

Metabole screening, medicamenteuze behandeling en metafylaxe bij urolithiasis

E.R. Boevé

en

A.A.B. Lycklama à Nijeholt

De auteurs zijn dank verschuldigd aan
een ieder die opbouwende kritiek heeft
geleverd, met name dr. B.G. Blijenberg.

Namens de commissie Kwaliteit van de NVU

Deze richtlijn werd op 12 mei 2000 in de ledenvergadering
van de Nederlandse Vereniging voor Urologie vastgesteld.

Nederlandse Vereniging voor Urologie
Postbus 20061
3502 LB Utrecht

Inhoudsopgave

1. INLEIDING
 2. METABOOL ONDERZOEK
 - 1 doel
 - 2 indicatie
 - 3 methoden
 - 4 anamnese
 - 5 niersteenanalyse
 - 6 beeldvormend onderzoek
 - 7 urineonderzoek
 3. METAFYLAXE
algemene adviezen
 - hypercalciëmie
 - hypercalciurie
 - hyperoxalurie
 - hypercitraaturie
 - hyperuricosurie
 - cystinurie
 - renale tubulaire acidose
 - infectiestenen
 4. MEDICAMENTEUZE BEHANDELING
 5. SAMENVATTING EN CONCLUSIE
 6. ALGORITME
 7. TABELLEN
 8. VOETNOTEN EN REFERENTIES
- APPENDIX - patiëntenfolder

1. Inleiding

Niersteenlijden is een oud probleem in de gezondheid van de mens. De oudste tot op heden bekende aanwijzing voor steenlijden is gevonden in een 7000 jaar oude mummie met waarschijnlijk een blaassteen. Steenbehandeling is dan ook één van de oudste chirurgische ingrepen, volgens de eed van Hippocrates (4e eeuw voor Chr.) slechts voorbehouden aan steensnijders. De eerste beschrijving dateert uit de 12e eeuw voor Christus.

Tot ver in de vorige eeuw was de blaassteen de meest frequente vorm van urinesteenlijden. Na de industrialisatie en toename van de welvaart met daaraan gekoppeld duidelijke veranderingen van het dieet (toename consumptie zout en dierlijk eiwit), is de incidentie van stenen in de hogere urinewegen toegenomen.¹ De hoogste incidentie ligt nu bij mensen in de 3e tot 5e levensdecade met een man : vrouw verhouding van 2-3:1.² De laatste CBS gezondheidsenquête laat evenwel in Nederland een man : vrouw verhouding zien van 7:5. Bij kinderen lijkt de sexratio nog meer op 1 uit te komen.³ De prevalentie van urolithiasis kan per regio sterk verschillen. De tot dusver belangrijkste Nederlandse epidemiologische studie naar niersteenlijden liet in een studiepopulatie uit één huisartsenpraktijk van 2038 patiënten ouder dan 12 jaar zien dat 4,4% één of meerdere steenlozingen had doorgemaakt en bij nog eens 1,1% werd een "silent stone" ontdekt.⁴ Dit leidt tot een prevalentie in Nederland van ongeveer 5,5%.

Tot in de 80-er jaren was urolithiasis een belangrijk gezondheidsprobleem en ongeveer 20% van de patiënten die voor obstructief en geïnfecteerd steenlijden werden geopereerd ondervonden uiteindelijk nierfunctieverlies.⁵ Met de introductie van moderne behandelingstechnieken als E.S.W.L. (niersteenvergruizing) en percutane chirurgie is niersteenbehandeling veel minder belastend geworden en derhalve de morbiditeit en de kans op nierfunctieverlies afgenomen.⁶ Desalniettemin blijft de overall kans op recidiefstenen hoog tot 50%-75% na resp. 10 en 25 jaar⁷ en deze getallen lijken verder te gaan stijgen sinds de komst van de E.S.W.L.⁸ Daarom blijft een open oog voor een eventueel onderliggend lijden noodzakelijk om waar mogelijk recidieven te voorkomen. Voorkomen blijft ook nu nog beter dan genezen.

Voordat met steenbehandeling wordt begonnen dient een complete urologische diagnostiek te zijn gedaan inclusief urine A.O., B.O.Z. met I.V.P. en/of echografie. Reeds in deze fase kunnen belangrijke aanwijzingen worden verkregen voor medicamenteuze behandeling en metafylaxe (urineweginfectie: infectiesteen; radiolucente steen en zure urine: urinezuursteen; Medullaire Sponsnieren: Renale Tubulaire Acidose, etc.)

2. Metabool onderzoek

1 Doel

Het doel van het metabool onderzoek is:

- a het vinden van oorzaken in de patiënt of zijn omgeving die verantwoordelijk kunnen zijn voor steenvorming en
- b het herkennen van patiënten bij wie de kans op recidief steenlijden is verhoogd. De belangrijkste al dan niet behandelbare oorzaken voor steenvorming zijn:
 - mannelijk geslacht
 - metabole stoornissen:
 - hyperparathyreoïdie
 - cystinurie
 - renale tubulaire acidose
 - deficiënt oxalaat transport
 - hyper - calciurie, -oxaalurie, -uricosurie
 - hypo - volaemie, -citraaturie, magnesiurie
 - anatomische afwijkingen urinewegen
 - urineweginfecties

2 Indicatie

De indicatie voor metabool onderzoek is dat voor goede metafylaxe en medicamenteuze behandeling eerst de juiste diagnose van de oorzaak van steenlijden moet worden bepaald. In het achterhoofd moet worden gehouden dat dit bij $\pm 70\%$ van de patiënten niet zal lukken. Bij een patiënt die voor het eerst een steen geloosd heeft en een onbelaste familie anamnese heeft, is de kans op recidiveren in de eerste 10 jaar ten minste 40%.⁹ Het valt niet te voorspellen of en zo ja wanneer eventueel recidief steenvorming gaat optreden. In dit geval is slechts een beperkte metabole screening (steenanalyse, urine sediment en enkele serum bepalingen) geïndiceerd. Uitgebreid metabool onderzoek is geïndiceerd bij:

- kinderen¹⁰
- een recidiefsteen⁹
- dubbelzijdig steenlijden
- belaste familieanamnese¹¹
- patiënten die "metabool actief" zijn (gedocumenteerde steengroei, nieuwe stenen).

3. Methoden

De methoden die ons bij metabool onderzoek ter beschikking staan zullen hierna worden besproken en zijn achtereenvolgens:
anamnese, steenanalyse, beeldvormend onderzoek, urineonderzoek, bloedserum onderzoek, 24-uurs urine analyse.

4. Anamnese

De anamnese moet er op gericht zijn de oorzaak te vinden waarom stenen ontstonden of waarom het "steenpatroon" veranderd is. De volgende onderwerpen moeten aan bod komen:

- chronologie van het steenlijden (patroon), is de patiënt op dit moment metabool actief (bestaande stenen groeien of worden nieuwe stenen gevormd)?

- familieanamnese: zijn er familieleden met stenen en zo ja, hebben ze erfelijke steenvormende ziekten zoals cystinurie, renale tubulaire acidose, Toni Fanconie syndroom, primaire hyperoxalurie?
- recidiverende of persisterende urineweginfecties dieetexcessen (dierlijk eiwit, zout, oxalaat, calcium) of tekorten (vocht, groente, vezels.¹²)
- vochtinname in relatie tot activiteiten en/of beroep.
- medische voorgeschiedenis: sarcoïdose, jicht, maligniteiten/chemotherapie, darmontstekingen/"short bowel".
- immobilisatie
- medicatie die de samenstelling van de urine verandert:
 - pH - acetazolamide (alkaliseert de urine)
 - Calcium - antacida, vit.D intoxicatie, glucocorticostero-den, theophilline, "loop"-diuretica (veroorzaken hypercalciurie).
 - Oxalaat - piridoxylaat, vit. C (veroorzaken hyperoxalurie).
 - precipitatie- triamterene, sulfonamide, acyclovir, nitrofurantoïne, indinavir (kunnen als concrement in de urine voorkomen).

5. Niersteenanalyse

Niersteenanalyse is de hoeksteen van metabool onderzoek voor urolithiasis. Bij elke nieuwe steenepisode dient een steenanalyse te worden gedaan. Eerst om te bewijzen dat een patiënt inderdaad lijdt aan urolithiasis, en zo ja welke vorm, later om te beoordelen of een ingestelde medicamenteuze behandeling c.q. metafylaxe adviezen niet hun doel voorbij zijn geschoten c.q. aanleiding geven tot steenvorming van een andere soort. De nat-chemische niersteenanalyse is, wanneer goed uitgevoerd tijdrovend en kostbaar en vereist ervaring. De resultaten van de chemische steenanalyse zijn in vergelijking met de fysische analysetechnieken te vaak onvolledig of onjuist zoals blijkt uit verschillende vergelijkende kwaliteitsonderzoeken¹⁴. Voor standaard niersteenanalyse dient daarom gebruik te worden gemaakt van Röntgen diffractie of Infra Rood spectrometrie. Deze technieken kunnen van zeer kleine monsters (zoals zo vaak na E.S.W.L.) met grote mate van nauwkeurigheid de kristallografische samenstelling bepalen (tabel 1). Polarisatie-lichtmicroscopie kan zich in kwalitatieve zin meten met Rö-diffractie maar blijft bij mengstenen achter bij de kwantitatieve verdeling van de verschillende steen bestanddelen.

In Nederland is de frequentie van voorkomen van de verschillende steensoorten grof gesteld als volgt verdeeld¹⁵:

Ca-oxalaat (puur)	44%
Ca-oxalaat met Ca-fosfaat	30%
Ca-fosfaat (puur)	6%
Struviet	11%
Urinezuur	3%
Cystine	1%
Rest	5%

Een betrouwbare steenanalyse kan er voor zorgen dat de rest van het metabole onderzoek gericht wordt op de te verwachten afwijking en bepaalt vaak mede de keuze van de chirurgische behandeling (tabel 2).

6. Beeldvormend onderzoek

Goed beeldvormend onderzoek met echografie of bij voorkeur een I.V.P. dient vooraf te gaan aan elke steenbehandeling⁶. Bij dit onderzoek kunnen ook afwijkingen worden gevonden die een rol hebben gespeeld bij het ontstaan van de steen (hoefijzernier, P.U.J. stenose, reflux, megacalicosis) en die zo mogelijk behandeld moeten worden om een recidief te voorkomen. De vorm van de steen, de mate van röntgen-doorlaatbaarheid en

de textuur in de steen kunnen vingerwijzingen zijn naar de steensamenstelling en de therapiekeuze beïnvloeden.

Wanneer er op het I.V.P. sprake blijkt te zijn van een Medullaire Sponsnier dan moet worden gezocht naar een renale tubulaire acidose als behandelbare oorzaak van het steenlijden.

7. Urineonderzoek

Een standaard urineonderzoek met pH meting, proteïne meting en sediment hoort bij elke patiënt met een steen te worden uitgevoerd.

Zijn bovenstaande onderdelen van het metabool onderzoek geïndiceerd bij elke steenpatiënt, dat geldt niet voor de mate van uitgebreidheid van het serum en urine onderzoek. Hier moet een onderscheid gemaakt worden tussen patiënten met een laag en een verhoogd risico op steenrecidieven¹⁶

- beperkt onderzoek bij patiënten met een laag risico op recidiefstenen (na 1e steen):
 - serum calcium, fosfaat, kreatinine en urinezuur¹⁷
- uitgebreid metabool onderzoek bij verhoogd risico:
 - serumbepalingen van calcium, fosfaat, kreatinine, urinezuur, natrium, kalium, chloor, magnesium en bi-carbonaat (veneuze Åstrup).
 - 24-uurs urineonderzoek op volume, calcium, fosfaat, kreatinine, urinezuur, oxalaat, citraat, ureum, eiwit, natrium, kalium en magnesium.¹⁸

De gangbare referentiewaarden voor de diverse 24-uurs urine bepalingen staan in tabel 3. Het laboratoriumonderzoek moet steeds plaatsvinden met het gebruik van het normale thuisdieet en tenminste 2 weken na het stoppen van medicatie welke de bovenstaande urineparameters significant kunnen beïnvloeden (b.v. diuretica, antacida, allopurinol, alkali-citraat etc.). Omdat de uitslagen sterk afhangen van het dieet en dit van dag tot dag kan variëren moet het 24-uurs urineonderzoek tenminste 2-3 keer worden herhaald. Het tijdstip van het 24-uurs urineonderzoek ten opzichte van steenpassage of steenbehandeling lijkt niet van invloed op de uitslagen.¹⁹

3. Metafylaxe

Metafylaxe betekent “het voork—men van recidieven”. De metafylaxe bij urolithiasispatiënten is er op gericht de supersaturatie van de urine omlaag te brengen en zo mogelijk de concentratie van kristalgroeiremmende factoren in de urine te verhogen. Urolithiasis patiënten hebben een grote kans op een recidiefsteen. Elke urolithiasis patiënt moet hiervoor gewaarschuwd worden. Bij die waarschuwing hoort een advies hoe de vorming van een nieuwe steen kan worden voorkomen. Een advies voor metafylaxe kan het best gegeven worden nadat een steenanalyse bekend is en/of nadat een metabool onderzoek heeft plaatsgevonden. Wanneer beiden niet bekend zijn (na eerste steenlozing, de steen is verloren gegaan) en bij idiopathische recidiverende steenvorming worden algemene steenpreventie adviezen gegeven uitgaande van het feit dat ± 80% van alle Nederlandse niersteenpatiënten CaOx bevattende stenen maakt.

Algemene adviezen voor metafylaxe zijn: ¹²⁻¹³

- ga meer drinken tot de urineproductie is opgevoerd tot minimaal 2 liter per 24 uur: veel drinken verdunt de urine. De concentratie van zouten neemt dus af, de supersaturatie wordt minder. Dit vermindert de kans op neerslag van zouten (= steenvorming). Urine is het meest gesupersatureerd na de maaltijden en 's nachts. Drink daarom juist extra rond de maaltijd en voor het slapen. Streef er naar ten minste de helft van de vochtinname te laten bestaan uit (kraan of mineraal) water, de rest uit (caloriearme) dranken.
- vermijdt ijsthee of sterke thee zonder melk omdat dit veel oxalaat bevat. Een drinkadvies geldt niet in een periode van steenpassage gepaard gaande met kolieken.
- ga “gezond” eten, beperk de overdaad aan dierlijk eiwit en zout uit ons (westerse) dieet:
 - dierlijk eiwit geeft een significante zuurbelasting van ons metabolisme. Dit leidt tot zure urine, daarmee tot calciumverlies via de urine en een lage citraat uitscheiding waardoor er een verminderde activiteit van kristalgroeiremmende factoren in de urine ontstaat.
 - zoutinname (NaCl) leidt onmiddellijk tot verhoogde zoutuitscheiding en daardoor tot een verhoogde supersaturatie en bovendien tot een verhoogde calcium uitscheiding.
- streef naar een normale calciuminname: epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat, in tegenstelling tot wat vroeger werd aangenomen, calcium in het voedsel beschermt tegen CaOx steenlijden.²⁰ Calciumsupplementen in tabletvorm hebben dit effect overigens niet. Een calciumbeperkt dieet verhoogt de supersaturatie van urine voor calcium-oxalaat. Dit komt omdat bij een tekort aan calcium in de darm het in ons dieet altijd aanwezige vrije oxalaat niet gebonden wordt en dat leidt tot een sterke toename van de absorptie (uit de darm) van oxalaat. Dit resulteert vervolgens in een verhoogde oxaalzuurconcentratie in de urine. Deze stijging van oxaalzuur heeft een veel sterker (nadelig) effect op de supersaturatie voor CaOx dan de relatief beperkte daling van de calciumconcentratie. Bovendien kan een langdurig gehouden calciumbeperkt dieet leiden tot osteoporose.

Specifieke adviezen voor metafylaxe.

Gevonden metabole stoornissen kunnen aanleiding geven tot specifieke metafylaxe maatregelen:

- **Hypercalciëmie**
De belangrijkste behandelbare oorzaak hiervan is een primaire hyperparathyreëdie. Het parathyroid adenoom dient chirurgisch verwijderd te worden. Dit leidt tot normocalciëmie en voorkomt steenrecidieven.²¹
- **Hypercalciurie**
De belangrijkste oorzaken van een hypercalciurie zijn o.a. excessief calcium in het dieet,

medicatie, intestinale hyperabsorptie, verhoogde botresorptie t.g.v. immobilisatie, reabsorptiestoornis in de nier wat leidt tot "lekkage" van calcium in de urine, vit. D intoxicatie etc.

Eenvoudig herkenbare oorzaken worden verholpen, elke andere hypercalciurie wordt behandeld met Na-K-citraat, een thiazidediureticum of een combinatie hiervan. Een Pak-test ter onderscheiding van de verschillende soorten hypercalciurie lijkt niet meer op zijn plaats omdat er meestal geen therapeutische consequenties aan worden verbonden.

- **Hyperoxalurie**

is meestal dieetgeïnduceerd of het gevolg van inflammatoire darmziekten of een short-bowelsyndroom. Oxaalzuur is een afvalproduct van ons lichaam maar ongeveer 30% van het oxaalzuur in onze urine komt direct uit ons voedsel. Daarom geldt voor alle patiënten met een hyperoxalurie een oxaalzuur beperkt dieet (minder chocolade, spinazie, rabarber, postelein, sterke thee, etc.). Patiënten met een short-bowelsyndroom krijgen daarbij een vetarm dieet en eventueel calciumsuppletie bij elke maaltijd om in de darm te krijgen.

Een zeldzame oorzaak van hyperoxalurie is de Primaire Hyperoxalurie.²²

- **Hypocitraaturie**

is in 30% van de CaOx steenvormers de belangrijkste metabole factor. Hypocitraaturie wordt gecorrigeerd met een citraatpreparaat (K-citraat 500 mg caps of Na-citraat 250 mg met K-citraat 250 mg caps). Citraat alkaliseert de urine, bindt vrij Calcium en versterkt de kristalgroeiremmende werking van Tamm-Horsfall eiwit. Daarom kan ook bij patiënten met frequent recidiverende steenepisodes en bij wie na uitgebreid metabool onderzoek geen afwijkingen in serum en urine worden gevonden, het beste citraat worden voorgeschreven.

- **Hyperuricosurie**

kan o.a. via heterogene nucleatie ook een rol spelen bij de vorming van CaOx stenen. De behandeling van hyperuricosurie hangt af van de urinezuurconcentratie in het serum. Is dit lager dan 0,4 mmol/l dan volgt een dieetadvies met vermindering van purinerijk voedsel, alcohol en calorie'n. Bij onvoldoende resultaat kan de urine gealkaliseerd worden met citraatzouten. Eventueel kan bij hogere serum urinezuurwaarden allopurinol 100-300 mg dd worden voorgeschreven.

- **Cystinurie**

is een autosomaal recessief overervende aandoening en is makkelijk aan de typische hexagonale kristallen in het sediment te herkennen. Denk er ook aan bij wat minder radio-opake stenen, stenen op jeugdige leeftijd, bij een belaste familie anamnese of bij de passage van goudkleurige concrementen. De diagnose wordt gesteld met de steenanalyse. Is geen steen beschikbaar dan kan een cyanide-nitropusside test worden gedaan. Het metabool onderzoek wordt uitgebreid met de bepaling van de 24-h uitscheiding van cystine.

De oplosbaarheid van cystine neemt toe met het stijgen van de pH. Metafylaxe is er op gericht een urineconcentratie van cystine < 0,83 mmol/l (200 mg/l) met een pH >7,5 te bereiken door middel van:

- vochtinname tot een urineproductie van 4 l/24 h of meer. Vochtinname verspreid over dag en nacht, bij voorkeur met water en alkaliserende dranken (lemon- en grapefruitsap).
- in het dieet dient de overmaat aan dierlijk eiwit en zout beperkt te worden.
- alkaliseren van de urine met alkali-citraat (bij voorkeur Kalium) tot een pH van > 7,5.
- bij aanhoudende steenvorming kan a-mercaptopropionylglycine (captimer) of captopril worden voorgeschreven. Gezien de bijwerkingen en systemische effecten verdient het de voorkeur dit aan een internist over te laten.

Methionine is een van de belangrijkste substraten voor cystinevorming in ons lichaam.

Een methioninevrij dieet zou theoretisch van belang kunnen zijn maar is in de praktijk niet

uitvoerbaar. Wel dient overconsumptie van dierlijk eiwit te worden vermeden. Cystinestenen die ontstaan zijn in sterk alkalische urine zijn bros en veel minder hard dan die welke ontstaan in zure urine. Dat maakt dat recidiefstenen vaak veel makkelijker uiteen vallen wanneer ze endoscopisch of met E.S.W.L. worden behandeld.

- **Renale tubulaire acidose**

RTA is een gevolg van een gestoorde renale zuur uitscheiding. Dit leidt tot een metabole acidose (veneuze Åstrup prikken) van de patiënt en een alkalische urine (pH 6,5-7,2) met tevens een renale hypercalciurie en hypocitraaturie. Dit geeft aanleiding tot fosfaatstenen (Apatiet en Brushiet) al dan niet in de vorm van nefrocalcinose. Het calciumverlies kan leiden tot osteoporose. RTA kan autosomaal dominant overerven.

De diagnose kan ondersteund worden met een ammoniumchloride belastingstest. Behandeling van RTA bestaat uit het geven van alkalicitraat. Dit reduceert de metabole acidose en de hypercalciurie en verhoogt de citraatuitscheiding. Pogingen om de urine aan te zuren zijn gecontra•ndiceerd i.v.m. de verergering van de metabole acidose. Bij nierinsufficiëntie moet de kaliumtoediening worden beperkt. Bij osteoporose en/of persisteren van de hypercalciurie kunnen thiazide diuretica worden toegevoegd²³

- **Infectiestenen**

magnesium ammoniumfosfaat (Struviet) kan in urine alleen gevormd worden in aanwezigheid van ureumsplitsende bacteriën. De belangrijkste ureumsplitsende bacteriën zijn bijna alle Proteus, Yersinia, Haemophilus en Corinebacteriaesoorten, de Staphylococcus aureus en Candida.

Goede metafylaxe begint met het zo zorgvuldig mogelijk steenvrij maken van de urinewegen. Daarna moet antibiotische therapie op geleide van kweken de urinewegen ook bacterievrij maken. Na E.S.W.L. behandeling met geringe hoeveelheden restgruis kan steriliteit worden bereikt.²⁴ Bij de antibiotische behandeling moet in gedachten worden gehouden dat een reductie in bacteriële groei van 10^5 naar 10^3 / ml een afname van de ureumsplitsing met 99% tot gevolg heeft. Door de functie van de nier is de concentratie in de urine van antibiotica vaak zeer hoog. Daarom kunnen antibiotica als fluoroquinolonen, ampicilline, tetracycline en penicilline goed bruikbaar zijn bij de behandeling van Proteus, Pseudomonas en Ureaplasma infecties hoewel de bacteriologische resistentiebepaling (gebaseerd op serumconcentraties) anders zou doen vermoeden. Langdurige onderhoudsbehandelingen (tenminste een half jaar) verdienen zeker een plaats.

Ureaseremmers zouden van nut kunnen zijn, echter deze medicijnen kunnen ernstige bijwerkingen hebben en zijn in Nederland niet verkrijgbaar.

Het aanzuren van de urine of dieetadviezen lijken geen plaats te hebben in de metafylaxe van struvietstenen.

4. Medicamenteuze behandeling

De meeste urinewegstenen zijn niet medicamenteus te behandelen, dat wil zeggen niet op te lossen door de urinesamenstelling te veranderen. De veranderingen in de urine moeten meestal zo extreem zijn om stenen in urine op te laten lossen dat dit niet realistisch is.

Gunstige uitzondering op deze regel zijn de urinezuurstenen. Urinezuurstenen kunnen alleen ontstaan bij een urine pH van $< 5,5$. Medicamenteuze behandeling bestaat uit het alkaliseren van de urine tot een pH van $6,2 - 6,8$. Hiervoor wordt K-citraat, Na-K-citraat of Na-bicarbonaat gebruikt. Kalium zouten verdienen theoretisch de voorkeur omdat in de urine uraten ontstaan en kalium-uraat minder oplosbaar is dan mononatrium-uraat. Bij nierinsufficiëntie of maag-darm bijwerkingen kan een natriumzout worden toegevoegd. De dosis (aanvankelijk 500 mg t.i.d.) wordt op geleide van urine pH metingen aangepast. Bij een te hoge pH wordt de dosis verlaagd (i.v.m. gevaar voor apatiet of mononatrium-uraat steenafzetting op de urinezuursteen), bij een te lage pH wordt de dosis opgehoogd. De pH meting van 's ochtends bepaalt de dosering 's avonds, de meting 's middags bepaalt de dosering van de volgende ochtend enzovoort. Aanpassing van het dieet in de zin van minder dierlijk eiwit en meer citrus fruit, vocht en gecarboniseerd mineraalwater helpen om de urine te alkaliseren. Wanneer een urinezuursteen helemaal is opgelost kan elk recidief worden voorkomen door het alkaliseren één week per maand uit te voeren.

2,8-Dihydroxyadeninesteen is een zeldzame purinesteen. Bij chemische steenanalyse is deze steensoort niet te onderscheiden van urinezuur. De oorzaak van deze steen is een autosomaal recessieve adeninefosforibosyltransferase deficiëntie. Deze aandoening leidt vaak al tot steenvorming op kinderleeftijd. Indien onbehandeld is uiteindelijk een totale nierinsufficiëntie het resultaat. 2,8-Dihydroxy adeninesteen is de enige purinesteen die niet te behandelen is met alkaliseren van de urine want de steen lost niet op. De onderliggende metabole stoornis moet behandeld worden met Allopurinol omdat anders onherroepelijk een nierinsufficiëntie ontstaat.

Cystinestenen kunnen ook opgelost worden in zeer sterk verdunde, sterk alkalische urine. Het gevaar van fosfaatafzetting is minder groot omdat deze patiënten 3-5 liter per dag moeten drinken. Zie verder onder cystinurie.

Als bijzondere vorm van medicamenteuze behandeling kan chemolyse per percutane nefrostomiedrain worden beschouwd. Dit kan worden toegepast bij stenen die in een zuur milieu oplossen (Struviet, Apatiet) onder de volgende regels:

- spoelen met 10% hemiacidrine (Renacidine) oplossing of Solutio G.
- spoelen via PCN drain met goede afloop, geen extravasaat, bij lage druk ($< 30 \text{ cm}$ waterdruk)
- urineweginfectie tegelijk behandelen op geleide kweek
- monitoren serum Mg en pH

Contra-indicaties: nierinsufficiëntie, actieve infectie, extravasaat, afvloedsbelemmering. Ook urinezuur- en cystinestenen kunnen eventueel met percutane chemolyse worden behandeld. Als spoelvloeistof wordt dan een acetylcysteïne 2% oplossing gebruikt met een pH van 8.

Voor de techniek gelden dezelfde regels als bij spoelen met een zure oplossing.

5. Samenvatting en conclusie

De grote kans op recidiveren van nierstenen rechtvaardigt ook in een tijdperk van minimaal invasieve chirurgie en E.S.W.L. een goed metafylaxe advies aan de patiënt. Het vroeger zo veelvuldig gegeven advies van calciumbeperving bij calciumhoudende stenen is obsoleet en blijkt een averechts effect te hebben. Oxaalzuur lijkt de belangrijkste risicofactor bij calcium-oxalaat stenen. Strenge dieetadviezen worden vervangen door het advies vooral gezonder te gaan eten (stop de overdaad aan zout en dierlijk eiwit) en 2 liter urine per dag te produceren.

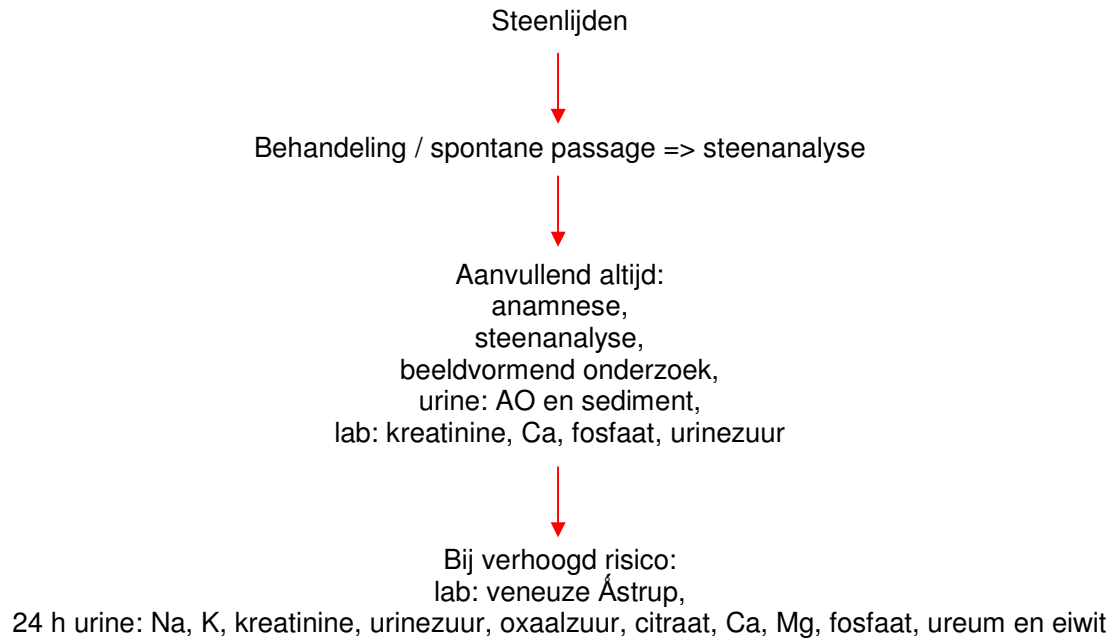
Uitgebreid metabool onderzoek is niet geïndiceerd na eerste steenpassage. Steenanalyse is essentieel in de behandeling van niersteenvormers en maakt veel metabool onderzoek overbodig.

Medicamenteuze behandeling en metafylaxe worden toegesneden op de steensoort die de patiënt maakt.

Citraatzouten zijn bewezen effectief in de metafylaxe van CaOx- en urinezuurstenen en meestal de eerste keuze. Bij een hypercalciurie kan een thiazide-diureticum worden overwogen.

6. Algoritme

Voor de behandeling van een patiënt met urolithiasis geldt het volgende algoritme:



7. Tabellen

Tabel 1: Naam, chemische formule, mineraalnaam en afkorting van de meestvoorkomende steensoorten.

Chemische naam	Chemische formule	Mineraalnaam	Afkorting
Oxalaten			
Calcium Oxalaat Monohydraat	$\text{CaC}_2\text{O}_4\text{H}_2\text{O}$	Whewelliet	COM
Calcium Oxalaat Dihydraat	$\text{CaC}_2\text{O}_4(2+x)\text{H}_2\text{O}$	Weddeliet	COD
Fosfaten			
Calcium Fosfaat	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	Apatiet	AP
Calcium Waterstof Fosfaat	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Brushiet	BR
β -Tricalcium Fosfaat	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Whitlokiet	β -TCP
Octacalcium Fosfaat	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_{6.6}\text{H}_2\text{O}$		OCP
Magnesium Ammonium Fosfaat Hexahydraat	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Struviet	ST
Magnesium Waterstof Fosfaat Trihydraat	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Newberriet	NE
Purines			
Urinezuur	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$		UA
Urinezuur Dihydraat	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$		UD
Monosodium Uraat Monohydraat Na	$\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$		MSU
Ammoniumzuur Uraat	$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$		AMU
Xanthine	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$		XA
Monosodium Xanthine Na	$\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_2$		SA
Hypoxanthine	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}$		HX
2,8-Dihydroxyadenine	$\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$		DHA
Diversen			
I-Cystine	$(-\text{SCH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH})_2$		CY
Allopurinol			All
Triamterene			TRI
Silicium Dioxide	SiO_2	Quartz	QU
Indinavir			

Tabel 2:

Steensamenstelling, kenmerken en mogelijke oorzaken

Ca-Ox-Monohydraat:	wart, zeer hard, langzaam groeiend, urine pH laag	} } } }	Primaire hyperparathyreoidie Hypercalciurie Hypocitraaturie Hyperoxalurie
Ca-Ox-Dihydraat:	bruin, bros, snel groeiend, urine pH laag, hoge kans recidiveren	}	Hyperuricosurie
Brushiet:	geelbruin, zeer hard, grote kans op recidiveren, snelle groei, pH<6,9		Renale Tubulaire Acidose
Apatiet:	wit, bros, urine pH hoog		Renale Tubulaire Acidose
Urinezuur:	radiolucent, hard, bruin, urine pH 5, oplosbaar in urine als pH 6,2-6,8		Hyperuricosurie, zure urine
Struviet:	wit, bros, snel groeiend, infectie met ureum splitsende bacterie obligaat		Urinerweginfectie
Cystine:	goudgele harde steen, bros in alkalische urine, autosomaal recessief overervend		Cystinurie

Tabel 3:

Referentiewaarden voor 24-uurs urineverzamelingen:

- volume:	2,5 liter (gewenst voor niersteenvormers)	
- kreatinine:	5,3 - 15,9	mmol / 24h (mannen)
	7,1 - 17,7	mmol / 24h (vrouwen)
- urinezuur:	1,5 - 4,4	mmol / 24h
- calcium:	2,5 - 7,5	mmol / 24h
- fosfaat:	13 - 42	mmol / 24h
- oxalaat:	0,2 - 0,5	mmol / 24h
- citraat:	0,4 - 3,4	mmol / 24h
- magnesium:	3,0 - 5,0	mmol / 24h
- ureum:	0,43 - 0,71	mmol / 24h
- eiwit:	< 150 mg	/ 24h
- natrium:	40 - 220	mmol / 24h (dieet)
- kalium:	25 - 125	mmol / 24h (dieet)

8. Voetnoten en Referenties

1. Robertson WG, Peacock M, Baker M et al. Studies on the prevalence and epidemiology of urinary stone disease in men in Leeds. *Br J Urol* 1983;55:595-598
2. Pak CYC: Renal Stone disease. Boston, Martinus Nijhoff Publishing 1987
3. Malek RS, Kelalis PP. Pediatric nephrolithiasis. *J Urol* 1975; 113:545-551
4. van Geuns H. Urinary tract calculi. Proefschrift, van Gorcum Assen 1978
5. Menon M, Koul H. Calcium Oxalate nephrolithiasis. *J Clin Endocrin Metab* 1992;74:703-707
6. de Reijke Th M et al. Behandeling van stenen in de tractus uropoëticus. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Urologie. Utrecht 1994
7. Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electrolyte Metab* 1985;11:267-269
8. Coe FL, Parks JH, Asplim JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327:1141-1152
9. Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electrolyte Metab* 1985;11:267-269
10. Urinestenen bij kinderen waren van oudsher blaasstenen. In niet-geïndustrialiseerde landen is dat nog steeds zo. In het westen lijkt er een toename van incidentie van stenen bij kinderen te bestaan. Ongeveer 2/3 presenteert zich als een steen in de nieren, 1/3 als uretersteen. Jongens maken net zo vaak stenen als meisjes. De oorzaak van steenvorming bij kinderen kon in een Britse populatie in 75% van de kinderen worden gevonden in infecties, anatomische afwijkingen of metabole stoornissen. De kans op het vinden van een oorzaak is beduidend hoger dan bij volwassenen en daarom is er een indicatie voor metabool onderzoek bij kinderen.
Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clinic Proceed* 1993;68:241-8
Ghazali S, Barratt TM, Williams DI. Childhood urolithiasis in Brittain. *Arch Dis Child* 1973; 48:291-5
Basaklar AC, Kale N. Experience with childhood urolithiasis. Report of 196 cases. *Br J Urol* 1991; 67:203-5
11. Lgunghall S, Danielson BG, Fellstrom B, Holmgren K, Johanson G, Wikstrom B. Family history of renal stones in recurrent stone patients. *Br J Urol* 1985;57:370-374
12. Er is overtuigend bewijs dat ons dieet een grote invloed heeft op de samenstelling van onze urine en daarmee een belangrijke factor is in het ontstaan van stenen. Dieet aanpassingen kunnen de kans op recidiefstenen beperken. Een drinkadvies tot een urineproductie van ten minste 2,5 liter per 24 uur is het eerste en meest belangrijke advies voor alle steenvormers. Zout en eiwitbeperking en oxalaat beperking voor calcium-oxalaat steenvormers zijn gevalideerde adviezen. Specifieke aanbevelingen over andere voedingsbestanddelen worden vooralsnog niet door wetenschappelijk bewijs ondersteund en dienen derhalve achterwege gelaten te worden. Hess B, Mauron H, Ackermann D Jaeger P. Effects of a 'common sense diet' on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *Eur Urol* 1999;36:136-143
13. Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000;27:255-268
14. Blijenberg BG, Baadenhuijsen. De resultaten van verschillende analysetechnieken met betrekking tot urinesteenonderzoek. *NTvG* 1990;134:1402-1404
15. Blijenberg BG, Liem TL, Leijnse B. Niersteenanalyse. *NTvG* 1986;130:354-356
16. Uribarri J, Os MS, Carrol HJ. The first kidney stone. *Ann Int Med* 1989;111:1006-1009
Pak CYC. Should patients with single renal stone occurrence undergo diagnostic evaluation?

J Urol 1982;127:855-858

Vahlensieck W, Hesse A, Nolde A. Urolithiasis:

der Stein ist raus, was nun? Urologe [B] 1993;33:271-281

17. Het meest eenvoudige laboratorium onderzoek wordt gemotiveerd door te zoeken naar de meest voorkomende, eenvoudig te behandelen oorzaken van steenlijden. Met de verhouding tussen serum Calcium (bij voorkeur nog gecorrigeerd voor eiwitbinding) en fosfaat kan een hyperparathyreoïdie worden opgespoord. Met een urinezuurbepaling wordt een eventuele hyperuricoaemie aangetoond, welke de oorzaak kan zijn van urinezuur stenen maar ook van calcium-oxalaat stenen via de heterogene nucleatie van CaOx op urinezuur kristallen.
Een kreatinine bepaling wordt standaard gedaan om een indruk te krijgen over de nierfunctie.
18. Uitgebreid metabool onderzoek richt zich op de opsporing van urine risicofactoren voor steenlijden. Dit zijn achtereenvolgens: hypercalciurie, hyperoxalurie, laag 24-uurs urine volume, hypocitraaturie, hyperuricosurie, en hypomagnesiurie. De citraatbepaling in urine is van groot belang. Citraat is in urine een belangrijke chelator van vrij Calcium maar is bovendien een co-factor in de crystalgroeiremmende werking van het Tamm-Horsfall eiwit. Een laag Magnesium veroorzaakt een versterkte agglomeratie van CaOx kristallen. Het is theoretisch een optie om Magnesium suppletie te geven maar de effectiviteit hiervan is nog niet in goed klinisch onderzoek bewezen.
Ureum en eiwit bepalingen worden uitgevoerd om de totale eiwit consumptie van de patiënt te kunnen schatten volgens de Maroni formule: eiwitname = $(0,18 \times \text{ureum urine mmol/d}) + 15 + \text{eiwituitscheiding g/d}$. De consumptie van dierlijk eiwit is een van de belangrijkste risicofactoren voor steenvorming. Een steenvormer moet geadviseerd worden de eiwitname te beperken tot ongeveer 0,75 g/kg lichaamsgewicht / dag.
Een veneuze Ástrup spoort een metabole acidose op (lage pH en bicarbonaat) die past bij fosfaat steenvorming en een Medullaire Sponsnier (zie aldaar).
19. Lycklama à Nijeholt GAB, Tan HKS, Papapoulos S. Metabolic evaluation in stone patients in relation to extracorporeal shock wave lithotripsy treatment.
J Urol 1991; 146: 1478-1481
20. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ.
A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993; 328: 833-838
21. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery.
N Engl J Med 1999;341: 1249-55
22. Primaire Hyperoxalurie is een verzamelnaam voor een onbekend aantal autosomaal erfelijke afwijkingen met als gemeenschappelijk kenmerk een leverenzym deficiëntie welke leidt tot een zeer sterke oxaalzuur productie en uitscheiding. Slechts 2 typen zijn goed beschreven:
 - type 1, een alanine-glyoxylaat aminotransferase deficiëntie die hyperoxalurie en hyperglycolic acidurie veroorzaakt.
 - type 2, een glyoxylaatreductase/D-glyceraat - dehydrogenase deficiëntie, dit veroorzaakt naast de hyperoxalurie ook hyper-L-glyceric acidurie (minder agressief beloop). Van alle niersteenvormende ziekten zijn de primaire hyperoxaluriën de meest "maligne". De belangrijkste kenmerken zijn de altijd aanwezige hyperoxalurie met sterke kristallurie, nierstenen op jonge leeftijd, nefrocalcinosis en oxalosis (Ca-Ox deposities door het hele lichaam, met name nieren, skelet en hartspier) op jongvolwassen leeftijd met de dood tot gevolg. Maximale behandeling van de hyperoxalurie moet steenvorming en nierinsufficiëntie proberen te voorkomen. Door de zeer grote ongeremde productie van oxaalzuur moet ten tijde van steenbehandeling altijd voor een onbelemmerde urineafvoer worden gezorgd. Door tijdelijke stuwung ten gevolge van b.v. een steenstraat kan de oxaalzuurproductie de klaring van de contralaterale nier overstijgen met acute oxalosis tot gevolg.
Uiteindelijk kan alleen een levertransplantatie de enzymdeficiëntie genezen. Een

levertransplantatie lijkt alleen geïndiceerd voor een type 1 Primaire Hyperoxalurie.
Danpure CJ, Smith LH. The Primary Hyperoxalurias. In: Kidney Stones, medical and surgical management. FL Coe et al. Eds. New York 1996.
Tan IL, Zonderland HM, Boevž ER. Oxalosis provoked by extracorporeal shock wave lithotripsy. Lancet 344(8924):757-758 1994

23. Smulders, YM, Frissen, PHJ, Slaats EH, Silberbusch J. Renal tubular acidosis, pathology and diagnosis. Arch Intern Med 1996;156:1629-36
 24. Bagley DH. Pharmacologic treatment of infection stones. Urol Clin North Am 1987;14:347-352
- Michaels EK, Fowler JE, Mariano M. Bacteriuria following extracorporeal shock wave lithotripsy of infection stones. J Urol 1988;140:254-256

Appendix

Een niersteen uitgeplast

Bij u is onlangs een niersteen vastgesteld. Nadat een steen is uitgeplast of door uw uroloog is verwijderd komen altijd de vragen:

- hoe komt het dat ik een steen kreeg?
- hoe groot is de kans dat ik ooit nog eens een steen krijg?
- hoe kan ik voorkomen dat zich een nieuwe steen vormt?

Deze folder probeert op deze vragen in zijn algemeenheid een antwoord te geven als aanvulling op wat uw uroloog u heeft verteld. Urinewegstenen kunnen in de nier, ureter (urineleider) en blaas voorkomen. Ureterstenen (de veroorzakers van de beruchte koliekpijn) zijn altijd in de nier gevormde en afzakkende stenen en worden in deze folder als niersteen beschouwd. Blaasstenen kunnen afkomstig zijn uit de nier. Zij blijven in de blaas als het ware "hangen" en groeien hier verder. Maar meestal ontstaan blaasstenen ten gevolge van problemen om de blaas leeg te plassen of door blaasontstekingen en daar gaat deze folder niet over.

Voor u persoonlijk kunnen factoren meespelen die niet in deze folder vermeld worden. Die hoort u van uw uroloog.

Oorzaken van nierstenen

Nierstenen worden wel eens een welvaartsziekte genoemd. Vóór 1900 kwamen nierstenen in ons land bijna niet voor en ook nu nog zijn nierstenen zeldzaam in ontwikkelingslanden.

De meeste nierstenen bevatten calcium-oxalaat en ontstaan ten gevolge van een te "rijk" dieet zoals de gemiddelde Nederlander dat eet. Dit betekent dat ons eten te veel dierlijk eiwit en zout bevat. Dat zorgt er voor dat onze urine onder andere te zout en te zuur is en dat onze nieren te veel kalk (Calcium) en urinezuur uitplassen. Al deze factoren samen maken dat steenvormende zouten makkelijker in de urine neerslaan. Bovendien zijn bovengenoemde factoren ervoor verantwoordelijk dat bepaalde eiwitten in de urine, die er voor moeten zorgen dat reeds gevormde kristallen niet kunnen samenklonteren tot echte steentjes, niet goed hun werk kunnen doen.

Er zijn slechts enkele (meestal aangeboren) ziekten die nierstenen veroorzaken zoals bij voorbeeld hyperparathyreoïdie, cystinurie, primaire hyperoxaalurie of medullaire sponsnieren. Ook kunnen nierstenen ontstaan ten gevolge van urineweginfecties.

Hoe komt het dat u een niersteen kreeg

Als het goed is dan is uw niersteen op zijn samenstelling onderzocht. Bijzondere steensoorten hebben meestal ook een bijzondere oorzaak en deze oorzaak en de behandeling daarvan komen ter sprake bij uw uroloog. Bevat uw steen vooral calcium-oxalaat zoals de meeste stenen dan is de oorzaak van steenvorming meestal een combinatie van factoren.

Hoewel de meeste Nederlanders ongeveer hetzelfde eten, maakt niet iedereen een niersteen. Van niersteenvormers weten we dat ze vaak familieleden hebben die ook eens een niersteen hebben gehad. Dit wijst waarschijnlijk op een urinesamenstelling die te weinig of niet goed functionerende kristalgroeiremmende stoffen (eiwitten en/of zuren) bevat. Bovendien drinken niersteenvormers vaak minder dan anderen. Ook kunnen bepaalde abnormale eetgewoonten hebben geleid tot steenvorming.

Hoe groot is de kans dat u ooit nog eens een steen krijgt?

De kans op een nieuwe niersteen nadat u een eerste steen bent kwijtgeraakt, hangt af

van de steensamenstelling en de onderliggende oorzaak.

Patiënten met een aangetoonde oorzaak voor hun steenvorming of met bloedverwanten die ook nierstenen kregen, hebben een vrij grote kans dat zij later nog eens last van een niersteen zullen krijgen.

Wanneer u een "gewone" calcium-oxalaat steen hebt uitgeplast en als na een eerste niersteen geen maatregelen ter preventie worden genomen, is de kans dat u in de komende 10 jaar een nieuwe steen maakt ongeveer 40%. Niemand weet of en eventueel wanneer u een nieuwe steen maakt. Indien u de algemene adviezen die verderop in deze folder staan, opvolgt, halveert u waarschijnlijk de kans op nieuwe stenen.

Hoe kunt u voorkomen dat zich een nieuwe steen vormt?

Er zijn een aantal algemene adviezen te geven om niersteenvorming te voorkomen. Een streng dieet is bijna nooit nodig, de algemene leefregels zijn ook goed voor mensen die geen nierstenen maken. Eet gezond.

De algemene dieetadviezen zijn:

- drink zoveel dat u ongeveer 2,5 liter urine per dag produceert. Drink met name tijdens de maaltijd en vlak voor het slapen. Juist direct na de maaltijd en 's nachts is de urine het meest geconcentreerd en kunnen makkelijk grote kristallen/nierstenen ontstaan. Drink bij voorkeur water, vermijd grote hoeveelheden sterke thee, ijsthee en zoete dranken (slecht voor gewicht en gebit). Sappen van citrusvruchten zijn wel aan te bevelen
- beperk het dierlijk eiwit. Dierlijk eiwit zit in vlees, vleeswaren en zuivelproducten Een goed advies is om slechts 3 keer per week vlees bij de maaltijd te gebruiken. U heeft slechts 100 gram eiwit per dag nodig.
- beperk het zout dat u toevoegt aan het eten en zoute etenswaren (zoutjes, ingeblikt eten als soepen, kant en klaar maaltijden etc.) Ook kaas bevat veel zout.
- Eet meer vezelrijk voedsel als groenten en fruit (gemiddeld 5 porties of vruchten per dag).
- Een matige hoeveelheid zuivelproducten met name tijdens de warme maaltijd is goed.

Heeft u een "gewone" calcium-oxalaat niersteen gemaakt dan geldt nog dat u voedsel dat veel oxalaat bevat moet mijden. Veel oxalaat zit in:

- verse bladgroenten (spinazie, postelein, zuring, andijvie, rabarber)
- knolgroenten als bieten, raapstelen, knolselderij
- sterke zwarte thee, ijsthee
- cacao, chocolade en chocolade producten
- sojabonen en alles waar sojameel in is verwerkt

Er zijn nog vele andere soorten stenen dan calcium-oxalaat, waarbij hetzelfde dieetadvies gegeven zal worden, zoals in de algemene richtlijnen hierboven staat beschreven.

Bij zeldzame steensoorten krijgt u een aanvullend dieetadvies van uw uroloog.