

Mei 2000

Loperamide en urineretentie

1. Inleiding

Loperamide (Imodium®, Diacure®, Arestal®) is sinds 1976 in Nederland geregistreerd en heeft momenteel de OTC-status. De therapeutische indicatie van loperamide is: De symptomatische behandeling van acute diarree, wanneer geen effectieve causale therapie mogelijk is. Gebruik van loperamide is onder meer gecontraïndiceerd bij kinder en jonger dan 24 maanden. Bij kinderen tussen 2 en 6 jaar en bij patiënten met een hepatische dysfunctie is voorzichtigheid geboden, omdat bij deze patiënten de kans op (centrale) bijwerkingen toeneemt. [1] Loperamide wordt na orale toediening voor ong. 65% geabsorbeerd, maar het wordt na absorptie vrijwel volledig gemetaboliseerd, waardoor minder dan 1% van de ingenomen dosis de systemische circulatie bereikt. Het werkzaamheid van loperamide berust dan ook op lokale effecten op de darmwand. Hierdoor wordt de propulsieve peristaltiek geremd, neemt de absorptie van water en elektrolyten in de darm toe en wordt de tonus van de anale sfincter verhoogd. [1,2] Misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie, sufheid, duizeligheid, huiduitslag en droge mond kunnen als bijwerking van loperamide voorkomen. Obstipatie kan in zeldzame gevallen leiden tot een paralytisch ileus. [3,4] Stichting Lareb heeft tot en met 1999 41 bijwerkingen geregistreerd die gerelateerd worden aan loperamide-gebruik, waarvan 3 meldingen van acute urineretentie.

2. Meldingen

Een 78-jarige vrouw gebruikt 's ochtends loperamide (2 mg) vanwege diarree-klachten. Hoewel zij in de daarop volgende tijd normaal drinkt, heeft zij geen mictie gedurende ongeveer 36 uur. Er waren geen tekenen van dehydratie. Hierop wordt laboratoriumonderzoek gedaan gericht op nierfunctie. Het serumcreatinine was 75 micromol/l, wat duidt op een voor haar normale nierfunctie. De chronische comedicaatie bestaat uit: 80 mg gliclazide, 20 mg paroxetine en 600 mg ferrofumaraat (in 3 doses). Daarnaast gebruikt mevrouw zo nodig 500 mg paracetamol, 1 mg lorazepam en 10 mg temazepam.

Een 2-jarig meisje (lichaamsgewicht: 13 kg) werd in verband met een gastro-enteritis behandeld met "oral rehydration salt". Vanwege het voortduren van de symptomen (overgeven en diarree) werd vervolgens loperamidedrank toegediend in een dosering van 2 maal daags 1,25 ml loperamidedrank. Het gaat om een dagdosis van 0,5 mg, toegediend met een tussentijd van circa 12 uur. Deze dagdosis is voor haar leeftijd en gewicht subtherapeutisch. Er wordt nog informatie opgevraagd om na te gaan of de opgegeven dosering klopt. Na inname van loperamide stopt de mictie en krijgt het meisje last van koliekachtige buikpijn. De volgende dag wordt zij in verband met het voortduren van deze klachten opgenomen op de kinderafdeling van het ziekenhuis, waar urineretentie wordt vastgesteld. Het meisje wordt gecatheteriseerd. Het onderzochte urinesediment vertoont geen afwijkingen. In de daarop volgende dagen herstelt het meisje zonder problemen.

Een 7-jarige jongen (lichaamsgewicht: 22 kg) wordt vanwege een 7 dagen durende gastro-enteritis (braken en diarree) behandeld met loperamide. Gedurende 3 dagen wordt per dag 30 ml loperamidedrank (6 mg loperamide) toegediend, in 3 giften. De maximale dagdosis voor zijn leeftijd en gewicht is 6,6 mg. Aan het eind van de derde dag wordt opgemerkt dat er geen mictie meer plaatsvindt. Tevens klaagt de jongen over toenemende, krampende buikpijn, gelocaliseerd rond de navel. De jongen wordt de volgende dag opgenomen in het ziekenhuis en wordt daar direct gecatheteriseerd. Hierbij loopt circa 750 ml urine af. De catheter wordt na 24 uur verwijderd. Vervolgens treedt opnieuw urineretentie op en volgt wederom catheterisatie. Hierbij loopt ongeveer 1000 ml urine af. Als de catheter na 4 dagen verwijderd wordt, is het mictiepatroon genormaliseerd. Er worden bij onderzoek van urine, blaas en nieren geen afwijkingen gevonden die de urineretentie kunnen verklaren. De kinderarts concludeert daarop, dat de urineretentie waarschijnlijk is veroorzaakt door de loperamide.

Bij de laatste melding is de urineretentie het meest ernstig en langdurig. Het feit dat de jongen gedurende 3 dagen vrijwel de maximaal toegestane dagdosering heeft gekregen, kan hierbij een rol spelen.

Bij de eerste melding kan comedicaatie mogelijk mede een rol hebben gespeeld bij het ontwikkelen van urineretentie. Hierbij lijken met name de anticholinerge eigenschappen van paroxetine van belang.

In alle ziektegeschiedenissen is sprake van een positieve tijdsrelatie tussen inname van de loperamide en het optreden van urineretentie. De korte latentietijd tussen inname van loperamide en het optreden van urineretentie wijst op een verband. Bovendien is bij alle patiënten sprake van een positieve dechallenge. Ook is in alle gevallen nader onderzoek gedaan om andere oorzaken van urineretentie uit te sluiten. Deze bevindingen ondersteunen een causaal verband tussen urineretentie en loperamidegebruik.

3. Overige gegevens

Literatuur

Een Medline-search leverde geen publicaties op, waarin de associatie tussen loperamidegebruik en het optreden van urineretentie werd beschreven. In Micromedex wordt wel beschreven dat loperamide vanwege zijn opiaatachtige eigenschappen theoretisch zou kunnen leiden tot urineretentie.

Databanken

De associatie tussen urineretentie en loperamide is op basis van deze 3 meldingen sterk disproportioneel aanwezig in de Lareb-database (reporting odds ratio: 65, CI 95%: 19-221). De WHO-databank bevat naast de Nederlandse casussen nog 14 meldingen van urineretentie bij loperamidegebruik. Ook in de WHO-databank is de associatie significant disproportioneel aanwezig. De Information Component van deze associatie is 2,2 (ondergrens 95% CI: 1,5).

Mechanisme

Loperamide is een opiaatreceptoragonist met een hoge affiniteit voor de opiaatreceptoren in de darmwand. Het remt daar de afgifte van acetylcholine en prostaglandines. Van morfine en andere opioïden is bekend dat zij urineretentie kunnen veroorzaken. Het werkingsmechanisme hierachter is nog niet volledig opgehelderd. Bekend is dat opioïden de tonus van gladde spiersfinsters kunnen verhogen. Dit kan eveneens optreden bij de blaassfincter. Ook kunnen opioïden leiden tot relaxatie van de musculus detrusor, waardoor de blaas een veel grotere hoeveelheid urine kan bevatten voordat de druk zo groot wordt, dat dit leidt tot mictiedrang. Er zijn echter ook aanwijzingen dat de urineretentie centraal gemedieerd wordt. Dit blijkt uit het feit dat het ook optreedt na spinale/epidurale toediening van morfine. [5-7] Het centrale effect zou dan bestaan uit een inhibitie van de spinale mictiereflex. [4,8]

De lage incidentie van systemische bijwerkingen van loperamide hangt samen met de minieme biologische beschikbaarheid van loperamide. Het is bekend dat kinderen en personen met een sterk verminderde hepatische capaciteit een hogere kans hebben op systemische bijwerkingen. Hierbij neemt bij jonge kinderen met name het risico op centrale effecten toe, omdat bij hen de bloed-hersenbarrière nog onvoldoende functioneert. [3]

4. Beschouwing en conclusie

De beschreven casuïstiek suggereert dat het gebruik van loperamide gepaard kan gaan met het optreden van urineretentie. De positieve tijdsrelatie, het uitsluiten van andere oorzaken en de aanwezigheid van een verklarend mechanisme ondersteunen de causaliteit.

De Ib-teksten van loperamideproducten vermelden urineretentie niet als mogelijke bijwerking. Wel wordt aangegeven dat kinderen jonger dan 8 jaar en patiënten met een hepatische dysfunctie een hogere kans hebben op systemische bijwerkingen.

Gezien de ernst van de bijwerking en de OTC-status van loperamide is het van groot belang dat zowel voorschrijvers als patiënten vòòr gebruik worden gewaarschuwd voor de mogelijkheid van urineretentie.

Referenties

1. Nefarma. Repertorium, Editie 1998/99: 64-66.
2. KNMP/WINAp. Informatorium Medicamentorum 1999: 571-572
3. Ziekenfondsraad. Farmacotherapeutisch Kompas 1999: 442-446.
4. Dukes, MNG. Meyler's side effects of drugs, 13th edition, 1996: 160-171,1079.
5. Gentili M, Bonnet F. Spinal clonidine produces less urinary retention than spinal morphine. Br J Anaesth 1996;76(6):872-3
6. Uppal GS, Haider TT, Dwyer A, Uppal JA. Reversible urinary retention secondary to excessive morphine delivered by an intrathecal morphine pump. Spine 1994;19(6):719-20
7. Rawal N, Mollefors K, Axelsson K, Lingardh G, Widman B. An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. Anesth Analg 1983;62(7):641-7
8. Drake MJ, Nixon PM, Crew JP. Drug-induced bladder and urinary disorders; Incidence, prevention and management. Drug Safety 1998; 19 (1): 45-55.

