

EMETICA EN ANTI-EMETICA

Braken wordt geïnduceerd door stimulatie van het braakcentrum in het verlengde merg. De prikkels zijn vooral afkomstig uit de maagdarmltractus via afferente parasympathische en sympathische neuronen en vanuit het labrynt (braken bij evenwichtsstorlngen, reiszlekte, ...). Stimulatie van de receptoren in de maagdarmltractus gebeurt vooral door distensie, irritatie, ontsteking en veranderingen in osmolariteit van de maagdarmlnhold. Naast het eigenlijke braakcentrum is er de nabij gelegen "*chemoreceptor trigger zone*" (CTZ), die aan de bloed-hersensbarrière ontsnapt en geprikkeld wordt door metabolielen (o.a. ketonen), door toxines of geneesmiddelen in het bloed. De CTZ staat in verbinding met het eigenlijke braakcentrum.

Bij de centrale effecten t.h.v. het braakcentrum zijn o.a. 5-hydroxytryptamine of serotonine (5-HT_{1A}-receptor) en α_2 -adrenerge receptoren betrokken (braken als neveneffect bij α_2 -adrenerge sedativa); bij activatie van de CTZ o.a. dopamine (D₂-receptor), noradrenaline, 5-HT (5-HT₃-receptor), acetylcholine (muscarine M₁-receptor), endogene opiaten; en bij stimulatie van het labrynt o.a. acetylcholine-M₁-receptoren en histamine-H₁-receptoren. Dit verklaart het anti-emetisch effect van antagonistn van deze neurotransmitters.

Er bestaan echter belangrijke speciesverschillen. Zo induceert apomorfine, een dopamine-D₂-receptor agonist, braken bij hond en mens, maar niet bij kat, varken en paard. α_2 -Adrenerge agonisten, zoals xylazine, zijn krachtige emetica bij de kat, maar zijn minder actief bij de hond.

Bij de afferente mechanismen in de gastroïntestinale tractus zijn 5-HT₃-receptoren betrokken, vooral bij braken geïnduceerd door cytotoxische substanties. 5-HT is hierbij o.m. afkomstig van de enterochromaffine cellen van de darmmucosa. Bij de efferente componenten van de braakreflex, die verloopt via de vagus en myenterische neuronen, zijn o.a. D₂-, 5-HT₄-, M₂- en motiline receptoren belangrijk (perifere receptoren).

Met uitzondering van α_2 -adrenerge agonisten en fenothiazines, zijn agonisten en antagonistn van deze neurotransmitters in België niet geregistreerd voor diergeneeskundig gebruik en derhalve niet opgenomen in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium voor Diergeneeskundig Gebruik. In deze bijdrage verwijzen we alleen naar actieve substanties die in het humane repertorium vermeld zijn. Farmacokinetische gegevens bij huisdieren zijn meestal niet beschikbaar.

Emetica

De belangrijkste emetica zijn apomorfine en xylazine.

Apomorfine, een dopamine D₂-agonist, is een centraal werkend emeticum (CTZ en vestibulair systeem), vooral bij de hond bij orale intoxicatie. De belangrijkste neveneffecten zijn respiratoire depressie, sedatie, bradycardie, hypotensie, salivatie. De dosering bij hond en kat bedraagt 0,02 - 0,04 mg/kg i.v. of 0,04 - 0,1 mg/kg i.m. of s.c. Apomorfine is in België niet meer als specialiteit op de markt.

Xylazine, een α_2 -adrenerge agonist, is een efficiënt braakmiddel, vooral bij de kat. De dosering bij hond en kat bedraagt 0,2 mg/kg i.v. of 0,45 mg/kg i.m. Bij deze lage dosering treedt geen uitgesproken sedatie op. Voor verdere gegevens verwijzen we naar het diergeneeskundig repertorium.

Anti-Emetica

Bij de anti-emetica bespreken we de anticholinergica, fenothiazines, 5-HT₃-antagonisten, H₁-antihistaminica, metoclopramide en domperidon.

Anticholinergica zoals atropine, hyoscine (scopolamine), blokkeren de muscarine receptoren (M₁) in het braakcentrum en de vestibulaire kernen. Ze remmen ook de perifere M₂- en M₃-receptoren. Atonie van de maagdarmltractus via remming van de M₂-receptoren is hun belangrijkste neveneffect. Ze zijn minder effectief als anti-emetikum en worden nog zelden aangewend voor deze indicatie.

Fenothiazines zijn actief bij centraal en perifeer braken; het zijn antagonisten van α_1 - en α_2 -adrenerge receptoren, histamine H₁- en H₂-receptoren en van cholinerge M₁-receptoren. Wij verwijzen naar acepromazine maleaat, het enige fenothiazine als diergeneesmiddel op de Belgische markt, waarvan het gebruik voldoende gekend is. De belangrijkste neveneffecten zijn hypotensie door blokkeren van de α_1 -adrenerge receptoren, sedatie en extrapiramidale symptomen, zoals tremor en rigiditeit bij hoge doses. Bij reisziekte (ook preventie) bedraagt de dosis bij hond en kat 0,5 - 1 mg/kg oraal en bij gastritis 0,2 - 0,4 mg/kg s.c. of i.m. of 50 µg / kg i.v. 3x / dag, 30 min vóór de voeding.

5-HT₃-antagonisten, o.a. ondansetron en granisetron, worden in de humane geneeskunde als anti-emetikum aangewend bij chemotherapie bij kanker. Ze zijn zeer effectief maar zeer duur voor diergeneeskundig gebruik. Hun werking berust vooral op een antagonisme van de 5-HT₃-receptoren in het braakcentrum, maar vooral in de darm.

H₁-antihistaminica blokkeren de histamine receptoren in de CTZ en de vestibulaire kernen en worden vooral aangewend bij de behandeling en de preventie van braken bij evenwichtsstoringsen (o.a. reisziekte) bij hond en kat. Als actieve substanties worden hierbij diphenhydramine, 2 - 4 mg/kg oraal of i.m. om de 8 uur, of dimenhydrinaat, 8 mg/kg oraal of i.m. om de 8 uur, toegediend. Bij de mens worden deze middelen goed opgenomen bij orale toediening maar de biologische beschikbaarheid is eerder gering door de afbraak in de lever (*first pass*). De belangrijkste neveneffecten zijn depressie en anticholinerge effecten.

Metoclopramide is een anti-emetikum met centrale en perifere werking die berust op een antagonisme van dopamine D₂-receptoren en van 5-HT₃-receptoren. Het induceert een versnelde maaglediging en een verhoogde intestinale peristaltiek, zonder invloed op de gastroïntestinale secreties; het inhibeert tevens het braakcentrum. Bij de hond bedraagt de plasma halfwaardetijd ongeveer 90 minuten. Bekende neveneffecten zijn gedragsveranderingen, zowel hyperactiviteit als sedatie, desorientatie, stimulatie van de prolactine secretie (melksecretie), voorbijgaande hypotensie. De dosering bij de hond bedraagt 0,2 - 0,4 mg/kg om de 6 - 8 uur oraal, s.c. of i.m. Metoclopramide is minder aangewezen bij de kat.

Combinaties van metoclopramide en anti-muscarinergica zijn tegenaangewezen gezien de antagonistische werking van beide stoffen.

Domperidon bezit eveneens een antidopaminerge werking en kan vergeleken worden met metoclopramide. Deze substantie wordt veelvuldig gebruikt bij de hond en bij de kat (0,5 mg/kg 2 tot 3 x per dag) als anti-emetikum en voor haar positieve invloed op

de maaglediging. De verantwoording van het gebruik van de besproken actieve substanties uit de humane geneeskunde in de diergeneeskundige praktijk, valt onder toepassing van het "cascadesysteem" (zie Folia Veterinaria 2003 nr 3: <http://www.bcfi-vet.be/nl/nlinfos/nlfolia/03FVN3c.pdf> en Folia Veterinaria 2004 nr 3: <http://www.bcfi-vet.be/nl/nlinfos/nlfolia/04FVN3b.pdf>).