

---

## **Alternatieven voor het gebruik van fenylpropanolamine in de behandeling van urine-incontinentie ten gevolge van het disfunctioneren van de urethrasfincter**

Vorig jaar werd bij Ministerieel Besluit de aflevering van geneesmiddelen die fenylpropanolamine bevatten voor de duur van één jaar geschorst. Deze schorsing werd van kracht op 1 oktober 2002 (M.B. van 27 juni 2002).

In de diergeneeskunde werd fenylpropanolamine aangewend voor de behandeling van urinaire incontinentie bij de teef na ovariëctomie. Deze incontinentie wordt veroorzaakt door een disfunctie van de urethrasfincter onder andere ten gevolge van een te lage oestrogeenspiegel. Hierdoor ontstaat er een verlaging van de afsluitingsdruk, atrofie van het urethra-epitheel en een verlaagde capaciteit van de blaas en wordt de gevoeligheid van de sfincter voor adrenerge stimulatie verhoogd.

Hieruit volgt dat deze disfunctie van de urethrasfincter (SMI<sup>1</sup>) kan behandeld worden door administratie van oestrogenen. Bij de kat en de hond kunnen oestrogenen echter aplasie van het beenmerg veroorzaken met een trombocytopenie en initiële leucocytose tot gevolg wanneer de therapeutische dosissen worden overschreden. Oestrogenen kunnen tevens leiden tot een normochrome, normocytare anemie. Deze kan 30 à 40 dagen na de behandeling verdwijnen. In andere gevallen verloopt de anemie fataal. Andere symptomen zoals nausea, braken en bloedingen werden eveneens gerapporteerd. Bovendien kunnen oestrogenen naargelang het tijdstip van de cyclus waarin de teef zich bevindt op het ogenblik van de administratie, leiden tot een cysteuse hyperplasie van het endometrium, ovariële adenocarcinoma's, alsook tot pyometra. Tekens van oestrus zoals hyperplasie van de vulva, vaginaal bloedverlies en aantrekkelijkheid voor reuen worden vaak gezien in associatie met een oestrogeenbehandeling.

Recent werd voor deze indicatie bij de teef een specialiteit op de markt gebracht met estriol dat een verlaagd risico op de eerder opgesomde bijwerkingen bezit.

De behandeling met fenylpropanolamine (buiten SPK<sup>2</sup>) was tot voor kort een alternatief voor de behandeling van incontinentie in geval van intolerantie of bij een onvoldoende efficaciteit. Door de directe en indirecte stimulatie van alfa-adrenerge receptoren door deze substantie wordt het sluiten van de sfincter versterkt. Bijwerkingen zoals hypertensie, tachycardie, nervositeit en anorexie zijn mogelijk. In de humane geneeskunde wordt deze stof in het bijzonder voor haar verhoogd risico op cerebrale bloedingen gevreesd. Dit verklaart dan ook de beslissing van de overheid om de aflevering ervan te schorsen.

Sinds dit verbod werd het BCFI meerdere malen met de vraag geconfronteerd naar een alternatief voor deze substantie. Een onomstreden alternatief met equivalente efficaciteit en veiligheid ligt niet voor de hand.

---

<sup>1</sup> SMI: Sfincter Mechanism Incompetence

<sup>2</sup> SPK: samenvatting product kenmerken of voorheen wetenschappelijke bijsluiter

Uit de literatuur blijkt dat efedrine, ook een alfa-adrenerge stof, in aanmerking kan komen. Deze actieve stof werd experimenteel toegediend aan 64 teven die na ovariectomie lijdden aan urinaire incontinentie. De symptomen traden bij deze dieren gemiddeld 1 à 3 jaar na de ovariectomie op en duurden gemiddeld reeds 6 maanden op het ogenblik dat de proef van start ging. Zesentwintig van deze dieren ondergingen reeds eerder een geneesmiddeltherapie (hormonaal, homeopatisch, antibiotisch of andere) met een zeer beperkt succes. De groepen werden willekeurig samengesteld. Een eerste groep (n = 30) werd behandeld met efedrine, aan een tweede groep (n = 34) werd fenypropanolamine toegediend. De dosis efedrine bij aanvang was 1,2 à 1,7 mg/kg/dag gedurende vier dagen en vervolgens werd overgegaan naar een zo laag mogelijke effectieve dosis. Efedrine leidde in 70 % van de gevallen tot resultaat (een geheel herstel (n = 21); gedeeltelijk herstel (n = 7)). Voor fenypropanolamine was dit 97 % (geheel herstel: n = 33; gedeeltelijk herstel: n = 1). De bijwerkingen in de groep behandeld met efedrine waren beperkt (en traden voor een maximumduur van zes dagen op): enteritis van voorbijgaande aard (n = 1), nervositeit (n = 4) en apathie van voorbijgaande aard (n = 3)). Bij de behandeling met fenypropanolamine werd éénmaal enteritis en in twee gevallen vermoeidheid vastgesteld.

De resultaten van dit experiment, die zeker bemoedigend zijn, kunnen niet zondermeer aanleiding geven tot het vervangen van fenypropanolamine door efedrine. Het experiment beantwoordt niet aan de eisen die vandaag gesteld worden aan een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op het vlak van efficaciteit en tolerantie. Bovendien ziet men sterke verschillen in de posologie naargelang de bron die wordt geconsulteerd.

In de vierde uitgave van "*Veterinary Drug Handbook*" wordt efedrinesulfaat voorgeschreven voor de behandeling van urine-incontinentie aan een dosis van 4 mg/kg per os, alle 8 à 12 h of een dosis van 5 à 15 mg/dier per os alle 8 h. Bij de kat draagt de dosis 2 à 4 mg/kg per os alle 8 à 12 h of 2 à 4 mg/kat per os alle 8 h. Hypertensie, tachycardie, rusteloosheid en bloedingen kunnen optreden als bijwerkingen. Contra-indicaties voor efedrine zijn hartinsufficiëntie of andere cardiovasculaire aandoeningen, prostaathypertrofie, hyperthyroïdie en diabetes mellitus. Het gebruik bij dieren met glaucoom dient weloverwogen te gebeuren. Interacties met andere actieve stoffen komen veelvuldig voor. Bijvoorbeeld interacties met substanties die inwerken op het autonoom zenuwstelsel. Adrenergica of parasymphaticolytica versterken de werking van efedrine. Het gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva, reserpine en inhibitoren van monoamino-oxydase dient te worden vermeden. Hypertensie schijnt te worden versterkt door NSAID's. Alkalinisatie van de urine vermindert de urinaire uitscheiding en kan aanleiding geven tot een overdosering.

Vooraleer een behandeling wordt ingesteld dient men zich ervan te vergewissen dat de oorzaak van de urine-incontinentie niet te wijten is aan anatomische afwijkingen, zoals ectopische ureters en dit in het bijzonder bij jonge dieren. In een aantal gevallen blijkt efedrine de enig mogelijke therapie. De toediening van efedrine gebeurt echter volledig op verantwoordelijkheid van de dierenarts.

---

Naar:

- *Blendinger C., Blendinger K., Bestedt H.: Die Harninkontinenz nach Kastration bei die Hundin. Tierärztl. Prax., 995, 23, 402 - 406*

- *Plumb D. C., Veterinary Drug Handbook (4e Edition), Iowa State University Press, USA, 2002, 313 - 314; 327 - 329; 660 -661*