

Achtergrond

In de V.S. zou ongeveer 13% van de mannen en 7% van de vrouwen in de loop van hun leven last hebben van nierstenen¹. Na een symptomatische niersteen hervalt 35% tot 50% van de patiënten indien ze geen specifieke behandeling krijgen¹. Ongeveer 80% van de nierstenen bestaat uit calcium². Recent verschenen er nieuwe RCT's die het effect vergeleken van verschillende actieve behandelingen (incl. combinatiebehandelingen) of die het effect nagingen van bepaalde patiëntkenmerken op de resultaten van de behandeling. De hier besproken publicatie zet alle literatuurgegevens op een rij.

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie

Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:535-43.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en Cochrane Library tot september 2012, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, Web of Science
- referentielijsten van systematische review en RCT's
- artikels gesuggereerd door experts.

Geselecteerde studies

- RCT's die het effect evalueren van een dieet of van een farmacologische behandeling voor de preventie van recidiverende nierstenen bij volwassenen; RCT's die klinische uitkomsten hanteren (recidiverende symptomatische en/of radiografisch ontdekte nierstenen, of verandering in grootte van de steen)
- exclusie: niet-Engelstalige publicaties
- inclusie van 28 RCT's.

Bestudeerde populatie

- volwassenen ≥ 18 jaar met ≥ 1 episode van nierstenen; verhouding mannen versus vrouwen niet vermeld
- 8 studies evalueerden een dieetadvies en 20 studies een farmacologische aanpak
- de meerderheid van de studies includeerde alleen volwassenen met idiopathische calciumstenen
- bijna alle studies excludeerden patiënten met een bekende aan nierstenen geassocieerde pathologie
- exclusie van studies over de behandeling van nierkolieken of over de evacuatie van ureterstenen en van studies met patiënten die binnen de 90 dagen een lithotripsie ondergingen
- studieduur: van 1 tot 5 jaar.

Uitkomstmeting

- recidiverende niersteen: 6 studies met symptomatische recidieven als uitkomstmaat, 8 studies met radiografisch vastgestelde recidieven en 18 studies met symptomatische of radiografisch vastgestelde recidieven.

Resultaten

- bij patiënten die 1 episode van een calciumsteen doormaakten, halveert een verhoogde vochtinname (om 2 of 2,5 liter urine per dag te bekommen) het risico van symptomatische of radiografisch vastge-

Klinische vraag

Welke zijn de voordelen en de risico's van interventies voor de preventie van recidiverende nierstenen?

stelde recidiverende nierstenen: RR van 0,45 met 95% BI van 0,24 tot 0,84 (zwak niveau van bewijskracht)

- het risico van nierstenen daalt door een verminderde consumptie van softdranken, maar dit geldt alleen voor patiënten die bij aanvang softdranken gebruikten die alleen fosforzuur bevatten: RR van 0,83 met 95% BI van 0,71 tot 0,98
- patiënten met recidiverende calciumstenen: meestal in combinatie met meer vochtinname, vermindert het risico van recidieven met thiaziden (RR van 0,52 met 95% BI van 0,39 tot 0,69), citraten (RR van 0,25 met 95% BI van 0,14 tot 0,44) en (in het geval van hyperuricemie of hyperuricosurie bij aanvang) met allopurinol (RR van 0,59 met 95% BI van 0,42 tot 0,84) versus placebo of controlegroep (matige bewijskracht)
- toevoeging van citraat of allopurinol aan een thiazide: niet superieur aan thiazide alleen (geringe bewijskracht)
- invloed van de samenstelling van de steen op het effect van de interventie: geen conclusies mogelijk
- behalve urinezuur kon geen enkele biologische marker (o.a. initiële gehalte van calcium, oxalaat of citraat in de urine) de werkzaamheid voorspellen,
- weinig gegevens vermeld in de originele studies over ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten die 1 episode van een calciumsteen doormaakten, een verhoogde vochtinname het risico van recidieven vermindert. Bij patiënten met meerdere calciumstenen in het verleden vermindert de toevoeging van een thiazide, citraat of allopurinol verder het risico.

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), USA.

Belangenconflicten van de auteurs vier auteurs verklaren voor verschillende redenen vergoedingen te hebben ontvangen van de AHRQ (ten persoonlijke titel of via hun instituut); de zes overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van dit literatuuroverzicht is goed. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur. Eén auteur verwerkte de studiegegevens en een tweede controleerde deze gegevensextractie. Twee auteurs evalueerden de methodologische kwaliteit op basis van de adequaatheid van klassieke criteria: **geheimhouding van de toewijzing**, blinding, verantwoorden van de studie-uitval, en het in rekening nemen van ontbrekende gegevens. Op het niveau van de originele publicaties zijn er enkele beperkingen: 2 studies zijn van geringe kwaliteit, 2 van goede kwaliteit en de overige hebben een 'aanvaardbare' kwaliteit. In twee derde van de studies is de geheimhouding van de toewijzing slecht omschreven en zijn de resultaten van de intention to treat-analyse niet beschreven. De meeste studies (20 op 28) hanteren een samengestelde uitkomstmaat voor recidiverende nierstenen, met inbegrip van asymptomatische, radiografisch ontdekte nierstenen. Behalve in de ene studie over het effect van softdranken en in de studies over niet-medicamenteuze interventies, is het aantal deelnemers (zeer) gering. We kunnen moeilijk **publicatiebias** uitsluiten, gezien het gering aantal studies voor elk van de interventies.

Interpretatie van de resultaten

Slechts 1 studie vond plaats in de huisartspraktijk en onderzocht het effect van thiazide als preventie. De resultaten zijn echter gelijklopend met de resultaten in andere settings.

Een meta-analyse van 6 RCT's van aanvaardbare kwaliteit toont dus aan dat thiaziden effectief zijn voor de preventie van recidiverende nierstenen, meestal in combinatie met meer vocht- en minder oxalaatname. De duur van de studies (2 jaar versus ≥ 3 jaar) heeft geen invloed op de werkzaamheid. De dagelijkse dosis van hydrochloorthiazide bedraagt minimum 50 mg en van chloorthalidon minstens 25 mg. Over lagere doses toegediend als antihypertensivum kunnen we dus geen uitspraak doen.

De 3 medicamenteuze interventies zijn niet onderling vergeleken en deze 3 combineren geeft geen bijkomend voordeel.

Naast de reeds vermelde resultaten, vinden we geen bewijs dat consumptie van meer vezels en minder dierlijke eiwitten in vergelijking met een vochtinname van 2 liter water en 800 tot 1 000 mg calcium per dag, nuttig is; de grote studie-uitval (>50%) maakt elke conclusie onmo-

gelijk. In 1 studie bij patiënten met hypercalciurie die het advies kregen om meer te drinken en overmatig oxalaat te vermijden, had een dieet met normale tot hoge inname van calcium (1 200 mg per dag), een laag gehalte aan dierlijke eiwitten en een laag zoutgehalte meer effect op de preventie van recidiverende nierstenen dan een dieet met lage calciuminname (400 mg per dag).

Over de mogelijke invloed van de samenstelling van de steen en de initiële biomarkers op het preventieve effect van de behandelingen kunnen we geen conclusies trekken. Bij patiënten met hyperuricosurie of hyperuricemie is allopurinol werkzaam, maar hetzelfde geldt zeer waarschijnlijk ook voor de thiaziden en de citraten (op basis van studies waarin deze populatie was geïncludeerd), wat niet toelaat om een verantwoorde keuze te maken tussen deze 3 geneesmiddelen. De potentiële ongewenste effecten van allopurinol (zie volgende paragraaf) kunnen een argument zijn om niet te kiezen voor allopurinol.

De meeste studies in de hier besproken review includeerden alleen volwassenen met idiopathische calciumstenen. We kunnen dus geen uitspraak doen onder meer over patiënten met voorbeschiktheid voor nierstenen, over patiënten met nierstenen die niet uit calcium bestaan of over kinderen.

Ongewenste effecten

Hierboven hebben we reeds vermeld dat de ongewenste effecten weinig aan bod komen in de oorspronkelijke studies van deze review. Het aantal patiënten dat stopt met de behandeling in de studies is gering in studies over het effect van meer vochtinname, hoger in de langetermijnstudies met andere dieetinterventies en variabel in de studies met een thiazide of citraten (maar telkens hoger dan in de placebogroepen, wat kan wijzen op een verband met de ongewenste effecten van de behandeling). De potentiële (ernstige) ongewenste effecten van allopurinol kwamen reeds aan bod in Minerva³.

Referenties

1. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC; Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 2005;173:848-57.
2. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367:333-44.
3. Henrard C. De start van een chronische behandeling met allopurinol bij een acute jichtaanval vereenvoudigen? *Minerva* 2013;12(9):106-7.
4. Arndt UP, Van Koningsbruggen PJ, Salden NM, et al. NHC-Standaard Urinesteenlijden (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2007;50:215-21. De standaard en de noten zijn herzien ten opzichte van de vorige versie (*Huisarts Wet* 1997;40:491-502).
5. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367:333-44.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit is gebaseerd op kleine studies van minder goede kwaliteit. Bij patiënten met minstens 1 episode van calciumstenen zijn een verhoogde vochtinname (om 2 tot 2,5 liter per dag te verliezen), in combinatie met een thiazide, citraat of allopurinol effectief voor de preventie van recidiverende nierstenen. De oorspronkelijke studies bevatten weinig gegevens over de ongewenste effecten van deze preventieve behandelingen.

Voor de praktijk

De NHC-Standaard Niersteenlijden raadt een verhoogde vochtinname aan voor de preventie van recidieven⁴. Deze auteurs wijzen ook op het nut van thiazide, allopurinol en citraten en verwijzen hiervoor naar een narratieve review die verscheen in de *Lancet* in 2006⁵.

De hier besproken systematische review komt tot gelijkaardige besluiten, maar deze zijn beter onderbouwd en meer genuanceerd.