

## PROPYLEENGLYCOL INTOXICATIE BIJ EEN PONY

### *Propylene glycol intoxication in a pony*

P. Deprez<sup>1</sup>, R. Deconinck<sup>2</sup>, L. Lefère<sup>1</sup>, D. De Clercq<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vakgroep Interne Geneeskunde van de Grote Huisdieren,  
Faculteit Diergeneeskunde, Salisburylaan 133, B- 9820 Merelbeke

<sup>2</sup>Dierenkliniek aan de Watergang, Kerkstraat 74, B-9170 Sint-Gillis-Waas

### SAMENVATTING

Een niet-fatale propyleenglycol intoxicatie bij een pony wordt besproken aan de hand van de klinische symptomen gevolgd door een kort literatuuroverzicht in verband met propyleenglycol intoxicatie bij grote huisdieren. Het belang van een duidelijk herkenbare identificatie van het product wordt hierbij benadrukt.

### SUMMARY

A case of non-fatal propylene glycol intoxication in a pony is described and a brief literature review is given on propylene glycol intoxication in large domestic animals, emphasizing the importance of an adequate labelling of the product.

### INLEIDING

Propyleenglycol wordt frequent gebruikt bij de behandeling van ketonemie en drachtigheidtoxicose bij herkauwers. Na opname doorheen de penswand wordt het in de lever gemetaboliseerd tot lactaat en daarna als pyruvaat gebruikt in de gluconeogenese. De vloeistof heeft een helder, kleurloos en olieachtig uitzicht en lijkt daardoor sterk op paraffineolie. Beide producten worden soms in gelijkaardige verpakkingen verkocht waardoor verwisseling mogelijk is. In dit rapport worden de gevolgen van de accidentele toediening van propyleenglycol in plaats van paraffineolie aan een pony beschreven.

### CASUÏSTIEK

Een 15 jaar oude pony ruin met een lichaamsgewicht van 365 kg moest in het kader van een behandeling voor obstipatiekoliek 3,5 liter paraffineolie toegediend krijgen. Per vergissing werd, na 1,5 liter paraffineolie, 2 liter propyleenglycol via een neusslokdarmsonde toegediend. Ongeveer 20 minuten na de toediening belde de eigenares terug om te melden dat de pony als het ware "dronken" was. Bij het terugbezoek, ongeveer

45 minuten na de toediening, bleek de pony erg suf en atactisch te zijn. Er was ook speekseluitvloeï aanwezig.

Het dier werd behandeld met niet-steroidale ontstekingsremmers (Finadyne 6 ml IV) en om de circulatie te ondersteunen werd 18 liter water via een neusslokdarmsonde toegediend, verspreid over 24 uren.

De volgende dag was de ataxie verdwenen en was de eetlust vrijwel genormaliseerd. Bloedgasanalyse toonde op dat moment een heel milde respiratoire acidose aan (pH: 7,3; PCO<sub>2</sub>: 48,2 mm Hg; bicarbonaat: 24,5 meq/l). De mestconsistentie was iets platter dan de vorige dag en de mest had een sterk afwijkende zurige geur. Dezelfde afwijkende geur werd ook waargenomen in de ademlucht van de pony. De hoeven waren iets warmer dan normaal, maar duidelijke symptomen van hoefbevangenheid waren afwezig.

In de daaropvolgende dagen werden geen afwijkende symptomen meer waargenomen, maar volgens de eigenares bleef de afwijkende geur van de ademlucht nog dagenlang aanwezig.

Een maand later werd de pony opnieuw klinisch onderzocht. Bij onderzoek op stap, draf en galop werden geen bewegingsstoornissen opgemerkt. Elektromyografisch onderzoek van de gluteusspieren en rugstrek-

kers was normaal. Bij bloedonderzoek werden geen afwijkingen aangetroffen van de lever-, nier- of spierparameters.

Het incident is reeds meer dan drie jaar geleden gebeurd en de pony blijft op zijn normaal niveau presteren.

## BESPREKING

Propyleenglycol wordt courant gebruikt in de industrie, onder andere als oplosmiddel, antivriesmiddel en als component in remvloeistoffen. In het dagelijkse leven komen we ermee in contact via voedingsmiddelen, cosmetica en geneesmiddelen, waar het als oplosmiddel en als conserveringsmiddel gebruikt wordt. In de diergeneeskunde wordt propyleenglycol gebruikt in de behandeling en preventie van ketonemie bij herkauwers en als excipiënt in medicatie voor parenterale toediening.

Lange tijd werd aangenomen dat propyleenglycol een zeer brede veiligheidsmarge had. Dit geloof werd onder andere gesteund door proeven op ratten waarbij een LD50 na orale toediening van 50 ml per kilogram bekomen werd (Martin en Finberg, 1970). Later werd opgemerkt dat propyleenglycol toch niet zo onschuldig bleek te zijn en door sommige auteurs werden intoxicaties bij de mens vermeld (Martin en Finberg, 1970; Kelner en Bailey, 1985). De acute perorale LD50 werd nadien aangepast tot 32, 18 en 9 ml/kg voor respectievelijk ratten, konijnen en honden. Voor rund en paard zijn geen exacte gegevens beschikbaar over perorale LD50 dosissen, maar in de literatuur zijn voor het paard perorale toxische dosissen vermeld van 1,9 tot 7,6 ml per kg en fatale dosissen vanaf 7 ml per kg (Schmitz, 1998). In het hier beschreven geval werd ongeveer 5,5 ml per kg toegediend. Deze hoeveelheid induceerde inderdaad duidelijke symptomen van intoxicatie maar zonder een fatale afloop. Voor het rund lijkt de gemiddelde toxische dosis op 2,6 ml/kg te liggen (Galey, 1996). Bij grote hoeveelheden propyleenglycol toegediend via intraveneuze weg, werden ook toxische effecten waargenomen bij het kalf (Gross *et al.* 1979) en het paard. In een studie van Spurlock *et al.* (1982) stierven 3 van de 6 veulens die een propyleenglycol bevattend diluent toegediend kregen (2,1 liter over een periode van 5 dagen).

De voornaamste symptomen die opgemerkt worden bij intoxicatie met grote hoeveelheden propyleenglycol zijn zenuwsymptomen en, bij perorale toediening, gastro-intestinale symptomen. De zenuwsymptomen bestaan vooral uit ataxie en depressie en kunnen vrij

vlug na de toediening van propyleenglycol optreden. Myers en Usenik (1969) en Dorman en Haschek (1991) beschrijven dat de symptomen optreden 15 minuten na toediening. van den Wollenberg *et al.* (2000) merkten de symptomen op één tot twee uur na toediening van propyleenglycol. De verklaring voor deze zenuwsymptomen ligt vooral in de accumulatie van lactaat in het lichaam. Propyleenglycol wordt immers geresorbeerd uit de darm en wordt voor ongeveer de helft via de urine uitgescheiden. De overige helft wordt via alcohol- en aldehydedehydrogenasen omgezet tot lactaat (Arulanantham en Genel, 1978). L-lactaat wordt in het lichaam via de Krebs-cyclus gebruikt voor de gluconeogenese. D-lactaat wordt veel trager gemetaboliseerd en kan zich bij overmatige productie opstapelen met een metabole acidose tot gevolg (Christopher *et al.*, 1990). Vooral opstapeling van lactaat in de hersenen kan aanleiding geven tot zenuwsymptomen wegens het lagere gehalte lactaatdehydrogenase in dit weefsel. van den Wollenberg *et al.* (2000) vonden gedurende 24 tot 48 uur een stijging van het lactaatgehalte in het bloed bij twee paarden na accidentele toediening van propyleenglycol. Ook bij de mens wordt deze acidose beschreven na toediening van propyleenglycol (Kelner en Bailey, 1985).

De gastro-intestinale symptomen na propyleenglycol toediening berusten bij monogastrische individuen vooral op een direct irriterend effect van het propyleenglycol op de mucosae: koliek en vooral diarree zijn de meest voorkomende symptomen. Bij de lijkschouwing werden letsels aan de maagmucosa en een diffuse enterocolitis aangetroffen bij een paard dat 7,6 ml propyleenglycol per kg lichaamsgewicht had gekregen (Myers en Usenik, 1969). Speekselen wordt ook beschreven na overmatige perorale toediening van propyleenglycol (Dorman en Haschek, 1991). Dit symptoom was ook in het hierboven beschreven geval aanwezig. Irritatie van de maag- en/of darmmucosa zou hiervan de oorzaak kunnen zijn.

Een abnormale geur van mest en van uitgedemde lucht wordt frequent vermeld in de literatuur (Dorman en Haschek, 1991; McClanahan *et al.* 1998; Myers en Usenik, 1969; van den Wollenberg *et al.*, 2000). In het hierboven beschreven geval vermeldde de eigenares, naast de initiële zurige mestgeur, ook een afwijkende ademgeur die aanwezig bleef tot dagenlang na de toediening van de propyleenglycol. De precieze oorzaak van deze afwijkende geur is niet bekend.

Ondanks het frequente gebruik van propyleenglycol bij het rund zijn er weinig beschrijvingen van perorale intoxicaties bij herkauwers. Pintchuk *et al.*

(1993) beschrijven een propyleenglycol intoxicatie bij melkvee en Ivany en Anderson (2001) beschrijven een intoxicatie bij een lama. Bij herkauwers lijkt een matige tot chronische overmaat van propyleenglycol vooral een negatieve invloed te hebben op de pensflora, de voormagenmotiliteit en de eetlust (Fleming, 1996), terwijl hogere doseringen ook ataxie en depressie kunnen veroorzaken. De verdunning in de pensinhoud en de gekeratiniseerde wand van de pens zorgen bij herkauwers waarschijnlijk voor het ontbreken van de kolieksymptomen en het speekselen, die bij monogastrische dieren gezien worden na overmatige propyleenglycol toediening.

Een intrigerend en nog onverklaard aspect van propyleenglycol intoxicatie is de invloed ervan op de glucosespiegel in het bloed. Zowel bij de mens (Martin en Finberg, 1970) als bij het paard (van den Wollenberg *et al.*, 2000) werd soms hypoglycemie beschreven, terwijl ook normoglycemie (Arulanantham en Genel, 1978) of hyperglycemie (van den Wollenberg *et al.*, 2000) vermeld werd.

De behandeling van een propyleenglycol intoxicatie is vooral symptomatisch, waarbij de metabole acidose gecorrigeerd wordt met bicarbonaatinfuus. Bij circulatoire of respiratoire collaps tengevolge van de acidose kunnen bijkomende bloeddrukondersteunende maatregelen of zuurstoftoediening aangewezen zijn. Infuus is, behalve voor de correctie van de acidose en de ondersteuning van het circulerende volume, ook aangewezen om neerslag van propyleenglycol in de nieren te voorkomen. Oedeem van de nieren en renale tubulaire necrose werden onder andere door Dorman en Haschek (1991) beschreven. Longoedeem kan ook optreden bij propyleenglycol intoxicatie. Dit kan ontstaan door een directe verstoring van de hartfunctie of als gevolg van de vloeistoftherapie wanneer nierinsufficiëntie aanwezig is. In dit laatste geval dient de infuussnelheid aangepast te worden en zijn diuretica of ondersteunende medicatie voor de nierfunctie aangewezen. Indien hypoglycemie aanwezig is, kan het infuus met glucose gesupplementeerd worden. In het acute stadium kan bij het paard geprobeerd worden via maagsondage een deel van de propyleenglycol af te hevelen of de resorptie ervan te verminderen door het toedienen van paraffineolie. In het hierboven beschreven geval kan de gunstige afloop voor een deel te wijten zijn aan de simultane toediening van paraffineolie en propyleenglycol. Wegens het negatieve effect van propyleenglycol op de pensflora kan de behandeling bij herkauwers aangevuld worden met transfaunatie.

De preventie van propyleenglycol intoxicatie bij grote huisdieren berust vooral op het respecteren van de dosis bij herkauwers en het vermijden van verwisseling met paraffineolie bij paarden. De soms erg vergelijkbare verpakking van deze twee producten kan vooral in dierenartsenpraktijken die zowel runderen als paarden behandelen, verwisseling in de hand werken. In dat opzicht is het "Good Veterinary Practice" om een strikte scheiding van opslag en een duidelijk onderscheidbare etikettering te hanteren die ook bij gedeeltelijk gebruik aanwezig moet blijven.

Zoals blijkt uit het hierboven beschreven geval en de twee gevallen beschreven door van den Wollenberg *et al.* (2000) verloopt een accidentele toediening van propyleenglycol aan het paard niet steeds fataal. Alle maatregelen moeten echter wel genomen worden om dergelijke incidenten te vermijden.

#### LITERATUUR

- Arulanantham K., Genel M. (1978). Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. *The Journal of Pediatrics* 93, 515-516.
- Christopher M.M., Eckfeldt J.H., Eaton J.W. (1990). Propylene-glycol ingestion causes D-lactic acidosis. *Laboratory Investigation* 62, 114-118.
- Dorman D.C., Haschek W.M. (1991). Fatal propylene glycol intoxication in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 198, 1643-1644.
- Fleming S.A., 1996. Ketosis of ruminants. In: Smith B.P. (editor). *Large Animal Internal Medicine 2° ed.*, Mosby, St Louis, p 1455-1463.
- Galey F.D. (1996). Disorders caused by toxicants. In: Smith B.P. (editor). *Large Animal Internal Medicine 2° ed.*, Mosby, St Louis, p 1874-1919.
- Gross D.R., Kitzman J.V., Adams H.R. (1979). Cardiovascular effects of intravenous administration of propylene glycol and of oxytetracycline in propylene glycol in calves. *American Journal of Veterinary Research* 40, 783-791.
- Ivany J.M., Anderson D.E. (2001). Propylene glycol toxicosis in a llama. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218, 243-244.
- Kelner M.J., Bailey D.N. (1985). Propylene glycol as a cause of lactic acidosis. *Journal of Analytical Toxicology* 9, 40-42.
- Martin G., Finberg L. (1970). Propylene glycol: a potentially toxic vehicle in liquid dosage form. *The Journal of Pediatrics* 77, 877-878.
- McClanahan S., Hunter J., Murphy M., Valberg S. (1998). Propylene glycol toxicosis in a mare. *Veterinary and Human Toxicology* 9, 40-42.
- Myers V.S., Usenik E.A. (1969). Propylene glycol intoxication of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 155, 1841.
- Pintchuk P.A., Galey F.D., George L.W. (1993). Propylene glycol toxicity in adult dairy cows. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 150.

Schmitz D.G. (1998). Toxicologic problems. In: Reed S.M. en Bayly W.M. (editors). *Equine Internal Medicine*, W.B. Saunders, Philadelphia, p 1008-1009.

Spurlock S.L., Powers T.E., Varma K.J., Powers J.D. (1982). Chloramphenicol-propylene glycol toxicity following constant intravenous infusion in horses. *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology*, p 691-695.

van den Wollenberg L., Pellicaan C.H.P., Müller K. (2000). Een intoxicatie met propyleenglycol bij twee paarden. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 125, 519-523.

#### Uit het verleden

#### UIT DE COLLECTIE VAN PROF. F. VERSCHOOTEN (MET EEN COMMENTAAR VAN HEMZELF)

Op de kliniek Heelkunde van de grote Huisdieren kreeg Prof. J. Bouckaert in 1965 een potje "zalf" en een bijgevoegd briefje van een zekere Heiman Frans Vereecken uit het rusthuis van Eksaarde. Het potje bevatte een stinkend goedje dat best kon vergeleken worden met zwart slijkerig rioolbezinksel.

Antoine De Moor en ikzelf, toen jonge assistenten, togen naar Eksaarde, waar we in de vroege avond een reeks rustende stokoude vrouwen voor een groot venster uitgesteld zagen. Ze werden redelijk onrustig en

gingen bijna over hun toeren als ze die twee jonge mannen - natuurlijk vooral Antoine - zo onverwacht te zien kregen op een zoveelste uitdovende avond.

We werden vrij vlug ontnuchterd door een verpleegster die, toen we naar Heiman Frans Vereecken vroegen, ons direct wist te vertellen dat deze persoon naar iedereen brieven schreef, zelfs naar de president van de Verenigde Staten. We troffen hem aan op zijn kamertje en vrij vlug bleek dat hij van zijn wonderzalf alleen wat geld wou maken. We beloofden, vals als we waren, zijn zalf uit te proberen, hem dan het resultaat "te laten geworden" en later over de prijs te onderhandelen!

G.Z.J. C. Eksaarde 11-3-65  
*Sober Leven, Lang Leven.*

*Aan de Gehachte Heer Professor  
B. Bauckart,*

*Gehachte Heer Professor Ik heb naar dat Paard van Julien van de Vijver Marchant eens weesten zien Ik, hoop dat het zal genezen maar Ik, zou eens graag met Den Heer Professor, willen spreken voorzeker in Uw voordeel als Professor, Ik, ook zoo weet over genezen van Paarden, ook van Brandwonden, Ik, heb zelfs een Breve, om den Aargroe te bevorderen Ik, ben reeds de 80 jaar voorbij en heb niemand die mij kan opvolgen en wil het niet laten verloren gaan en spat kan ik, ook genezen, gekloofde voeten ook, ook de Groe van de voeten, ook de Bleinen van de schapen ook de tanden, van de paarden, zonder pijn, en als ze niet kunnen wateren, op een Kwartier is die beest er van verlost zonder Inspuiten, Ik, ben natuurlijk geen veeart maar dat geleerd van mijne StiefVader en het haar dat met mijn, zalf gebruikt word is altijd het zelfd hetgeen de beeste draagt indien de Gehachte Heer er belang in steld verwittig mij, of breng mij een een bezoek Ik, ten Gehachte Uwe, diensten als het mogelijk is Gehachte Heer Professor heb ik, liefst dat mijnheer tot hier eens komt want verplaatsen is niet zoo gemakkelijk voor Mij. Ik heb reeds aan den Directeur eens geschreven maar Ik, heb geen Antwoorje mogen ontvangen.*

*Ik, hoop met dit geval dat ik, Uw, naam heb leeren kennen dat Ik, mij nu kenbaar maak en hoop en Antwoorje te mogen ontvangen Ik, had vergeten een zegel bij te voegen voor antwoord en heb niets mogen Ontvangen, Ik, steek nu en zegel bij en hoop en antwoordje te mogen ontvangen en Dank op voorhand en Bied Gehachte Heer Professor, Met nederigheid en Diepen Heerbied, Mijne, Hartelijke Groeten*

*Adres M. Wed. Heiman Frans Vereecken  
94, Trusthoord, 94  
Eksaarde  
(Pro. Oost VI)*