaalde toedieningen van AK. Het laxans wordt dan op geleide van het ontlastingspatroon toegediend (natriumsulfaat: Glauber's zout (4 g per 50 g AK oplossing) of sorbitol (30% oplossing).

3 Darmlavage

Er kan zich een situatie voordoen waarbij een zeer toxische dosis is ingenomen waarvan wordt

verwacht dat de opname in de darmen in de komende uren nog zal plaatsvinden en de bovenstaande behandelingen de absorptie niet voldoende kunnen verminderen. Voorbeelden zijn preparaten met verlengde afgifte en een smalle therapeutische breedte (bijv. calcium kanaal blokkers, cocaïne bolletjes) of middelen die niet aan AK binden (bijv. lithium, ijzerpreparaten). In deze situaties wordt een totale maagdarmlavage met een polyethyleenglycol (PEG) oplossing aangeraden om het maagdarmkanaal volledig leeg te spoelen [5;38].

Indicatie

Een levensbedreigende intoxicatie met een toxine die langdurig in de darmen aanwezig is waarbij de overige absorptieverminderende technieken niet, of onvoldoende, de absorptie kunnen verminderen.

Contra-indicaties en complicaties

Contra-indicaties om deze behandeling uit te voeren zijn: verminderd bewustzijn, ileus, bloedingen in het maagdarmkanaal, ernstige elektrolytstoornissen, en gevaar voor hypervolemie (decompensatio cordis, ernstige nierinsufficiëntie). De voornaamste complicaties zijn aspiratie, misselijkheid en braken.

Uitvoering [5]

De PEG oplossing kan met een sonde in één keer, of onder lichte dwang met een 50 mL spuit, worden toegediend (50 mL/kg). Er treedt vervolgens binnen één á twee uur waterige diarree op, waarbij het darmkanaal wordt leeggespoeld. Indien het effect onvoldoende is (geen heldere diarree) dan de behandeling herhalen.

Discussie

Er zijn twee belangrijke aspecten die de keuze van absorptieverminderende behandeling bij een vergiftiging bepalen: 1) de effectiviteit en 2) de toepasbaarheid van de techniek. In sommige gevallen kunnen ook meerdere technieken naast elkaar worden ingezet.

Effectiviteit van absorptieverminderende technieken

Humaan geldt dat indien toxinen binden aan AK, het toedienen van AK de grootste absorptievermindering teweeg brengt, gevolgd door maagledigingstechnieken [3;6;21]. In de beperktere veterinaire studies blijkt dat geïnduceerd braken en AK superieur zijn aan maagspoelen. Maar of AK effectiever is dan geïnduceerd braken, is bij dieren niet aangetoond [2;7;8]. In een recente studie bij honden werd geen verschil gezien in absorptievermindering tussen geïnduceerd braken en de toediening van AK [27].

Toepasbaarheid van absorptieverminderende technieken

De reeds verstreken tijd na inname van een toxische stof

(Fig. 1, 2), de eigenschappen van deze stof (Fig 2, Tab. 2) en klinische conditie van de patiënt bepalen welke absorptieverminderende maatregel kan worden ingezet in geval van een vergiftiging. Het is belangrijk te bedenken dat het toepassen van een absorptieverminderende therapie ook een risico met zich meebrengt. Bij producten met een lage viscositeit, etsende en schuimende middelen is de enige veilige behandeling een klein beetje water geven om de slijmvliezen te spoelen (niet te veel in verband met risico op braken, oprispingen en aspiratie).

Combineren van absorptieverminderende technieken

Soms kunnen verschillende absorptieverminderende technieken tegelijkertijd, of in korte navolging van elkaar, gebruikt worden. Na (een poging tot) opwekken van braken kan, wanneer een patiënt weer goed wakker is, AK worden toegediend. Ook kan voor het starten van een darmlavage een gift AK gegeven worden.

Conclusie

Dit overzichtsartikel draagt bij aan de beslissing of, en wanneer, welke absorptieverminderende techniek(en) toegepast kunnen worden bij vergiftigde honden en katten. Bij elke patiënt moet een individuele afweging worden gemaakt ten aanzien van het risico van de behandeling versus het (potentiële) risico van de ingenomen toxine. Bij een vergiftiging zijn vier stappen te onderscheiden:

- 1) Is bekend welke stof is ingenomen? (laat evt. de eigenaar de verpakking meenemen)
- 2) Is de ingenomen dosis toxisch?
 - a. Desgewenst overleg met NVIC 030-2748888 (24/7 bereikbaar)
- 3) Is het tijdstip van inname bekend, en is absorptievermindering nog zinvol (Fig. 1, 2)?
- 4) Is er een absorptieverminderende techniek beschikbaar die effectief en toepasbaar is (Fig. 2, Tab. 2)?

Absorptieverminderende technieken, mits tijdig en correct ingezet, kunnen bijdragen aan het beperken van de potentiële ernst van de vergiftigingsverschijnselen bij een vergiftigde hond of kat. Kennis van de mogelijkheden en de beperkingen van de verschillende absorptieverminderende behandelingen is hierbij van essentieel belang.

Dankwoord

De auteurs danken Joost J Uilenreef DVM, MVR, DipEC-VAA, voor zijn inbreng bij de overwegingen voor het doseren van de emetica en hun antagonisten. Daarnaast gedanken de auteurs de inzet van professor dr. Jan Meulenbelt, voormalig hoofd van het NVIC en in december 2015 overleden, bij de totstandkoming van dit artikel. ●