

Bemoeilijkte mictie bij een kind toegeschreven aan het gebruik van ipratropium en salbutamol

H.L.Hooimeijer, J.van der Deure en J.J.de Langen

Een voorheen zindelijk 5-jarig meisje werd naar de kinderarts verwezen wegens een aarzelende, onderbroken mictie en moeite met uitplassen. Er werd gestart met mictietraining omdat een urologische oorzaak voor de klachten onwaarschijnlijk was. Zij gebruikte achtereenvolgens ipratropium en salbutamol wegens benauwdheidsklachten. Na het staken van deze medicatie verdwenen de mictieklachten. Door provocatie met ipratropium werd deze bijwerking bevestigd en ook provocatie met salbutamol leidde tot terugkeer van de klachten. Met inhalatiesteroïden waren de luchtwegklachten goed onder controle en was er een normaal mictiepatroon. De verklaring voor de bijwerking moet gezocht worden in interactie van parasymphatische en sympathische activiteit op de musculatuur van de blaas en de bekkenbodem. Deze bijwerking is bij kinderen nog niet beschreven. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb kreeg inmiddels een klein aantal meldingen van deze bijwerking bij kinderen. Bij een goede mictie-anamnese behoort daarom ook de vraag naar astmamedicatie.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:2726-8

Ipratropium en salbutamol zijn veelgebruikte medicamenten voor de acute behandeling van astma en bronchiale hyperreactiviteit op de kinderleeftijd. Ipratropium is een parasymphaticolyticum dat bronchusverwijdend werkt en de bronchiale hypersecretie vermindert. Salbutamol is een β_2 -sympathicomimeticum en remt de bronchoconstrictie. Hoewel ipratropium niet geregistreerd is voor kinderen onder de 6 jaar wordt dit middel wijdverbreid gebruikt bij de behandeling van bronchiale hyperreactiviteit bij kinderen.

Bekend is dat door de anticholinergische effecten van ipratropium en de sympathicomimetische effecten van salbutamol systemische bijwerkingen kunnen optreden. Deze bijwerkingen worden sterk beperkt wanneer men deze middelen toedient als dosisaerosol. Toch moet de behandelend arts ook bij het voorschrijven van een dosisaerosol alert zijn op het optreden van systemische bijwerkingen. Eén mogelijke bijwerking is het optreden van mictiestoornissen. Deze zijn bij volwassenen beschreven, maar ze kunnen ook bij kinderen vóórkomen, zoals de volgende casus illustreert.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 5-jarig meisje, werd naar de kinderarts verwezen wegens het moeilijk op gang komen van de mictie met daarbij een slappe, onderbroken straal. Zij was op 2,5-jarige

leeftijd vlot zindelijk geworden met een normale mictiefrequentie en straal. In de maanden vóór verwijzing was de ouders opgevallen dat het plassen steeds langer duurde en dat de mictie vaak in scheutjes verliep. Er waren perioden dat dit minder opvallend was, maar geleidelijk aan werd het patroon duidelijker. De mictiefrequentie bedroeg 2 tot 4 maal per uur, waarbij patiënte zelf aangaf het gevoel te hebben nooit helemaal leeg te kunnen plassen. Incontinent was zij nooit. De straal werd omschreven als slap, maar ook wisselend van richting en soms sproeiend. De defecatie was ongestoord. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan mictieproblemen door verhoogde bekkenbodemactiviteit ('dysfunctional voiding') of aan een meatusstenose.

Er werd een uroflowmetrie verricht, waarbij na enige tijd wachten een volume van 97 ml werd geplast met een piekstream van 13 ml/s. Direct na de mictie werd een residu van 60 ml gemeten. Het anamnestiche gegeven van in scheutjes plassen kon met uroflowmetrie niet worden bevestigd, wel had zij een halfuur na de mictie opnieuw aandrang. Echografie van de urinewegen liet het beeld zien van normale nieren, een goed gevulde blaas, een normale blaaswanddikte en na opnieuw een aarzelende mictie een residu van 15 ml.

Er werden mictie-instructies gegeven en er werd een controleafspraak gemaakt. Met inachtneming van deze instructies veranderde het mictiepatroon echter niet.

Bij een volgende polikliniekcontrole werd door de moeder opgemerkt dat patiënte veel hoestte en benauwdheidsklachten had die al langere tijd niet goed reageerden op de door de huisarts voorgeschreven ipratropium (dosisaerosol 20 μ g/dosis). Dit middel bleek zij al maanden tot 4 maal daags te gebruiken, afhankelijk van het klachtenpatroon.

Deventer Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 5001, 7400 GC Deventer.

Mw.H.L.Hooimeijer, arts in opleiding tot kinderarts (thans: Universitair Medisch Centrum Groningen); hr.J.van der Deure, kinderarts. Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

Mw.J.J.de Langen, apotheker.

Correspondentieadres: hr.J.van der Deure (deurevdj@dz.nl).

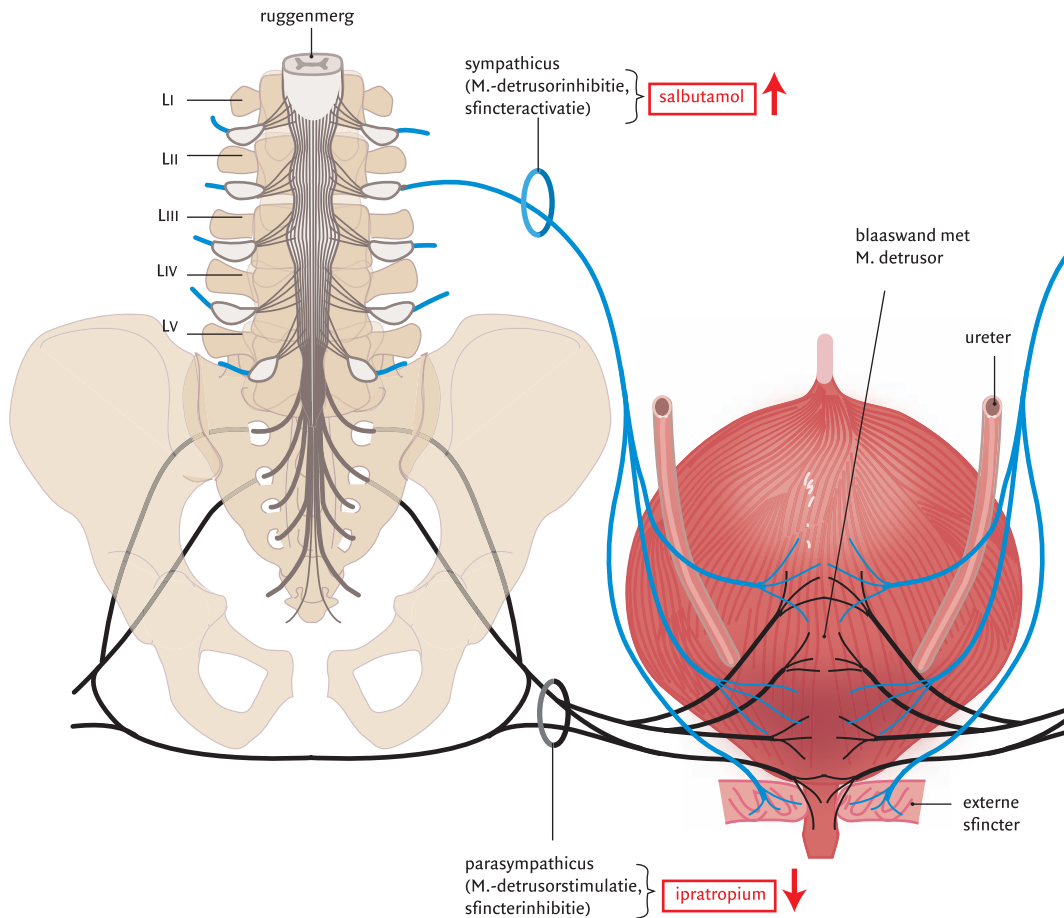
Bij auscultatie werd eindexpiratoir piepen gehoord, passend bij bronchiale hyperreactiviteit. Gestart werd met een onderhoudsdosering fluticason (dosisaerosol 125 µg/dosis 2 maal daags) en geadviseerd werd het gebruik van ipratropium te staken. Al enkele dagen na het staken van dit gebruik meldde de moeder dat de mictiefrequentie sterk was afgenomen en de straal krachtiger was geworden. Ook kwam de mictie nu veel sneller op gang. Bij provocatie met ipratropium recidiveerden de mictieklachten, zowel de toegenomen frequentie als het aarzelend op gang komen van de mictie en het in scheutjes plassen. Omdat na verloop van tijd de bronchiale hyperactiviteit niet geheel onder controle was met fluticason, werd daarnaast gestart met gebruik van salbutamol zo nodig (dosisaerosol 100 µg/dosis). Daarbij traden de bekende mictieklachten direct weer op, om na het staken van het salbutamolgebruik weer af te nemen. Bij herstart van de salbutamoltoediening bij een recidief van de

luchtwegklachten traden direct weer de genoemde mictieklachten op. De toediening van salbutamol werd daarop weer gestaakt.

Bij controle na 6 weken waren de luchtwegklachten goed onder controle bij behandeling met inhalatiesteroïden en was er een normaal mictiepatroon van 6 maal daags zonder hapering of residu.

BESCHOUWING

Bemoeilijkte mictie en plassen met residu komen op de kindereleeftijd regelmatig voor. Naast aangeboren afwijkingen, zoals een meatusstenose, kunnen secundaire mictiestoornissen ten gevolge van verhoogde bekkenbodemspansing of door verkeerde mictiegewoonten een verklaring geven.¹ Ook geneesmiddelen kunnen urineretentie veroorzaken. Recent is in dit tijdschrift het optreden van urine-



Schematisch overzicht van de innervatie van de lagere urinewegen. Het behoud van continentie (ontspannen blaas en aangespannen sfincter) is een hoofdzakelijk sympathische activiteit, terwijl de mictie (contractie van de blaas en ontspannen sfincter) juist parasympathische activiteit vereist. Gebruik van het sympathicomimeticum salbutamol of van het parasympathicoliticum ipratropium kan het evenwicht verstoren en leiden tot verstoring van de normale mictie.

retentie als gevolg van anti-emetica beschreven.² Onze casus laat zien dat ipratropium en salbutamol ook mictiestoornissen kunnen veroorzaken.

Urineretentie en bemoeilijkte mictie als bijwerking van ipratropium zijn bekend bij volwassenen.³⁻⁴ Deze zijn naar ons weten niet eerder beschreven op de kinderleeftijd. Ook het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving in de afgelopen jaren meldingen van mictiestoornissen bij volwassenen als gevolg van het gebruik van ipratropium en van het chemisch verwante geneesmiddel tiotropium. Bij Lareb zijn echter ook 3 meldingen gedaan van mictiestoornissen bij kinderen: 1 maal als bijwerking van het β_2 -sympathicomimeticum salbutamol en 1 keer van terbutaline. In het 3e geval gebruikte de patiënt salbutamol in combinatie met ipratropium. Een wat ouder dubbelblind gekruist onderzoek bij 20 volwassen mannen toonde geen invloed van ipratropium op de blaasfunctie, maar dit onderzoek had een beperkte duur en onduidelijk is hoe de medicatie werd genomen.⁵ Intraveneuze toediening van salbutamol had bij ouderen geen effect op de blaasfunctie, maar ook dit betrof een kleine studie (6 patiënten) en bovendien patiënten die al een blaasfunctiestoornis hadden.⁶

Mechanisme. Om het optreden van de beschreven klachten door de medicatie bij onze patiënt te kunnen verklaren, dienen wij te kijken naar de factoren die het mictieproces bepalen. De lagere urinewegen worden gereguleerd door een complex samenspel van het centrale zenuwstelsel en lokale factoren.⁷⁻⁹

Zowel centraal als perifeer zijn verschillende neurotransmitters betrokken bij de regulatie van de mictie. Centraal spelen bijvoorbeeld noradrenaline, acetylcholine, γ -hydroxyboterzuur en dopamine een rol bij het mechanisme van de mictie. Perifeer zijn de lagere urinewegen afhankelijk van een op elkaar afgestemde samenwerking van gladde spieren en dwarsgestreept spierweefsel van de blaas en urineleiders. Hier zijn eveneens verschillende neurotransmitters bij betrokken. Het behoud van continentie is een hoofdzakelijk sympathische activiteit, terwijl de mictie juist parasymphatische activiteit vereist (figuur).

De bekkenbodem en de daarbij behorende externe sfincter zijn dwarsgestreepte spieren en gebruiken acetylcholine als neurotransmitter. Deze spieren, die onder invloed van de wil staan, zijn belangrijk voor het initiëren van de mictie. Bij cholinerge stimulatie contraheert de blaaskoepel (M. detrusor) door parasymphatische stimulatie van glad spierweefsel. Ipratropium behoort tot de parasymphaticolytica en kan dan ook deze cholinerge activiteit remmen. Dit kan een verklaring zijn voor het optreden van een minder krachtige mictie en residu na mictie.

Symphatische stimulering van β -receptoren in de M. detrusor leidt tot ontspanning van de blaas. Indien gebruik van het β_2 -sympathicomimeticum salbutamol leidt tot symphatische stimulatie van de β -receptoren in de blaaskoepel

kan op deze wijze een minder krachtige mictie met residu ontstaan.

CONCLUSIE

Deze casus illustreert dat parasymphaticolytica en sympathicomimetica ook bij kinderen mictiestoornissen kunnen geven. Bij kinderen met mictiestoornissen moet men daarom ook specifiek naar gebruik van astmamedicatie vragen, in het bijzonder na het gebruik van parasymphaticolytica zoals ipratropium en β_2 -sympathicomimetica zoals salbutamol.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 14 september 2007

Literatuur

- 1 Gatti JM, Perez-Brayfield M, Kirsch AJ, Smith EA, Massad HC, Broecker BH. Acute urinary retention in children. *J Urol.* 2001;165:918-21.
- 2 Moor RA de, Diemont WL, Visser MOJM, Bemt PMLA van den. Urineretentie bij 2 kinderen na gebruik van anti-emetica tijdens een acute gastro-enteritis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:1472-4.
- 3 Pras E, Stienlauf S, Pinkhas J, Sidi Y. Urinary retention associated with ipratropium bromide. *DICP.* 1991;25:939-40.
- 4 Lozewicz S. Bladder outflow obstruction induced by ipratropium bromide. *Postgrad Med J.* 1989;65:260-1.
- 5 Molkenboer JF, Lardenoye JG. The effect of Atrovent in micturition function, double blind cross-over study. *Scand J Respir Dis.* 1979;103 Suppl:154-8.
- 6 Castleden CM, Morgan B. The effect of beta-adrenoceptor agonists on urinary incontinence in the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10:619-20.
- 7 Yoshimura N, Groat WC de. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol.* 1997;4:111-25.
- 8 Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004;56:581-631.
- 9 Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med.* 2004; 350:786-99.

Abstract

Voiding difficulties in a child attributed to the use of ipratropium and salbutamol. – A 5-year-old child was referred to our clinic because of voiding difficulties. She had been continent for 2.5 years. She had a hesitation of the urinary flow and voided with variable residual volumes. She had been using ipratropium and salbutamol regularly for her asthma. The voiding difficulties disappeared when the inhalation medication was stopped. During provocation with both medications this adverse effect was successively confirmed. The airway complaints were adequately controlled with inhaled steroids and she manifested functional voiding. Voiding difficulties as an adverse effect of ipratropium and salbutamol have not yet been described in children. At the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb a few cases in children have been reported. Interaction with the sympathetic and parasymphathetic activity of the bladder and pelvic floor muscles is a possible explanation for the voiding difficulties. In the assessment of voiding problems one needs to question the patient on the use of asthma medication. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:2726-8