

Groene verkleuring van de urine bij een intensiverepatiënt

Kelly L. Niggebrugge-Mentink *, Charlotte van Kesteren, Serife Ozkal en Marieke M. Beex-Oosterhuis.

Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht.

* Correspondentie: k.l.mentink@asz.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Niggebrugge-Mentink KL, van Kesteren C, Ozkal S, Beex-Oosterhuis MM. Groene verkleuring van de urine bij een intensiverepatiënt. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2018;3:a1663.

Kernpunten

- Neem bij een casus de mogelijke oorzaken van groene urine uit dit artikel in beschouwing.
- Groene urine door gebruik van propofol is reversibel en onschuldig en verdwijnt bij staken van dit middel.
- Het ontstaan van groene urine is niet gerelateerd aan het propofolinfusiesyndroom.

Inleiding

Normale urine heeft een gele kleur die wordt veroorzaakt door het pigment urochroom [1]. Variaties ontstaan als de urine meer of minder geconcentreerd is [1]. Onlangs is in het Albert Schweitzer Ziekenhuis een 29-jarige patiënt opgenomen die groene urine ontwikkelde vier dagen na start van hoge doseringen propofol. Diverse *case reports* beschrijven een groene verkleuring van de urine bij het gebruik van het anestheticum propofol [2-4]. In de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van propofol wordt verkleuring van urine genoemd als een zeer zeldzame bijwerking [5]. Een overzicht van alle mogelijke oorzaken van groene urine ontbreekt in de literatuur. Met dit artikel willen we u op de hoogte brengen van de oorzaken die ten grondslag kunnen liggen aan groene urine.

Casusbeschrijving

Patiënt Z, een 29-jarige man met een psychiatrische voorgeschiedenis, werd door de politie op de afdeling spoedeisende hulp (SEH) gepresenteerd met oncon-

ABSTRACT

Green discolouration of urine from an intensive care patient

INTRODUCTION

Several case reports describe a green discolouration of urine during the use of the anaesthetic propofol. This side effect of propofol is described in the summary of product characteristics and is classified as very rare. For diagnosis, an overview of all possible causes of green discolouration would be useful. Since this is not available in literature, we provide it here.

DESCRIPTION

We describe a 29 year old man who was treated at our intensive care unit and whose urine turned green after four days of treatment with propofol. An overview of the possible causes of urine turning green is presented here.

DISCUSSION

We performed a literature search including several relevant terms and after selecting the articles we screened the references. In summary, we found endogenous and exogenous agents that could cause green urine. Rare cases describe microbiological or other causes. In addition, the propofol infusion syndrome and the relation with green urine is discussed.

CONCLUSION

This case describes a very rare but benign and reversible side effect of propofol. When this phenomenon is not known by the practitioners, this could lead to excessive diagnostics and concerns. Before diagnosing propofol-induced green urine, the other possibilities of green urine should be excluded.

troleerbare onrust. Sedatie was hierbij noodzakelijk. Er werd gedacht aan een intoxicatie dan wel een onttrekking van gammahydroxyboterzuur (GHB). Zijn thuismedicatie bestond uit bupropion, eenmaal daags 300 mg. De patiënt was in bezit van een flesje met een doorzichtige vloeistof. Analyse toonde aan dat het GHB betrof en een niet nader gespecificeerde amfetamineachtige stof. Kort na opname was urine afgenomen en deze was normaal van kleur. Hierin werden amfetaminen aangetoond via een immunoassay (Roche, Basel, Zwitserland).

Tabel 1 Oorzaken van groene urine

Categorie oorzaak	Specificatie	Oorzaak	Referentie
Exogeen	geneesmiddel*	• propofol	2-4
		• methyleenblauw	6
		• amitriptyline	8
		• metoclopramide	9
		• indometacine	1, 6, 10
		• cimetidine	
		• promethazine	
		• triamteren	
		• valproïnezuur	
		• verapamil	
	herbicide	Magma (mefenacet en imazosulfuron)	10
	pediculocide	Cuprex (koper-oleaat en tetrahydra-naftaleen)	11
	kleurstof uit geneesmiddel	patentblauw en chinolinegeel (in vroegere methadondrank)	12
	kleurstoffen uit voeding	• briljantblauw	13
		• indigoblauw	1
		• indigokarmijn	
		• methyleenblauw	
Endogeen		biliverdine	14
Microbieel		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15, 16
Overig		anatomische malformatie	17
		indicanemie	18
		ziekte van Hartnup	19

* In Nederland geregistreerde geneesmiddelen.

Hoewel bupropiongebruik tot een vals-positieve uitslag kan leiden vanwege de amfetamineachtige molecuulstructuur, bevestigde de patiënt later het gebruik van amfetaminen. De aanwezigheid van GHB is niet bepaald in zijn urine vanwege de korte halfwaardetijd.

De patiënt werd op de SEH geïntubeerd en gesedeerd met eenmalig etomidat 0,3 mg/kg en rocuronium 1 mg/kg. Op de intensive care (IC) werd de sedatie vervolgd met propofol, welke snel werd opgehoogd tot een dosering van 5,3 mg/kg/uur. Hiermee werd onvoldoende sedatie bereikt en daarom is dexmedetomidine (0,7 µg/kg/uur) toegevoegd, bijgesteld op basis van het klinische beeld. Laboratoriumwaarden bij opname waren: creatinine 205 µmol/L (hoog), ureum 13,3 mmol/L (hoog), creatinekinase (CK) 837 U/L (hoog), aspartaataminotransferase (ASAT) 55 E/L (hoog) en alanineaminotransferase 40 E/L (normaal), waarbij de ASAT-, creatinine- en ureumwaarden binnen twee dagen normaliseerden en het CK langzaam daalde.

Op dag 4 na opname was de urine van de patiënt groen verkleurd (figuur 1). Patiënt gebruikte op dat moment, intraveneus: propofol 5,3 mg/kg/uur, dexmedetomidine

2 µg/kg/uur, lorazepam driemaal daags 1 mg, paracetamol viermaal daags 1000 mg, pantoprazol eenmaal daags 40 mg. Een banale urinekweek werd ingezet, maar microbiële groei als mogelijke oorzaak van de groene urine werd hiermee uitgesloten. De pH van de urine was 7,6 op dag 6 (normaal). Op dag 8 na opname verdween geleidelijk de groene urineverkleuring, gelijktijdig met het afbouwen van de propofol.

Beschouwing

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in PubMed om de beschreven oorzaken van groene urine te identificeren. Hierbij zijn verschillende combinaties van zoektermen en filters gebruikt: “urine”, “green”, “discoloration*” (zoektermen), “review” en “human” (filters). Vervolgens zijn de referenties van de geselecteerde artikelen gescreend. De diverse oorzaken die in de literatuur worden beschreven, hebben wij in een overzicht gezet (tabel 1) en zullen wij hierna toelichten.

Exogene oorzaken

In de literatuur staan meerdere exogene oorzaken van groene urine beschreven.

Naast propofol wordt methyleenblauw vaak beschreven als oorzaak. Methyleenblauw wordt voornamelijk gebruikt bij de behandeling van methemoglobinemie en als diagnosticum bij de lokalisatie van fistels. De verkleuring ten gevolge van methyleenblauw is niet schadelijk en normaliseert vaak 24 tot 48 uur na de behandeling [6]. De incidentie bij intraveneus gebruik is > 10% [7].

Andere geneesmiddelen die de urine groen kunnen kleuren, zijn: amitriptyline en metoclopramide [8,9]. Diverse bronnen noemen ook de volgende geneesmiddelen: indometacine, cimetidine, promethazine, triamteren, valproïnezuur en verapamil [1,6,10]. Hierbij wordt echter in geen geval verwezen naar de oorspronkelijke casuïstiek. In de SmPC's van de betreffende middelen staat de bijwerking ook niet genoemd.

Ingestie van het herbicide Magma, met als belangrijkste werkzame stoffen mefenacet en imazosulfuron, is door Yun-Suk et al. in verband gebracht met het ontstaan van groene urine. Het is onduidelijk of dit veroorzaakt wordt door één van de werkzame stoffen of de hulpstoffen [10].

Grant et al. hebben het optreden beschreven bij de cutane toepassing van Cuprex als pediculocide (antiluis-middel). Cuprex bevat koperoleaat en het oplosmiddel tetrahydronaftaleen. In Nederland is Cuprex in de handel als bestrijdingsmiddel. De auteurs concluderen dat absorptie had plaatsgevonden door de beschadigde huid, omdat de koperconcentratie in de urine verhoogd was. Het is wederom onduidelijk door welk bestanddeel de verkleuring is veroorzaakt [11].

Methadon drank werd in het verleden gemaakt met een gemodificeerde gifgroene kleur om het onaantrekkelijk te maken voor misbruik middels intraveneuze injectie. De combinatie van de kleurstoffen patentblauw en chinolinegeel hierin kan de urine verkleuren [12].

Geabsorbeerde kleurstoffen uit voeding kunnen ook de kleur van urine veranderen. In de literatuur worden briljantblauw [13], indigoblauw, indigokarmijn en methyleenblauw (eerder vermeld bij toepassing als geneesmiddel) genoemd als oorzaak van een groene verkleuring van de urine [1].

Endogene oorzaak

De enige endogene stof waarvan bekend is dat deze de urine groen kan verkleuren, is biliverdine. Dit gebeurt in geval van een hyperbiliverdinemie. Biliverdine is een metabool van heem en wordt vervolgens door biliverdine-reductase omgezet in bilirubine. Er is tenminste één casus beschreven waarbij biliverdine cumuleerde met als belangrijkste oorzaak een mutatie in het biliverdinereductasegen. Hierbij ontstond een 'groene geelzucht' waarbij tevens de urine groen kleurde [14].

Microbiële oorzaak

In de literatuur wordt één microbiële oorzaak van groene urine beschreven, namelijk diverse casussen waarbij een urineweginfectie veroorzaakt wordt door gekoloniseerde

Figuur 1 Opvangzak met de groene urine



Pseudomonas aeruginosa [15,16]. Deze bacterie produceert de pigmenten pyocyanine en pyoverdine en deze kunnen de urine groen verkleuren. Hoewel deze pigmenten toxisch zijn voor andere bacteriën, is geen bewijs dat deze bij mensen tot toxische verschijnselen leidt [15, 16].

Overige oorzaken

Een nog zeldzamere oorzaak is een anatomische malformatie waarbij fistels tussen de blaas en de dunne darm de oorzaak kunnen zijn van groene urine [17]. Indicanurie is gerelateerd aan het 'blauweluiersyndroom' wat tevens tot groene urine kan leiden. Een genetisch defect veroorzaakt hier een verminderde intestinale absorptie van tryptofaan. Door het verhoogde aanbod zal de darmflora meer tryptofaan omzetten tot indolen. Na absorptie hiervan zet het lichaam deze om tot indigotine welke na uitscheiding in de urine een groene kleur veroorzaakt [18]. Een andere metabole ziekte die de absorptie van onder andere tryptofaan verstoort is de ziekte van Hartnup. Deze wordt in de literatuur vermeld, echter, de primaire casuïstiek hiervan is niet te achterhalen [19].

Propofol

Volgens de Naranjo-score voor het bepalen van de causaliteit, is een oorzakelijk verband met propofol 'waarschijnlijk' in onze casus [20]. De geregistreerde dosering als sedativum is 0,3-4 mg/kg/uur als continue infusie. Bij onze patiënt was de dosering verhoogd tot 5,3 mg/kg/uur. Propofol wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste (fenolische) metaboliëten zijn het gegluconideerde propofol en het gegluconideerde en gesulfateerde conjugaat van het gehydroxyleerde propofol (2,6-diisopropyl-1,4-chinol) [19,21]. Het precieze mechanisme achter de verkleuring is nog niet ontrafeld en wordt bij zowel kortdurend als langdurend gebruik beschreven [2,20]. Hypotheses zijn: het aanwezig zijn van fenolische metaboliëten in de urine, het falen van de enterohepatische kringloop door obstipatie of verstoorde peristaltiek en het overschrijden van de maximale hepatische klaring waardoor extrahepatische klaring plaatsvindt [3,19,21].

Motsch et al. beschrijven een groene kleuring van de lever onder propofoltoediening, maar een verklaring hiervoor ontbreekt. Hierbij werd geen groene urine gezien. De gegeven hypothese voor het ontbreken van de verkleuring was dat deze pH-afhankelijk zou zijn [21]. Groene urine na propofoltoediening is niet schadelijk [3]. Ook onze patiënt is zonder restverschijnselen hersteld.

Een half jaar later werd onze patiënt opnieuw opgenomen op de IC met hetzelfde klinische beeld. Hierbij is wederom propofol toegediend, echter korter dan bij de eerdere opname. De propofol werd gedurende ongeveer één dag 5 mg/kg/uur toegediend en één dag 2,5 mg/kg/uur. Tijdens deze opname ontstond geen groene verkleuring van de urine.

Het gebruik van hoge cumulatieve doseringen propofol kan ook tot een andere, zeldzame bijwerking leiden: het propofolinfusiesyndroom (PRIS). Symptomen hiervan zijn: progressief myocardiaal falen, ritmestoornissen, rhabdomyolyse, metabole acidose en hyperkaliëmie [22,23]. Ondanks het gebruik van hoge doses werd dit bij onze patiënt niet gezien. In de literatuur wordt groene urine ook niet aan dit syndroom gerelateerd [2,20,22]. Mirrakhimov et al. beschrijven in hun review 37 casussen van PRIS, waarbij in geen van de gevallen groene urine als symptoom genoemd wordt [23].

Conclusie

Deze casus beschrijft een zeldzame maar onschuldige en reversibele bijwerking van propofol na een hoge cumulatieve dosering. Wanneer deze bijwerking van propofol niet bekend is, kan het leiden tot overmatige diagnostiek en bezorgdheid. Andere oorzaken van een groene verkleuring van de urine behoeven vaak wel aandacht en focusonderzoek. ■

Literatuur

- Foot CL, Fraser JF. Uroscopic rainbow: modern matula medicine. *Postgrad Med J*. 2006;82:126-9.
- Lepenes J, Toubekis E, Frei U, Schindler R. Green urine after motorcycle accident. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:725-6.
- Van Rosmalen J, van Oers JAH. Diagnose in beeld. Een man met groene urine na een val van de trap. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:D585.
- Blakey SA, Hixson-Wallace JA. Clinical significance of rare and benign side effects: propofol and green urine. *Pharmacotherapy*. 2000;20:1120-2.
- Samenvatting productkenmerken (SPC) propofol. CBG-MEB, geneesmiddelinformatiebank. Geraadpleegd op 23-8-2017. Beschikbaar op: <https://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h11549.pdf>.
- Hasan IA, Hadi, Williamson JS, Bhowmick AK. Green urine in a postoperative patient. *BMJ Case Reports*. 2014.
- Samenvatting productkenmerken (SPC) methylthioniumchloride. CBG-MEB, geneesmiddelinformatiebank. Geraadpleegd op 23-8-2017. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002108/WC500107129.pdf.
- Greenberg M. Verdoglobinuria. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Jun;46(5):485-6.
- Jayasree K, Sangeetha B, Chaitanya V, Subramanyam BV, Ram R, Kumar VS. Green urine and extrapyramidal symptoms. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016 Sep-Oct;27(5):1055-1056.
- Yun-Suk S, Hyo-Wook G, Jong-Oh Y, Eun-Young L, Soo-Hyun K, Sae-Yong H. A Case of Green Urine after Ingestion of Herbicides. *Korean J Intern Med*. 2008;23:42-44.
- Grant KD, Zonozi MS, Davoudian S. Emerald-green urine associated with Cuprex therapy. *South Med J*. 1985 Mar;78(3):365-6.
- FNA Methadonhydrochloridedrank 5 mg/ml [internet]. KNMP Kennisbank. Geraadpleegd op 26-07-2016. Beschikbaar op: https://kennisbank.knmp.nl/article/Formularium_der_Nederlandse_Apothekers/HEP/PR11619.html.
- Carpenito G1, Kurtz I. Green urine in a critically ill patient. *Am J Kidney Dis*. 2002 Apr;39(4):E20.
- Green jaundice: an unusual case revisited. Science review: the biomedical scientist. June 2011:362.
- Terence Pok-Siu YIP, Sing-Leung LUI, Wai-Kei LO. Green urine. *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2002;4(2):114.
- Viswanathan S. Urine bag as a modern day matula. *ISRN Nephrol*. 2013 May 23;2013:215690.
- Bolmers MDM, Linthorst GE, Soeters MR, Nio YC, Van Lieshout JJ. Green urine, but no infection. *The Lancet*. 2009; 374:1566.
- Cone TE. Diagnosis and treatment: some syndromes, diseases, and conditions associated with abnormal coloration of the urine or diaper. A clinician's viewpoint. *Pediatrics*. 1968 Mar;41(3):654-8.
- Fujii-Abe K, Kawahara H, Fukayama H. An analysis of green discoloration of urine caused by propofol infusion. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2016;35:358-360.
- Bijl D. Naranjoscoring: beoordeling oorzakelijk verband bijwerkingen. *Geneesmiddelenbulletin*. 2011;45.
- Motsch J, Schmidt H, Bach A, Böttiger BW, Böhler H. Long-term sedation with propofol and green discoloration of the liver. *European Journal of Anaesthesiology*. 1994;11:499-502.
- Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, De Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet*. 2001;357:117-8.
- Mirrakhimov AE, Voore P, Halytsky O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract*. 2015;2015:260385.