

Bromadiolon-Vergiftung bei Füchsen

J. Kupper^{1,2}, T. Grobosch³, R. Kistler⁴, T. Sydler⁵, H. Naegeli¹

¹Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, ²Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Zürich, ³Institut für Toxikologie, Klinische Toxikologie und Giftnotruf Berlin, ⁴Jagd- und Fischereiverwaltung, Frauenfeld, ⁵Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich

Zusammenfassung

Bromadiolon ist ein gerinnungshemmendes Rodentizid, welches die Reaktivierung von Vitamin K₁ durch das Enzym Vitamin-K₁-Epoxidreduktase hemmt. Der vorliegende Bericht entstand als Folge eines Einsatzes von Bromadiolon zur Bekämpfung der Grossen Wühl- oder Schermaus (*Arvicola terrestris*) im Kanton Thurgau. Auf Grund der unsachgemässen Anwendung eines Köders, der 0.02 % Bromadiolon enthielt, sind mindestens 40 Füchse (*Vulpes vulpes*) gestorben. Der Verdacht auf eine Vergiftung mit einem gerinnungshemmenden Coumarinderivat konnte aufgrund der Sektionsbefunde gestellt werden. Die Bestätigung dieser Verdachtsdiagnose erfolgte durch den Nachweis von Bromadiolon in Blut, Thorax- und Abdominalflüssigkeit.

Schlüsselwörter: Bromadiolon, Rodentizid, Vergiftung, Fuchs

Bromadiolone poisoning in foxes

Bromadiolone is an anticoagulant rodenticide that inhibits the reactivation of vitamin K₁ by the enzyme vitamin K₁-epoxide reductase. The present case report originated from the application of bromadiolone against water voles (*Arvicola terrestris*) in north-eastern Switzerland. At least 40 foxes (*Vulpes vulpes*) were found dead after the inappropriate use of a bait that contained 0.02 % bromadiolone. Anticoagulant rodenticide poisoning was suspected on the basis of the postmortem examination and subsequently confirmed by the detection of bromadiolone both in the blood and in samples from thoracic and abdominal fluids.

Keywords: bromadiolone, rodenticide, poisoning, fox

Einleitung

Das synthetisch hergestellte Bromadiolon gehört zu den potenten Hydroxycoumarinen der neueren Generation, den sogenannten Superwarfarinen (Abb. 1). Derivate des Hydroxycoumarins wirken als Vitamin K₁-Antagonisten und hemmen dadurch die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Diese Gerinnungsfaktoren werden in der Leber als inaktive Vorstufen synthetisiert und danach durch Carboxylierung eines Glutaminsäurerestes aktiviert. Der Vorgang der Carboxylierung ist mit der Oxidation des Kofaktors Vitamin K₁ verbunden, wobei als Oxidationsprodukt das Vitamin K₁-Epoxid ent-

steht. Die Rückführung dieses Epoxids in die ursprüngliche Form des Vitamins K₁ wird durch das Enzym Vitamin-K₁-Epoxidreduktase vermittelt. Coumarinderivate hemmen die Vitamin-K₁-Epoxidreduktase und damit die Reaktivierung von Vitamin K₁ (Abb. 2; Murphy und Talcott, 2001; Knight, 2004).

Bromadiolonhaltige Köder wurden in einem landwirtschaftlichen Betrieb des Kantons Thurgau breitflächig ausgelegt, um die Grosse Schermaus (*Arvicola terrestris*) zu bekämpfen. Die Schermaus gilt als gefürchteter Schädling in Obst- und Rebanlagen, da sie die Wurzeln der Bäume komplett zernagt. In trockenen Biotopen lebt die Schermaus fast ausschliesslich in unterirdischen Gangsystemen. Im vorliegenden Fall wurde ein handelsüblicher Köder eingesetzt, der aus rot eingefärbten, 0.2–0.3 g schweren Kügelchen mit einem Durchmesser von 6–8 mm besteht. Der Gewichtsanteil von Bromadiolon betrug 0.02 %. Gemäss Gebrauchsanleitung müssten kleine Mengen des Köders (etwa 10 Kügelchen) an mehreren Stellen in die Gänge der Schermäuse gesteckt und anschliessend die Ausgestellen gut verschlossen werden, damit

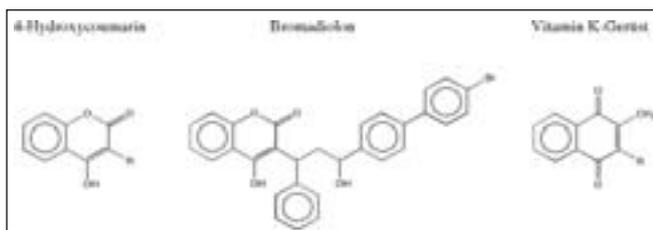


Abbildung 1: Strukturverwandtschaft zwischen Vitamin K und seinen Antagonisten. 4-Hydroxycoumarin wird vom Aromastoff Coumarin abgeleitet.

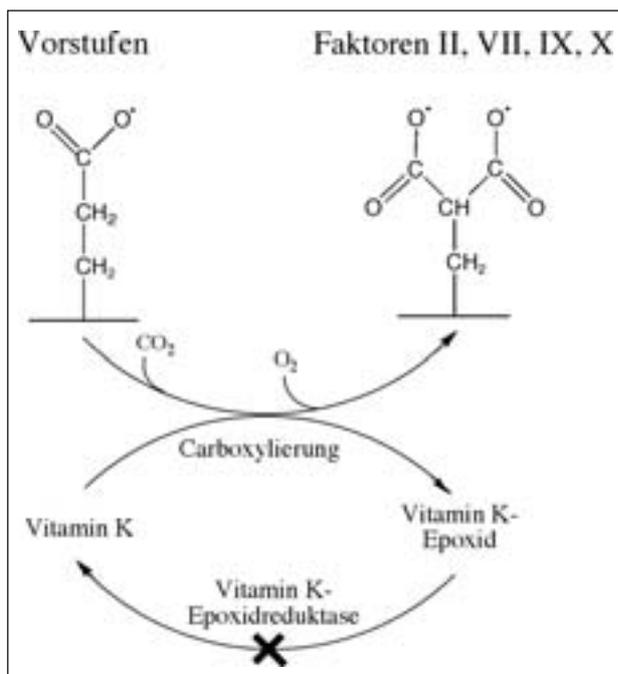


Abbildung 2: Hemmung der Vitamin K_1 -Epoxidreduktase durch die Coumarinderivate.

der Giftstoff nicht von Wild- und Haustieren aufgenommen werden kann. Anfang April, etwa 3 Wochen nach dem Ausbringen des Köders, trafen die ersten Meldungen von tot aufgefundenen Füchsen ein. Die örtliche Jagdaufsicht vermutete schliesslich einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz eines Rodentizids und dem Tod von mindestens 40 Füchsen. Insgesamt 5 verendete Tiere wurden in das Kantonale Tierspital Zürich zur Untersuchung eingesandt.

Pathologische Befunde

Das Sektionsbild aller 5 untersuchten Füchse war von Ansammlungen einer hell- bis tiefroten Flüssigkeit in Thorax und Abdomen geprägt. Bei einem Fuchs war die Bauchhöhle mit dunkelroten Blutgerinnseln gefüllt. Die Lungenoberfläche zeigte sich mehrheitlich gerötet. Aus dem Anschnitt des Lungengewebes floss eine dunkelrote Flüssigkeit ab. Der Mageninhalt blieb jeweils unauffällig, der Dünndarminhalt war jedoch dunkelrot gefärbt. Die Leber war bei einigen Tieren auffallend hell. Bei der histologischen Untersuchung von Lunge, Nieren und Kolon waren multiple Hämorrhagien sichtbar. Die pathologischen Befunde der Füchse deuteten somit auf massive innere Blutungen hin, ohne dass Spuren eines Traumas gefunden werden konnten.

Toxikologische Untersuchung

Von 2 verendeten Füchsen wurde eine Probe der Thorax- und Abdominalflüssigkeit erhoben. Von einem

anderen gestorbenen Fuchs konnte an einem Kapselriss der Leber nicht geronnenes Blut entnommen werden. Die 3 unterschiedlichen Proben wurden zuerst mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert und über Flüssigchromatographie aufgetrennt (Abb. 3). Rückstände von Bromadiolon konnten zweifelsfrei mit massenspektrometrischer Detektion nachgewiesen werden. Die Konzentration des Bromadiolons in Thorax- und Abdominalerguss betrug 55 ng/ml beziehungsweise 100 ng/ml. Die Bromadiolonkonzentration der Blutprobe erreichte 225 ng/ml.

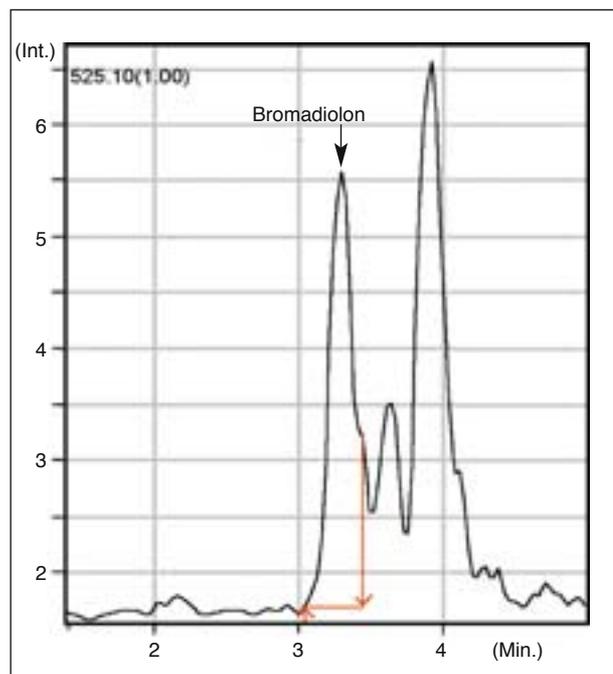


Abbildung 3: Fluoreszenz-Chromatogramm der Blutprobe mit 225 ng/ml Bromadiolon. Das Nachweisverfahren basiert auf einer sauren (pH 4.2) Extraktion mit 1-Chlorbutan und anschließender Trennung auf einer Water Atlantis dC_{18} Hochleistungs-Flüssig-Chromatographie-Säule (2.0 x 20 mm; 3 μ m) mit einem Gradientengemisch aus Methanol/0.1% Ameisensäure. Die Flussrate beträgt 0.6 ml/Min. Die nachfolgende Detektion erfolgte mittels Elektrospray-Injektion-Massenspektrometrie. Die Bestimmungsgrenze für Bromadiolon liegt bei 10 ng/ml.

Diskussion

Gemäss Auskunft des Herstellers wurde der hier eingesetzte Köder aus Teigwaren, Mais, Weizenmehl, Ananas- und Karottenpulver gefertigt. Da ein solches Gemisch von Füchsen gerne gefressen wird (Contesse et al., 2004) und der Köder unsachgemäss ausgelegt wurde, ist anzunehmen, dass die Tiere an einer Primärvergiftung durch direkte Aufnahme des Köders starben. Eine Sekundärvergiftung durch die Aufnahme subletal vergifteter Nager wäre ebenfalls möglich, da Bromadiolon über längere Zeit in der Leber gespeichert wird. Bei der Ratte, zum Beispiel, beträgt die Halbwertszeit von Bromadiolon 170 Tage (Parmar et al., 1987). Tatsächlich scheinen diverse Wild-

tierarten besonders durch potentielle Sekundärvergiftungen betroffen zu sein (Berny et al., 1997; Stone et al., 1999; Fournier-Chambrillon et al., 2004; Shore et al., 2002). In Frankreich stellen gemäss Berny et al. (1997) Sekundärvergiftungen durch Antikoagulantien die häufigste toxikologische Ursache von Todesfällen bei Haus- und Wildtieren dar. Ein vorübergehender Rückgang der Fuchspopulation nach Einsatz von Bromadiolon wurde ebenfalls solchen Sekundärvergiftungen zugeschrieben (Roul et al., 2003). Auch in der Schweiz wurde schon über Bromadiolonköder als Vergiftungsursache bei Haus- und Wildtieren berichtet (Rebeaud, 1982). Im vorliegenden Fall waren die Köder mit einem so genannten Mausepflug grossflächig ausgelegt worden, obwohl dieser Einsatz bewilligungspflichtig, beziehungsweise in gewissen Kantonen gänzlich verboten ist.

Bei den synthetischen Antikoagulantien kann zwischen den älteren Coumarinderivaten der ersten Generation (zum Beispiel Warfarin) und den weit toxischeren Derivaten der neueren Generation (zum Beispiel Bromadiolon, Brodifacoum oder Diphacinon) unterschieden werden. Die akute orale Dosis letalis media (LD_{50}) von Warfarin liegt bei Hund und Katze im Bereich von 5–300 mg/kg Körpergewicht (Tab. 1), jedoch kann die repetitive Einnahme von nur 1 mg/kg/Tag zu tödlichen Vergiftungen führen. Für die neueren Derivate, wie zum Beispiel Bromadiolon, beträgt die toxische Dosis bei wiederholter Einnahme nur noch 0.1–0.5 mg/kg/Tag, die übertragen auf die Füchse einer Ködermenge von weniger als 2.5 g/kg/Tag entsprechen würde (Murphy und Talcott, 2001; Gfeller und Messonnier, 2004). Der Vorrat an Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X ist bei einer Coumarinvergiftung erst nach 2–5 Tagen aufgebraucht, so dass mit den ersten Symptomen erst nach einer Latenz von mindestens 24 Stunden zu rechnen ist. Dabei reagieren Monogastrier empfindlicher als Wiederkäuer.

Im Falle einer Coumarinvergiftung bei Hunden oder Katzen würde die Therapie auf dem Einsatz von Vitamin K_1 (Phytomenadion) als spezifisches Antidot beruhen. Da die Gerinnungsfaktoren zuerst neu syn-

Tabelle 1: Akute orale LD_{50} -Werte (in mg/kg Körpergewicht) bei einmaliger Aufnahme verschiedener Coumarinderivate.

	Maus	Ratte	Hund	Katze
Warfarin	374	60	20–300	5–30
Bromadiolon	0.99–1.75	0.59–1.13	11–15	> 25
Brodifacoum	0.4	0.16–0.4	0.25–3.5	14.7
Chlorophacinon	1.16	2–20.5	50–100	50–100
Coumafen	374	3	20–50	6–40
Difenacoum	0.8	1.8	50	100
Difethialon	1.29	0.56	4	16
Diphacinon	340	1.5–17	0.9–8	15

thetisiert werden müssen, vergehen bis zu einer Teilerstition der Gerinnungsfähigkeit mindestens 6–8 Stunden (Murphy und Talcott, 2001; Knight, 2004). Lebensbedrohliche Blutungen müssen daher sofort durch Substitution der fehlenden Faktoren, mittels einer Plasma- oder Bluttransfusion, behandelt werden. Verabreichung von Aktivkohle als gastrointestinales Adsorbens ist nur unmittelbar nach Köderaufnahme sinnvoll, beim Ausbruch der ersten Symptome aber zwecklos. Die synthetischen Vitamine K_3 (Menadion) und K_4 (Menadiol) sind kontraindiziert, da sie potentiell toxisch sind und nur eine beschränkte koagulatorische Wirkung vorweisen (Lüttwitz und Schulz, 2000). Initial sollten 5 mg/kg Vitamin K_1 subcutan, an mehreren Orten verteilt, verabreicht werden. Die orale Erhaltungsdosis beträgt 2.5 mg/kg Vitamin K_1 , aufgeteilt auf 2 Verabreichungen täglich, während 5–7 Tagen bei Vergiftungen mit Warfarin oder während mindestens 3 Wochen bei Vergiftungen mit Superwarfarinen der neueren Generation. Phytomenadion kann aus Ampullen oder in Form der preiswerteren Kautabletten mit dem Futter verabreicht werden. Da ein hoher Fettgehalt des Futters die orale Bioverfügbarkeit von Vitamin K_1 steigert, wird die Gabe von Konservenfutter empfohlen (Murphy und Talcott, 2001). Wegen der langen Eliminationshalbwertszeiten der Coumarinderivate der neueren Generation (5 Tage beim Hund) sollte nach Behandlungsende nochmals der Gerinnungsstatus mittels Prothrombinzeit nach Quick überprüft werden (Eason & Wickstrom, 2001; Plumb, 2002).

Intoxication au Bromadiolon chez des renards

Le bromadiolon est un rodenticide anticoagulant qui empêche la réactivation de la vitamine K_1 par le biais de l'enzyme vitamine- K_1 -époxyde-réductase. Le présent article est la conséquence de l'usage de Bromadiolon pour combattre les campagnols

Avvelenamento da bromadiolone nelle volpi

Bromadiolone è un rodenticida ad azione anticoagulante che impedisce la riattivazione della vitamina K_1 tramite l'enzima vitamina K_1 epossido-reduttasi. L'analisi qui presente è nata quale seguito dell'uso di bromadiolone per la lotta contro arvi-

terrestres (*Arvicola terrestris*) dans le canton de Thurgovie. Suite à une application incorrecte d'un appât contenant 0.02% de Bromadiolon, au minimum 40 renards (*Vulpes vulpes*) ont péri. La suspicion d'une intoxication avec un anticoagulant dérivé de la coumarine a été posée sur la base de l'autopsie. La confirmation de ce diagnostic a été obtenue par la mise en évidence de Bromadiolon dans le sang ainsi que dans le liquide thoracique et abdominal.

cola (*Arvicola terrestris*) nel canton Turgovia. A causa dell'uso non appropriato di una trappola, contenente 0.02 % di bromadiolone, sono morte almeno 40 volpi (*Vulpes vulpes*). Il sospetto di avvelenamento con un derivato anticoagulante della coumarine è stato fatto sulla base di reperti di sezione. La conferma di questo sospetto è avvenuta grazie al riscontro di bromadiolone nel sangue, nel liquido toracico e addominale.

Literatur

Berny P.J., Buronfosse T., Buronfosse F., Lamarque E., Lorgue G.: Field evidence of secondary poisoning of foxes (*Vulpes vulpes*) and buzzards (*Buteo buteo*) by bromadiolone, a 4-year survey. *Chemosphere* 1997, 35: 1817–1829.

Contesse P., Hegglin D., Gloor S., Bontadina F., Deplazes P.: The diet of urban foxes (*Vulpes vulpes*) and the availability of anthropogenic food in the city of Zurich, Switzerland. *Mamm. Biol.* 2004, 69: 81–95.

Eason C.T., Wickstrom M.: Vertebrate pesticide toxicology manual: information on poisons used in New Zealand as vertebrate pesticides – anticoagulant poisons. Department of Conservation Technical Series 23. Department of Conservation, Wellington, New Zealand, 41–74.

Fournier-Chambrillon Ch., Berny P.J., Coiffier O., Barbedienne P., Dassé B., Delas G., Galineau H., Mazet A., Pouzenc P., Rossoux R., Fournier P.: Evidence of secondary poisoning of free-ranging riparian mustelids by anticoagulant rodenticides in France: Implications for conservation of european mink (*Mustela lutreola*). *J. Wildl. Dis.* 2004, 40: 688–695.

Gfeller R.W., Messonnier S.P.: Handbook of small animal toxicology and poisonings. Mosby, St. Louis, Missouri, 2004, 321–326.

Knight A.P.: Coumarin Glycosides. In: Clinical veterinary toxicology. Hrsg. K.H. Plumlee, Mosby, St. Louis, Missouri, 2004, 388–391.

Lüttwitz von M., Schulz H.: Vitamin K₃: Keine Alternative zu Vitamin K₁. *Tierärztl. Umschau* 2000, 55: 155–161.

Murphy M.J., Talcott P.A.: Anticoagulant Rodenticides. In: Small animal toxicology. Eds. M.E. Peterson and P.A. Talcott, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001, 406–419.

Parmar G., Bratt H., Moore R., Batten P.L.: Evidence for a common binding site in vivo for the retention of anticoagulants in rat liver. *Hum. Toxicol.* 1987, 6: 431–432.

Plumb D.C.: Phytonadione. In: Veterinary drug handbook. Iowa state press, 2002, 1121–1123.

Rebeaud L.: La revanche du rat des champs. *L'Express* 1982, 24–30:89.

Raoul F., Michelat D., Ordinaire M., Décoté Y., Aubert M., Delattre P., Deplazes P., Giraudoux P.: Echinococcus multilocularis: secondary poisoning of fox population during a vole outbreak reduces environmental contamination in a high endemicity area. *Int. J. Parasitol.* 2003, 33: 945–954.

Shore R.F., Birks J.D.S., Afsar A., Wienburg C.L., Kitchener A.C.: Spatial and temporal analysis of second-generation anticoagulant rodenticide residues in polecats (*Mustela putorius*) from throughout their range in Britain, 1992–1999. *Environ. Pollut.* 2003, 122: 183–193.

Stone W.B., Okoniewski J.C., Stedelin J.R.: Poisoning of wild-life with anticoagulant rodenticides in New York. *J. Wildl. Dis.* 1999, 35: 178–193.

Korrespondenzadresse

J. Kupper, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich; E-Mail: jacqueline.kupper@vetpharm.unizh.ch

Manuskripteingang: 22. Dezember 2005

Angenommen: 30. Januar 2006