

DE BEHANDELING MET
AMMONIUMNITRAAT
BIJ NIERSTENEN

E. BRUIJNS

DE BEHANDELING MET
AMMONIUMNITRAAT
BIJ NIERSTENEN

PROMOTOR: PROF. DR. H. PRENEN
CO-REFERENT: DR. P. G. A. M. FROELING

DE BEHANDELING MET AMMONIUMNITRAAT BIJ NIERSTENEN

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van
doctor in de geneeskunde aan de
Katholieke Universiteit te Nijmegen,
op gezag van de rector magnificus
Prof. Dr. P. G. A. B. Wijdeveld, volgens
besluit van het college van dekanen
in het openbaar te verdedigen op
vrijdag 19 maart 1982, des middags te
4.00 uur

door

ELISABETH BRUIJNS

geboren te Eindhoven



krips repro meppel

Dit proefschrift werd bewerkt op de afdeling Algemeen Inwendige Ziekten (hoofd: Prof. Dr. H. Prenen) van de Universiteitskliniek voor Inwendige Ziekten te Nijmegen (hoofd: Prof. Dr. A. van 't Laar).

INHOUDSOPGAVE

HOOFDSTUK 1

DE BEHANDELING VAN CA-FOSFAATBEVATTENDE NIERSTENEN, EEN OVERZICHT	12
1.1 INLEIDING	12
1.1.1 Ontstaan, oorzaken	14
1.1.2 Spontaan beloop	19
1.2 BEHANDELINGSMETHODEN	19
1.2.1 Algemene maatregelen	20
1.2.2 Speciële maatregelen	20
1.2.2.1 Chirurgie	20
1.2.2.2 Ultrasound lithotypsie/shock therapie	23
1.2.2.3 Spoelen via nefrostomiecatheter	23
1.2.2.4 Orale medicamenteuze therapie	24
1.2.2.4.1 Verminderen van de Ca-uitscheiding	24
1.2.2.4.2 Verminderen van de fosfaatuitscheiding	25
1.2.2.4.3 Remmen van de kristallisatie	25
1.2.2.4.4 Middelen om urine aan te zuren	26
1.2.2.4.5 Ureaseremmers	29
1.2.3 Bestrijden van infectie	29
1.3 SAMENVATTING	31

HOOFDSTUK 2

DE FARMACOKINETIEK VAN HET NITRAAT-ION	33
2.1 INLEIDING	33
2.2 VRAAGSTELLING VOOR HET ONDERZOEK	35
2.3 PATIENTEN EN METHODEN	35

2.4	RESULTATEN	36
2.4.1	Nitraat in urine bij normalen zonder nitraat-belasting	36
2.4.2	De uitscheiding van nitraat in urine en speeksel en de serumspiegels na een eenmalige belasting met nitraat intraveneus of per os en gerelateerd aan de nitraatconcentraties in serum	38
2.5	DISCUSSIE EN CONCLUSIES	52
2.6	SAMENVATTING	55
<u>HOOFDSTUK 3</u>		
	BIJWERKINGEN VAN DE BEHANDELING MET AMMONIUMNITRAAT	56
3.1	INLEIDING	56
3.2	BIJWERKINGEN IN DE TRACTUS DIGESTIVUS	57
3.2.1	Eigen waarnemingen	57
3.2.2	Conclusies en therapie	57
3.3	METABOLE ACIDOSE EN HYPOKALIEMIE	58
3.3.1	Eigen waarnemingen	58
3.3.2	Conclusies en therapie	59
3.3.3	Hypokaliemie	59
3.4	VORMING VAN NITRAAT EN NITROSAMINEN	59
3.4.1	Patiënten en methoden	66
3.4.2	Resultaten met betrekking tot <u>nitrietvorming</u>	68
3.4.2.1	Nitriet in urine tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat	71
3.4.2.2	Nitriet in urine na nitraatbelasting	71
3.4.2.3	Nitriet in speeksel na nitraatbelasting	74
3.4.2.4	Nitriet in bloed na nitraatbelasting	78
3.4.2.5	Nitriet in ammoniumnitraatoplossing	78
3.4.3	Conclusies met betrekking tot nitrietvorming	79

3.4.4	Resultaten met betrekking tot <u>nitrosamine-</u> <u>vorming</u>	79
3.4.4.1	Nitrosaminen in urine tijdens onderhouds- behandeling	80
3.4.4.2	Nitrosaminen in urine na nitraatbelasting	82
3.4.4.3	Nitrosaminen in speeksel na nitraatbelasting	86
3.4.4.4	Nitrosaminen in urine tijdens chronische urine- weginfecties en behandeling met acetohydroxa- minezuur, ammoniumnitraat, Vit C en hexamine- mandelaat	88
3.4.4.5	Nitrosaminen in urine bij patiënten met een bewezen maagcarcinoom	92
3.4.5	Conclusies met betrekking tot nitrosaminevor- ming	94
3.5	VORMING VAN METHEMOGLOBINE	94
3.5.1	Eigen waarnemingen	96
3.5.2	Conclusies en therapie	96
3.6	KWANTITATIEVE BOTMORFOMETRIE EN CA-METABOLISME VOOR EN TIJDENS HET GEBRUIK VAN AMMONIUMNITRAAT	97
3.6.1	Patiënten en methoden	97
3.6.2	Resultaten	99
3.6.3	Conclusies	103
3.7	SAMENVATTING	103
 <u>HOOFDSTUK 4</u>		
	DE LANGDURIGE BEHANDELING VAN PATIENTEN MET AMMONIUMNITRAAT: VRAAGSTELLING VOOR HET ONDERZOEK EN VERZAMELEN VAN HET PATIENTENMATERIAAL	105
4.1	INLEIDING	105
4.2	VRAAGSTELLING VOOR HET ONDERZOEK	106

4.3	VERZAMELEN VAN HET PATIENTENMATERIAAL	106
4.4	METHODEN OM PATIENTEN IN TE DELEN	107
4.4.1	Vergelijking van de kwantitatief chemische analyse en het röntgenologische aspect van nierstenen	109
4.4.2	Indeling van de patiënten op grond van chemische of röntgenologische analyse	112
4.5	VORMGEVING VAN AMMONIUMNITRAAT	112
4.6	SAMENVATTING	113
<u>HOOFDSTUK 5</u>		
	DE LANGDURIGE BEHANDELING VAN PATIENTEN MET AMMONIUMNITRAAT: INDELING EN BESCHRIJVING VAN HET PATIENTENMATERIAAL	114
5.1	INDELING VAN DE PATIENTEN	114
5.2	BESCHRIJVING VAN DE PATIENTENGROEPEN	115
5.3	SAMENVATTING	121
<u>HOOFDSTUK 6</u>		
	DE LANGDURIGE BEHANDELING VAN PATIENTEN MET AMMONIUMNITRAAT: RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK	122
6.1	BESCHRIJVING VAN HET ONDERZOEK	122
6.2	PATIENTENCONTROLE MIDDELS NITRAATBEPALINGEN	123
6.2.1	Vaststellen van de grens van nitraatconcentratie en -uitscheiding tussen normalen en gebruikers van ammoniumnitraat	124
6.2.2	Nitraatconcentratie en -uitscheiding bij patiënten tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat	125

6.3	RESULTATEN	126
6.3.1	Resultaten van de behandeling bij patiënten met overwegend <u>fosfaat</u> bevattende nierstenen	127
6.3.1.1	Effecten op het klachtenpatroon	128
6.3.1.2	Effecten op de röntgenologische bevindingen	131
6.3.1.3	Effecten op het aantal operaties	132
6.3.1.4	Effecten op de nierfunctie	134
6.3.1.5	Effecten op het voorkomen van urineweginfecties	136
6.3.2	Resultaten van de behandeling bij patiënten met voornamelijk <u>oxalaat</u> - en mengstenen	137
6.3.2.1	Effecten op het klachtenpatroon	139
6.3.2.2	Effecten op de röntgenologische bevindingen	140
6.3.2.3	Effecten op het aantal operaties	142
6.3.2.4	Effecten op de nierfunctie	143
6.3.2.5	Effecten op het voorkomen van urineweginfecties	144
6.3.3	De urine pH tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat	144
6.4	DISCUSSIE EN CONCLUSIES	146
6.4.1	De waarde van de gebruikte parameters	146
6.4.2	Conclusies naar aanleiding van het eigen patiëntenmateriaal en vergelijking met gegevens uit de literatuur	148
6.4.3	Advies met betrekking tot het gebruik van ammoniumnitraat	154
6.5	SAMENVATTING	156

HOOFDSTUK 7

DE BEHANDELING VAN URINEWEGINFECTIES MET EEN UREASEREMMER, AL OF NIET GECOMBINEERD MET AMMONIUMNITRAAT OF HEXAMINE-MANDELAAT	158
7.1 INLEIDING	158
7.1.1 De behandeling van urineweginfecties, in het algemeen	160

7.1.2	De behandeling van urineweginfecties, veroorzaakt door Proteus	162
7.2	ACETOHYDROXAMINEZUUR	164
7.2.1	Werkingsmechanisme	165
7.2.2	Toxische eigenschappen, bijwerkingen	166
7.2.3	Dosering en toepassing	166
7.3	ONDERZOEK MET ACETOHYDROXAMINEZUUR BIJ PATIENTEN	167
7.3.1	Vraagstelling voor het onderzoek	168
7.3.2	Patiënten en methoden	168
7.3.3	Resultaten	171
7.3.3.1	De verandering van de urine pH, de NH_4^+ - en ureumuitscheiding en het bacterie-aantal in urine ten gevolge van de behandeling met acetohydroxaminezuur	171
7.3.3.2	De verandering van de urine pH en het bacterie-aantal in urine ten gevolge van de behandeling met acetohydroxaminezuur en ammoniumnitraat, vergeleken met de onbehandelde periode en met de periode met alleen acetohydroxaminezuur	176
7.3.3.3	De verandering van de urine pH en het bacterie-aantal in urine tijdens de gecombineerde behandeling met acetohydroxaminezuur, ammoniumnitraat en hexaminemandelaat ten opzichte van elk der andere perioden (acetohydroxaminezuur, acetohydroxaminezuur en ammoniumnitraat) en ten opzichte van de onbehandelde periode	176
7.3.3.4	Nitrosaminevorming in urine in de onbehandelde periode en tijdens behandeling met acetohydroxaminezuur, ammoniumnitraat, Vit C en hexaminemandelaat	177
7.3.3.5	Bijwerkingen van acetohydroxaminezuur	177
7.4	DISCUSSIE EN CONCLUSIES	178
7.5	SAMENVATTING	179

HOOFDSTUK 8

BESCHRIJVING VAN ENKELE BEPALINGSMETHODEN EN GEHANTEERDE NORMAALWAARDEN	181
8.1 INLEIDING	181
8.2 NITRAATBEPALING	182
8.3 NITRIETBEPALING	182
8.4 METHEMOGLOBINEBEPALING	183
8.5 METHEMOGLOBINEREDUCTASEBEPALING	184
8.6 KWANTITATIEVE BOTMORFOMETRIE	184
8.7 NITROSAMINEBEPALINGEN	185
8.8 DE ONDERLINGE VERGELIJKING VAN DE LABORATORIUMGEGEVENS VAN DE BIJ DIT ONDERZOEK BETROKKEN ZIEKENHUIZEN	185
8.9 GEHANTEERDE NORMAALWAARDEN	187
8.10 FARMACOKINETISCHE ANALYSE	187
LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN	191
SAMENVATTING	192
SUMMARY	197
LITTERATUUR	201
WOORDEN VAN DANK	218
LEVENSLLOOP	220

HOOFDSTUK 1

DE BEHANDELING VAN CA-FOSFAATBEVATTENDE NIERSTENEN, EEN OVERZICHT

1.1 INLEIDING

Nierstenen zijn samengesteld uit calcium, oxalaat, uraat, cystine en/of fosfaat. Alhoewel de samenstelling van nierstenen sterk kan wisselen, blijft bij één patiënt het type niersteen vaak hetzelfde. De wijze van (niet-chirurgische) behandeling is grotendeels afhankelijk van het soort niersteen.

Zuivere uraatstenen zijn op een röntgenopname zonder contrast niet zichtbaar in tegenstelling tot cystinestenen. Beide soorten stenen zijn na inspuiten van contrast te zien als een negatieve uitsparing. Vanwege hun afwijkende samenstelling en wijze van behandelen worden zij hier verder buiten beschouwing gelaten.

Overwegend oxalaat- en fosfaatstenen bevatten steeds een aanzienlijke hoeveelheid calcium. Mits zij niet te klein zijn, zijn zij op een buikoverzichtsonopname reeds zichtbaar. Hoewel de oxalaat- en fosfaatstenen in veel

opzichten van elkaar verschillen, wordt dit onderscheid in de literatuur lang niet altijd gemaakt. De stenen worden vanwege het voorkomen van calcium als één groep beschouwd.

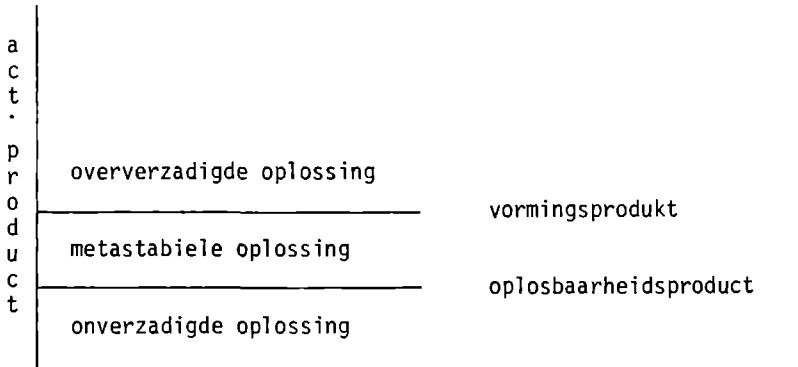
De Ca-oxalaatstenen zijn doorgaans klein, zijn soms met meer tegelijk in een nier aanwezig en hebben een onregelmatig oppervlak. Dit is ook zichtbaar op een röntgenopname en uit zich als een inhomogene structuur. Oxalaatstenen komen vaker bij mannen voor en geven aanleiding tot kolieken en uitplassen van steentjes. In het algemeen leiden ze niet tot urineweginfecties of een verlies van de nierfunctie. Hoewel er ook zogenaamde mengstenen (van oxalaat en fosfaat) voorkomen, die kenmerken van beide groepen hebben, zijn de zuivere oxalaat- en fosfaatstenen goed van elkaar te onderscheiden.

De Ca-fosfaatbevattende nierstenen presenteren zich doorgaans als de (grotere) pyelumstenen. Röntgenologisch onderscheiden zij zich door de grootte, het egale aspect en de scherpe begrenzing. Bij een aantal van deze stenen is laagvorming aanwezig. Calciumfosfaat kan voorkomen als meerdere kristalsoorten. De voornaamste vormen zijn het hydroxyapatiet en struviet. De hydroxyapatietstenen zijn meestal de kleinere pyelumstenen. De struvietstenen zijn in het algemeen groot en kunnen de vorm aannemen van koraalstenen. Zij kunnen enkel- en dubbelzijdig voorkomen. De patiënten met koraalstenen vormen een kleine groep van alle steenvormers. Afhankelijk van de manier, waarop het patiëntenmateriaal is geselecteerd, geven verschillende auteurs wisselende percentages op (Blandy 1976: 23%, Coe 1980: 21%). Deze stenen komen vaker bij vrouwen voor dan bij mannen: 1,5:1 (Jennis 1970, Pyrah 1979) tot 3:1 (M Singh 1973). De stenen gaan zelden gepaard met kolieken of uitplassen van steentjes. Wel komen geregeld urineweginfecties en nierfunctieverlies voor. Opvallend is, dat een dergelijk niersteenlijden met weinig symptomen gepaard kan gaan. De patiënt klaagt dan alleen over algemene malaise. Vaak bestaat een asymptomatische bacteriurie. Een deel van deze nierstenen wordt daardoor bij toeval en soms pas laat ontdekt.

De volgende bespreking heeft voornamelijk betrekking op Ca-fosfaatbevattende nierstenen. Voor zover de genoemde behandelingswijzen ook worden toegepast bij andere vormen van nierstenen, zal dit kort worden vermeld.

1.1.1 Ontstaan, oorzaken

Bij het ontstaan van nierstenen spelen meerdere factoren een rol, waarvan maar een gedeelte bekend is. Nierstenen zijn opgebouwd uit bestanddelen, die normaal in urine voorkomen. Bij de bespreking van het ontstaan van nierstenen en de mogelijkheid om recidieven te voorkomen ligt het accent op de (over-)verzadiging van de steenbestanddelen in urine. Het product van de vrije ionen (= activiteitsproduct) in urine moet hierbij een bepaalde grens hebben overschreden. Calcium en fosfaat zijn volledig in oplossing als het activiteitsproduct lager is dan het oplosbaarheidsproduct. Dan is er sprake van een onverzadigde oplossing. Boven deze grens is de oplossing metastabiel, waarbij nog geen homologe kristallisatie plaatsvindt. De aanwezigheid van nucleatiecentra kan wel kristallisatie teweegbrengen. Als het activiteitsproduct verder toeneemt wordt de grens overschreden, waarboven spontane kristallisatie plaatsvindt. De oplossing is dan oververzadigd. (figuur 1.1).



FIGUUR 1.1 De toestand van een oplossing bij verschillende activiteitsproducten

De factoren die tot niersteenvorming bijdragen zullen achtereenvolgens worden besproken.

De concentratie van de steenbestanddelen in urine wordt hoger als de urineproductie klein is. Een toename van niersteenlijden werd onder andere gezien bij blanken in de (sub)tropen, waarbij de urineproductie daalde ten gevolge van overmatig transpireren (Blacklock 1968). Al van oudsher bestaat het advies van een ruime diurese bij het niersteenlijden (Osler 1912).

Bij een ruime diurese neemt de urineflow toe. Kleine steentjes of grote kristallen zouden hierdoor "geruisloos" kunnen verdwijnen. De flow is behalve van de diurese ook afhankelijk van de anatomische verhoudingen. Afwijkingen, zoals obstructie en reflux hebben een gestoorde flow tot gevolg. Daardoor kan zelfs stase van urine optreden. Obstructie in de urinewegen wordt veroorzaakt door een (relatieve) stenose, waarbij gedacht moet worden aan een aangeboren afwijking (stenose op de pyelo-ureterale overgang), aan de gevolgen van een ingreep aan de urinewegen (ureterotomie, littekenvorming, fibrose), aan de gevolgen van ontstekingen met verandering van het bekkenkelkensysteem en aan de gevolgen van een in de nier of ureter aanwezige steen of corpus alienum (debris, zoals bij papilnecrose, en stolsels).

Naast de concentratie en de flow speelt de Ca-uitscheiding een rol.

De normale Ca-uitscheiding wordt in de literatuur zeer wisselend opgegeven en blijkt onder meer afhankelijk te zijn van de omstandigheden waaronder wordt gemeten (Pyrah 1979). Hierbij zijn van belang het dieet, de calciumabsorptie, het jaargetijde, de leeftijd en het geslacht (vrouwen hebben gemiddeld een lagere Ca-uitscheiding dan mannen (Hodgkinson 1958, Nordin 1976)). Bij gezonde volwassenen met normale voedingsgewoonten spreekt men van een hypercalciurie als per 24 uur meer dan 250-300 mg calcium (6,3-7,5 mmol) met de urine wordt uitgescheiden (Hodgkinson 1958). Een andere, veel gehanteerde definitie is een uitscheiding met de urine van 4 mg calcium (= 0,1 mmol) per kg lichaamsgewicht per dag bij een onbepaalde inname van calcium met het voedsel (Coe 1978).

Hypercalciurie komt bij normalen voor in $\pm 8\%$. Daarnaast bestaan een aantal ziektebeelden, die gepaard gaan met hypercalciurie, en waarbij in een deel der gevallen eveneens niersteenlijden aanwezig is. Genoemd kunnen worden in dit verband: hypervitaminose D, M. Besnier - Boeck, hyperparathyreoidie, hyperthyreoidie, M. Cushing, immobilisatie, melk-alkalisyndroom en osteolytische botmetastasen.

Een hoge Ca-uitscheiding bij patiënten met niersteenlijden komt vooral voor bij recidiverende Ca-oxalaatbevattende nierstenen. De oorzaak van de hypercalciurie blijkt in de meerheid der gevallen niet te achterhalen. Als regel vindt men bij deze patiënten een toegenomen Ca-absorptie in de darm. De vraag, of deze toegenomen Ca-absorptie primair is met als gevolg een verhoogde uitscheiding met de urine of omgekeerd, is niet goed te beantwoorden. Pak (1975) beschrijft een aantal diagnostische criteria, volgens welke naar zijn mening een onderscheid gemaakt zou kunnen worden tussen een absorptieve en renale hypercalciurie. Liberman e.a. (1968) zijn van mening, dat de hypercalciurie wordt veroorzaakt door een meer fundamentele stoornis en dat er naast een toegenomen absorptie in de darm met een verhoogde uitscheiding in de nier ook sprake is van een verhoogde botombouw. Een toegenomen hydroxylering van $25(\text{OH})\text{D}_3$ tot het actieve hormoon $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zou de bevindingen bij patiënten met nierstenen en een hypercalciurie goed kunnen verklaren. Studies, waarbij plasmaspiegels van $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ werden gemeten, hebben dit veronderstelde mechanisme echter niet kunnen aantonen (Lennon 1966, Netelenbos 1977).

Aan de uitscheiding van fosfaat in urine is in de litteratuur veel minder aandacht besteed dan aan de Ca-uitscheiding. Bij mannen blijkt de fosfaatuitscheiding bij normalen en niersteenlijders niet te verschillen. Bij vrouwen komt bij een aantal niersteenlijders een hogere fosfaatuitscheiding voor (Pyrah 1979). Het in de urine aanwezige fosfaat is grotendeels afkomstig uit het voedsel (Flocks 1939). Als deze factor kan worden teruggebracht met behulp van fosfaatbindende Al-zouten, daalt de fosfaatuitscheiding aanmerkelijk (Marshall 1952).

De oxalaatuitscheiding is bij patiënten met Ca-fosfaatstenen niet van direct belang.

De aanwezigheid van nucleatiecentra in de urine kan de vorming van nierstenen bevorderen (heterologe kristallisatie). Bij Ca-fosfaatstenen worden deze o.a. gevormd door organisch materiaal of een (rest)steen. Ca-fosfaat-kristallen kunnen de kern zijn waarop Ca-oxalaat neerslaat (Meyer 1975) en een steen gevormd wordt.

In de urine komen een aantal stoffen voor, die invloed uitoefenen op de kristallisatie van zouten. De concentraties van ionen in urine kunnen veel hoger zijn dan in water, zonder dat kristallisatie plaatsvindt. De verklaring wordt voor een deel gezocht in het voorkomen van stoffen in

urine, die de kristalvorming remmen (inhibitie). Deze inhibitie wordt toegeschreven aan o.a. pyrofosfaat, citraat, magnesium en zure mucopolysacchariden (Baumann 1977). De meeste onderzoeken hebben hierbij echter betrekking op eventuele vorming van Ca-oxalaatkristallen en -stenen.

De vraag of het activiteitsproduct voor calcium en fosfaat het vormingsproduct overschrijdt bij de in de urine voorkomende concentraties wordt met name bepaald door de urine pH (o.a. Robertson 1968, 1969). Bij een pH van minder dan 6,5 is de kans, dat hydroxyapatiet of struvietkristallen kunnen ontstaan, te verwaarlozen (Prien 1958). Het enige fosfaatbevattende kristal dat onder een pH van 6 kan voorkomen is het brushiet, dat slechts zelden een onderdeel is van fosfaatbevattende nierstenen. Als regel wordt brushiet bij een alkalische pH omgezet in hydroxyapatiet (Pak 1969).

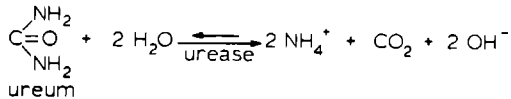
Bij normalen schommelt de urine pH tussen 5 en 7. Vrouwen hebben gemiddeld een hogere pH dan mannen, (Asscher 1966) en in de zwangerschap is de gemiddelde pH nog iets hoger. Dit kan verklaren waarom deze vorm van niersteenlijden meer bij vrouwen voorkomt.

De urine pH komt tot stand door de zuuruitscheiding en de concentratie van buffers, die in de nier worden gemaakt.

De uitgescheiden zuren zijn afkomstig uit de verbrandingsprocessen in de cel. De hoeveelheid H^+ -ionen, afkomstig van metabole zuren, die hierbij per dag moet worden uitgescheiden door de nier, bedraagt 50-100 mmol. Uitscheiding in urine vindt plaats, dankzij het feit dat tussen plasma en urine een pH gradient kan worden opgebouwd. Dit vindt plaats in de distale tubulus, waar het H^+ wordt uitgewisseld tegen Na^+ , dat de cel ingaat. De buffers in urine, waarvan de fosfaat en de NH_4^+ -buffers de belangrijkste zijn, zorgen ervoor, dat de pH-daling ten gevolge van de H^+ -uitscheiding beperkt blijft. De minimale pH die in urine kan worden bereikt, ligt tussen de 4,4 en 4,5 (Samson Wright's Applied Physiology 1966).

Bij een normale tubulusfunctie kan alkalische urine (pH > 7) ontstaan bij patiënten met ulcuslijden, die grote hoeveelheden alkali gebruiken (melkalkalisyndroom) (Golematos 1978) Ook bij geïmmobiliseerde patiënten komt met calcium en fosfaat alkali vrij als gevolg van een verhoogde botresorptie, dat vervolgens in de urine wordt uitgescheiden. In het eindproduct urine kan alsnog een stijging van de pH optreden. Een urineweginfectie veroorzaakt door Proteus kan door middel van zijn ureaseproductie het in de urine aanwezige ureum omzetten in NH_3 , waarbij tevens OH^- -ionen

vrijkomen.



De urine pH kan hierbij oplopen tot waarden van 8-9. In korte tijd is koraalsteenvorming mogelijk. Jennis (1970) stelt zelfs, dat meer dan 50% van deze patiënten op den duur koraalstenen vormt. Omgekeerd ontwikkelt meer dan 40% van de patiënten met koraalstenen een urineweginfectie met *Proteus*.

Ten gevolge van een gestoorde tubulusfunctie kan eveneens een alkalische urine ontstaan. Als de zuuruitscheiding gestoord is bij een (relatief) ongestoorde glomerulusfiltratie spreekt men van een tubulaire acidose. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt in een zogenaamde proximale en distale renale tubulaire acidose (R.T.A.) en in een complete en incomplete R.T.A.

Bij de proximale R.T.A. ligt het accent op de gestoorde terugresorptie van het gefiltreerde HCO_3^- in de proximale tubulus met als gevolg een doorgaans fors verlies van HCO_3^- en een ernstige metabole acidose. Deze vorm van R.T.A. is meestal aangeboren en komt dan gecombineerd voor met andere tubulusdefecten (syndroom van Fanconi). Een relatie met nierstenen is niet duidelijk.

Bij de distale R.T.A. ligt het accent op een verminderd vermogen van de nier om de urine pH te doen dalen. Als regel resulteert deze tubulopathie minder in een metabole acidose. Deze vorm van R.T.A. kan familiair voorkomen maar ook incidenteel als verworven tubulopathie. De aandoening gaat vaak gepaard met nefrocalcinose en nierstenen.

Bij de incomplete vorm van R.T.A. is er in tegenstelling tot de complete vorm geen systemische metabole acidose. Wel blijft de urine pH relatief alkalisch als een systemische acidose wordt geïnduceerd met bijvoorbeeld NH_4Cl . Door Wrong en Davies (1959) is een korte zuurbelastingstest beschreven, waarbij NH_4Cl gebruikt wordt. Bij een dergelijke belasting daalde de urine pH bij normalen tot waarden onder 5,4. Als bij een ongestoorde glomerulusfiltratie en bij afwezigheid van een urineweginfectie de urine pH niet daalde tot onder deze (arbitraire) grens van 5,4, spraken zij van

een distale R.T.A.. Ook deze incomplete vorm van distale R.T.A. gaat vaak gepaard met nierstenen en/of nefrocalcinose. De stenen bestaan meestal uit Ca-fosfaat.

Een gestoorde zuuruitscheiding kan als reversibele afwijking optreden bij gebruik van de op de distale tubulus inwerkende diuretica (triamteren, spironolacton en amiloride) en van acetazolamide. Met name acetazolamide kan niersteenvorming veroorzaken.

Waarschijnlijk komt een gestoorde zuuruitscheiding het meest frequent voor bij tubulusbeschadiging door pyelonefritis. De combinatie van fosfaatbevattende nierstenen en pyelonefritis komt vaak voor. Meestal is niet aan te geven of de gestoorde zuuruitscheiding, dan wel het ontstaan van nierstenen primair is. Wel lijkt het duidelijk, dat beiden elkaar in stand houden, zodat een vicieuze cirkel ontstaat.

1.1.2 Spontaan beloop

De Ca-fosfaatbevattende nierstenen en met name de koraalstenen kenmerken zich door een snel progressief ziektebeloop. De groei van de steen kan bij de aanwezigheid van een corpus alienum (bijvoorbeeld een klein concrement) en bij een hoge urine pH snel plaatsvinden. Door de steen zelf en door een eventuele begeleidende bacteriële infectie (Proteus!) ontstaat beschadiging van nierparenchym. Bij onvoldoende behandeling of doordat de afwijkingen niet bekend zijn (ten gevolge van hun armoede aan symptomen) kan een nierinsufficiëntie ontstaan (Nemoy 1971, V Marshall 1975, Coe 1980). Therapie in de vorm van operatie, al of niet gecombineerd met medicamenten, is dan ook aangewezen om de progressie van het nierfunctieverlies en het recidiveren van het niersteenlijden te voorkomen.

De mogelijkheden, die hiervoor bestaan, komen achtereenvolgens aan de orde.

1.2 BEHANDELINGSMETHODEN

Aangezien bij patiënten met Ca-fosfaatbevattende nierstenen meerdere factoren een rol spelen, moeten zoveel mogelijk oorzaken worden opgespoord. De behandeling is daarbij eveneens op meer facetten van het ziektebeeld gericht en is daardoor te verdelen in een algemeen en speciëel deel. Bij de speciële maatregelen worden onderscheiden de chirurgische en de medicamenteuze therapie. De bestrijding van infectie kan als een apart onder-

deel van de therapie worden beschouwd. Globaal wordt dezelfde indeling aangehouden als in de vorige paragraaf.

1.2.1 Algemene maatregelen

De rol van het dieet bij Ca-fosfaatbevattende nierstenen is niet scherp omschreven. Een ruime diurese is gewenst om de concentraties van de steenbestanddelen zo klein mogelijk te houden. Hierbij wordt de arbitraire grens van minimaal 2000 ml/24 uur geadviseerd (Broadus 1979, Pak 1980). Bovendien kunnen ten gevolge van een ruime diurese (=flow) desondanks ontstane kleine nucleatiekernen "geruisloos" worden uitgeplast.

De Ca-uitscheiding bij deze patiënten is in tegenstelling tot patiënten met Ca-oxalaatbevattende stenen doorgaans normaal, zodat een strenge dieetbeperking geen wezenlijke verandering zal geven. Met name als stenen deels oxalaathoudend zijn, kan een sterke Ca-beperking in het dieet de oxalaatabsorptie doen toenemen, en dus ook de oxalaatuitscheiding met de urine. Bij een bekend niersteenlijden is dit geen wenselijke situatie, omdat de kans op Ca-oxalaatstenen daarmee toe zou kunnen nemen. Anderzijds moet wel worden gewaakt voor een erg hoge inname van Ca-houdende producten, zoals voorkomt bij het melk-alkali-syndroom. Onder een normaal Ca-houdend dieet wordt door ons verstaan het gebruik van niet meer dan een halve liter melk en melkproducten en 2 plakken kaas per etmaal.

De fosfaatuitscheiding varieert met de ingenomen hoeveelheid met het voedsel (Flocks 1939, Marshall 1952, Pyrah 1956). Marshall en ook Pyrah adviseren een verlaging van de fosfaatuitscheiding met behulp van een Al-gel, waardoor het fosfaat in de darm wordt gebonden, in plaats van een dieetbeperking. De fosfaatbeperking met het dieet heeft een geringe inname van dierlijke eiwitten tot gevolg. Hoewel deze maatregelen niet voldoende zijn om niersteenlijden afdoende te bestrijden, zijn zij in de totale behandeling toch van belang.

1.2.2 Speciële maatregelen

1.2.2.1 Chirurgie

Chirurgische interventie is noodzakelijk, als de steen te groot is om spontaan te worden geloosd en als er ten gevolge van de steen een obstructie is opgetreden. Ook als er misvormingen zijn, die niersteenlijden tot gevolg hebben zoals stenosen (bijvoorbeeld op de pyelo-ureterale

overgang) en reflux, is in een aantal gevallen chirurgische interventie aangewezen. Naast tekenen van obstructie en herstellen van anatomische afwijkingen, zijn bij de niersteen chirurgie twee aspecten van belang:

1. de steen op zichzelf kan als nucleatiecentrum dienen, waardoor groei eerder optreedt, dan in een "schone" nier.
2. een steen kan een infectie in stand houden. Ook antibiotische behandeling leidt dan vaak niet tot het verdwijnen van de bacterie. Het interieur van de steen wordt niet door de antibacteriële middelen bereikt, zodat de bacteriën daar aanwezig blijven en zorgen voor een zogenaamde reinfectie (Nemoy 1971).

Delatte (1977) toonde de bacterie in de steen aan met behulp van elektronenmicroscopisch onderzoek.

Uit het bovenstaande is duidelijk, dat naar een radicale steenverwijdering moet worden gestreefd. Na het verwijderen van de steen kan het nierbekken worden nagespoeld met een zoutoplossing om ook de kleine partikeltjes die zich aan het oog onttrekken, weg te spoelen. Na de ingreep moet, zo mogelijk nog tijdens de operatie, een röntgenfoto worden gemaakt om eventuele achtergebleven steenresten op te sporen.

Bij de chirurgische benadering van nierstenen gaat het meestal om de volgende mogelijkheden:

1.2.2.1.1 Ureterotomie en lusextractie

Een kleinere steen kan afdalen in de ureter om vervolgens obstructie, al of niet gecompliceerd door infectie, te veroorzaken (urosepsis). Verwijdering via ureterotomie (eventueel lusextractie) is dan geïndiceerd. Aangezien de kleine stenen vaker uit Ca-oxalaat bestaan, zal deze ingreep minder vaak bij Ca-fosfaatbevattende nierstenen worden uitgevoerd.

1.2.2.1.2 Pyelolithotomie

Als de steen zich in het pyelum bevindt en zich niet heeft uitgebreid tot in de calices kan worden volstaan met een eenvoudige pyelotomie.

1.2.2.1.3 Extended pyelolithotomie en pyelonefrotomie

Vooraf de koraalstenen kenmerken zich door een uitbreiding tot in de calices. Deze kunnen hierdoor helemaal worden opgevuld. Door Gil Vernet

(1965) is een methode beschreven waarbij via één of meer intrasinusale sneden de calices worden geopend. Op deze wijze kan een steen, die zich hierin vertakt heeft, in toto worden verwijderd.

Sommige stenen bevinden zich uitsluitend in de toppen van de calices of hebben zich tot hier uitgebreid, waarbij zij paddestoelvormig verbreed kunnen zijn. Hierdoor, maar ook ten gevolge van vroegere operaties kan de steen niet (meer) alleen via het pyelum worden bereikt. In die situatie wordt de steen via de nierschors benaderd. Hiervoor zijn meerdere technieken ontwikkeld, waarbij onder andere de vascularisatie van de nier een rol speelt. Genoemd kunnen worden in dit verband de anatrofische nefrotomie, de guillotinesnede en de radiaire incisies. Hoewel hierbij altijd enig verlies van de nierfunctie optreedt, blijft de schade door deze werkwijze tot een minimum beperkt (MJV Smith 1968). De procedure kan plaatsvinden onder tijdelijke bloedleegte en met onderkoeling van de nier.

1.2.2.1.4 Partiële nefrectomie en onderpoolsresectie

Als de steen (stenen) zich in de onderpool van de nier bevindt(en) en lokaal verwoesting van het pyelocaliciële systeem is aangericht met verlies van parenchym, komt een onderpoolsresectie mogelijk in aanmerking. Voorwaarde is, dat de rest van de nier een goede anatomie en functie heeft. De meningen over de waarde van deze ingreep zijn echter verdeeld. Sommige onderzoekers menen, dat de kans op recidiveren van het steenlijden door deze ingreep afneemt (VR Marshall 1976). Anderen (Wald 1978, Rose 1977) komen tot de conclusie, dat een dergelijke ingreep geen voordelen biedt boven een steenverwijdering met behoud van nierparenchym (zoals pyelotomie of pyelonefrotomie).

1.2.2.1.5 Nefrectomie

Een koraalsteen kan leiden tot een totale verwoesting van bekkenkelkensysteem en nierparenchym. Bovendien is het een bron van infectie, waarbij ook de andere nier betrokken kan raken. In een dergelijke situatie is een nefrectomie geïndiceerd.

1.2.2.1.6 Overige ingrepen

In de literatuur is sporadisch melding gemaakt van operatietechnieken zoals de extracorporale chirurgie (Turini 1977) en interpositie van ileum

om de passage van stenen te vergemakkelijken (Goodwin 1959, 1961, Monnig 1976). Onder andere wegens de risico's aan deze ingrepen verbonden zijn zij niet op grote schaal toegepast.

1.2.2.2 Ultrasound lithotrypsie

Blaasstenen kunnen worden gefragmenteerd met ultrasound (Gasteyer 1971, Terhorst 1976). De stenen worden door trillingen ($20.000-10^{10}$) direct aangebracht op de steen, gefragmenteerd om daarna gemakkelijker te worden verwijderd. Incidenteel zijn gegevens vermeld waarbij de techniek werd toegepast bij nierstenen (Rupel 1941, Bissada 1974, Brantley 1974, Kurth 1977). Wegens de grote kans op nierbeschadiging ten gevolge van deze methode is deze wijze van lithotrypsie af te raden.

In de recente literatuur wordt beschreven dat door middel van zogenaamde shocktherapie ook stenen kunnen worden gefragmenteerd. Door centreren van de trillingen vanuit meerdere bronnen buiten het lichaam op één plaats in de steen vindt destructie van de steen plaats (Forsmann 1977, Chaussy 1980).

1.2.2.3 Spoelen via nefrostomiecatheter

Via een al dan niet speciaal voor dit doel aangelegde nefrostomiecatheter kan het nierbekken met een vloeistof worden gespoeld. Hoewel het gaat om het toedienen van een medicament wordt deze behandeling apart besproken vanwege de afwijkende route.

1.2.2.3.1 Renacedine

Renacedine^R is verkrijgbaar als wit poeder. Het is goed oplosbaar in water en bevat een steriel mengsel van anhydriden, lactonen en de zure zouten van een aantal organische zuren (gluconzuur, citroenzuur) gecombineerd met een kleine hoeveelheid van een stabiliserende stof. Een oplossing van 10% heeft een pH van 4. Solutio G is eenvoudiger van samenstelling en bevat per liter: Mg-citraat 14 gram, citroenzuur monohydraat 13 gram en Na-citraat 8 gram. De pH van een isotone oplossing is eveneens 4 (Suby 1943). De behandeling wordt onder andere toegepast bij (rest)stenen in de nier, die niet (meer) voor operatieve therapie in aanmerking komen (Mulvaney 1960, Cunningham 1973, Blaivas 1975, Nemoj 1976, Fam 1976). De methode berust op de oplosbaarheid van Ca-fosfaat bij lage pH. De behandeling dient

enige tijd te worden voortgezet om oplossing van stenen te bewerkstelligen. De resultaten waren bemoedigend. De methode komt niet in aanmerking als er een gestoorde afvloed bestaat. Als tevens een urineweginfectie aanwezig is, bestaat het gevaar van urosepsis (Fostvedt 1963). Dit was reden voor de F.D.A. om de behandeling in de V.S. tijdelijk te verbieden. Naast het gevaar van een urosepsis zou ten gevolge van het hoge Mg-gehalte van de oplossing een hypermagnesiemie kunnen ontstaan (Cato 1974). De verschijnselen bestaan hierbij uit hypotensie ten gevolge van perifere vaatverwijding. Bij hogere concentraties ontstaan tevens sufheid, ademhalingsdepressie en hartritmestoornissen (Goldberger 1975, blz 464 e.v.).

1.2.2.4 Orale medicamenteuze therapie

Aan de hand van hetgeen in de inleiding is besproken over de oorzaken van Ca-fosfaatbevattende nierstenen, zullen in dezelfde volgorde de medicamenteuze behandelingsmethoden worden belicht.

1.2.2.4.1 Verminderen van de Ca-uitscheiding

I. Thiazide-diuretica

Thiazide-diuretica worden voornamelijk gebruikt bij patiënten met Ca-oxalaatbevattende nierstenen (Yendt 1970, 1976, Lockefer 1975). De Ca-uitscheiding vermindert onder invloed van het thiazide-diureticum. Het werkingsmechanisme is tot heden niet opgehelderd. Bij grote groepen patiënten, die langdurig werden vervolgd, bleek de ernst van het niersteenlijden gemeten aan kolieken, uitplassen van steentjes en chirurgische interventie, af te nemen. Vergelijking vond plaats met de onbehandelde periode (Yendt 1970). Bij patiënten met Ca-fosfaatbevattende nierstenen is de indicatie beperkt. Zij hebben doorgaans een normale of lage Ca-uitscheiding.

II. Cellulosefosfaat

Cellulosefosfaat kan het calcium in de darm binden en zodoende de uitscheiding van calcium met de urine doen afnemen. Om dezelfde reden als bij de thiazide-diuretica ligt het grootste indicatiegebied bij de Ca-oxalaatbevattende nierstenen (Ettinger 1973, Pak 1974, Haagsma-Schouten 1977). Bij langdurige follow-up bleek het aantal operaties af te nemen. Het verlies van steentjes langs de natuurlijke weg bleef echter onveranderd. Pak (1974) stelt, dat het begin van niersteenvorming plaatsvindt, doordat

het oplosbaarheidsproduct voor brushiet overschreden wordt. De belangrijkste factor, die hierbij een rol speelt is volgens hem de calciumconcentratie. Tijdens de behandeling met cellulosefosfaat neemt inderdaad de Ca-uitscheiding af en blijkens gegevens van Pak in veel gevallen ook de mate van oververzadiging met betrekking tot brushiet.

Als bijwerking van deze behandeling kan diarree optreden (deze is dosisafhankelijk) en op den duur een Mg-tekort. Bovendien neemt de uitscheiding van anorganisch fosfaat en oxalaat toe, hetgeen steenvorming weer in de hand kan werken.

1.2.2.4.2 Verminderen van de fosfaatuitscheiding

I. Al-verbindingen

In 1950 publiceerde Shorr de resultaten van de behandeling van patiënten met Ca-fosfaatbevattende nierstenen met een Al-gel. Het aluminium bindt het fosfaat in de darm, waardoor de fosfaatuitscheiding afneemt. Shorr paste tevens een fosfaatbeperking toe in het dieet. De Al-verbinding wordt 4 maal per dag toegediend tijdens of na de maaltijd. De dosis is afhankelijk van het toegediende preparaat. Als nadelen van de behandeling gelden de neiging tot obstipatie en de gestoorde absorptie van sommige antibiotica, zoals tetracycline (Shorr 1945, Lavengood 1972).

Lavengood (1972) beschreef de resultaten aan de hand van gegevens van 266 patiënten, vergeleken met een onbehandelde groep (417 patiënten). De recidieffrequentie van de behandelde groep (gemiddelde behandelingsduur 3,5 jaar) was 11% terwijl bij de onbehandelde groep een recidieffrequentie optrad van 27%. Als de stenen gepaard gingen met infectie bleek het resultaat van behandeling met alleen antibiotica slecht (recidieffrequentie 30%). Het betrof 272 patiënten. Onder invloed van de gecombineerde behandeling met Al-gel en antibiotica daalde de recidieffrequentie tot 9,8% (214 patiënten).

1.2.2.4.3 Remmen van de kristallisatie

I. Methyleenblauw

Na toediening per os wordt het methyleenblauw gedeeltelijk geabsorbeerd en daarna onveranderd uitgescheiden met de urine. De werkzaamheid berust op een hechting van de stof aan kristaloppervlakken, waardoor minder snel kristallisatie zou kunnen optreden (Boyce 1967). Hoewel Boyce (1967) en MJV Smith (1975) gunstige resultaten melden bij een follow-up van respectie-

velijk 18 maanden en 5 jaar, heeft het middel nooit grote ingang gevonden.

II. Magnesiumoxyde

Het ontstaan van Ca-bevattende nierstenen wordt onder andere toegeschreven aan een verminderde Mg-uitscheiding met de urine. Behandeling met MgO doet de Mg-uitscheiding toenemen. Melnick (1971) behandelde zijn patiënten gedurende 2-4 jaar met MgO en zag een afname van de recidieffrequentie.

Prien (1974) paste het middel toe in combinatie met pyridoxine. Bij 149 patiënten zag hij in een periode van 4½-6 jaar een duidelijke afname van de niersteenrecidieven. De follow-up van beide studies is redelijk, de effecten werden niet vergeleken met een onbehandelde groep, maar met de eigen voorgeschiedenis. Het MgO kan diarree veroorzaken, waardoor een averechts effect wordt verkregen. Bij Ca-bevattende nierstenen heeft het middel nauwelijks toepassing gevonden.

III. Anorganisch fosfaat

Toedienen van anorganisch fosfaat doet de pyrofosfaatuitscheiding toenemen, en de Ca-uitscheiding afnemen (Oliver 1974). Anderen zien hierin geen verandering optreden (Ettinger 1973). De uitscheiding van orthofosfaat neemt ook toe (Edwards 1965). De behandeling is vooral toegepast bij patiënten met Ca-oxalaatbevattende nierstenen. De effecten van de therapie zijn omstreden. Oliver meldt zeer duidelijke afname van de recidieffrequentie. Ettinger (1976) constateert geen afname van de recidieffrequentie, maar wel een afname van het aantal operaties. De therapie is niet geïndiceerd bij patiënten met Ca-fosfaatbevattende nierstenen.

IV. Difosfonaten

De difosfonaten zijn als kristalremmer ook toegepast bij mensen met recidiverende nierstenen. De effecten vielen echter tegen. Voor deze indicatie worden de difosfonaten dan ook niet meer gebruikt (Bone 1979).

1.2.2.4.4 Middelen om urine aan te zuren

Gezien de nauwe relatie, die bestaat tussen het voorkomen van Ca-fosfaatbevattende nierstenen en een urine pH, die groter is dan 6,5, zijn meerdere middelen toegepast om de urine aan te zuren.

I. Amandelzuur

Sinds de dertiger jaren wordt amandelzuur (mol. gewicht 152) onder andere als aanzurende therapie gebruikt. In zuur milieu werkt het middel tevens bacteriostatisch. Na inname per os wordt het onveranderd in urine uitgescheiden (Rosenheim 1935).

Uit de literatuur blijkt, dat grote hoeveelheden nodig zijn om het gewenste effect te bereiken. Goodman and Gilman (1941, blz 839 e.v.), adviseren minimaal 8 gram per dag, hetgeen overeenkomt met circa 55 mmol. Ook bij deze hoge doses lukt het niet steeds om een zure urine te krijgen (Stamey 1972). Als bijwerkingen treden op een metabole acidose (bij gestoorde nierfunctie) en maagklachten. Door de geringe werking, hoge dosis en door de bijwerkingen blijkt het middel niet bruikbaar voor deze indicatie.

II. Vitamine C

Evenals amandelzuur wordt het Vit C nog wel gebruikt om urine aan te zuren. Ook hiervan zijn grote hoeveelheden nodig: 100 mmol komt overeen met 17,6 gram. Bij dergelijke grote hoeveelheden wordt niet alle toegediende Vit C geabsorbeerd. Het geabsorbeerde gedeelte wordt gedeeltelijk omgezet in oxalaat (Lambden 1954). De hoeveelheid die onveranderd in de urine komt, is dus maar een deel van de toegediende dosis. In 1965 verscheen een studie, waarin bovendien het verwachte effect tegenviel. Het betrof een onderzoek bij kinderen met een normale nierfunctie. Vergelijking met een NH_4Cl belasting gaf de verschillen duidelijk aan ten nadele van het ascorbinezuur (Travis 1965). Hoewel nog wel gebruikt, is het aanzurend effect van het Vit C dus twijfelachtig.

III. NH_4Cl

Vanouds wordt NH_4Cl als aanzurend middel gebruikt. Zoals eerder in dit hoofdstuk is uiteengezet, hebben patiënten met Ca-fosfaatbevattende nieren vaak een (incomplete) renale tubulaire acidose, waarbij volgens de definitie na een eenmalige belasting met NH_4Cl de urine pH onvoldoende daalt. Bij een onderhoudsbehandeling zal het effect op de urine pH nog geringer zijn als gevolg van een stijging van de NH_4^+ -uitscheiding (Pitts 1964). Tevens resulteert het dagelijks gebruik van NH_4Cl altijd min of meer in een metabole acidose. Juist bij patiënten met een gestoorde zuuruitscheiding zal deze metabole acidose meer op de voorgrond treden, dan bij patiënten zonder nierafwijkingen (Vermeulen 1951, Fuss 1974, Götz 1976, Goodman and Gilman 1970, blz 844 e.v.). Als bijwerkingen komen tevens misselijkheid en maagklachten voor. Honderd mmol NH_4Cl komt overeen met 5.4 gram.

IV. Methionine

Methionine is een aminozuur, dat enkele sulfaatgroepen bevat. In het lichaam wordt het afgebroken, waarbij onder andere SO_4^{2-} -ionen vrijkomen

(Lemann 1959). Sulfaationen worden in de niertubuli slecht teruggeresorbeerd. De in het filtraat aanwezige negatieve SO_4^{2-} -ionen worden vergezeld van Na^+ , K^+ of H^+ (NH_4^+)-ionen uitgescheiden. Bij een zouthoudend dieet zal het begeleidende kation grotendeels Na^+ zijn, zodat de H^+ -uitscheiding gering is (metabole acidose) en de urine pH slechts weinig zal dalen. Bij een zoutbeperking zullen meer K^+ en H^+ -ionen worden uitgescheiden. Hierdoor zal de metabole acidose minder zijn, dan bij een zouthoudend dieet, maar er kan een aanzienlijk K^+ -tekort ontstaan. Bovendien moet rekening worden gehouden met het feit, dat patiënten met pyelonefritische veranderingen van de nier vaak de neiging hebben tot renaal zoutverlies. Hierbij kan zoutbeperking leiden tot een zouttekort. De smaak van het methionine is slecht en voor een voldoende SO_4^{2-} -toevoer zijn grote hoeveelheden nodig. Bovendien treedt misselijkheid op. Voor een onderhoudsbehandeling is het middel daardoor niet bruikbaar.

V. Ammoniumnitraat

Het nitraation is evenals het SO_4^{2-} -ion minder goed resorbeerbaar dan het Cl^- -ion in de nier. Het neemt in dit opzicht een tussenpositie in tussen SO_4^{2-} en Cl^- . Uit onderzoek bij mens en dier is gebleken, dat geen volume-depletie nodig is om een zure urine te krijgen (in tegenstelling tot een SO_4^{2-} -belasting). Die patiënten, die tijdens een belasting met NH_4Cl geen zure urine kregen (pH-grens 5,4) waren hiertoe wel in staat na belasting met ammoniumnitraat (Froeling 1978). Bij dierexperimenteel onderzoek blijkt bij acute belasting met HNO_3 een tijdelijke metabole acidose te ontstaan. Tijdens een onderhoudsbehandeling is hiervan geen sprake. Na enkele weken ontstaat zelfs een lichte metabole alkalose (de Sousa 1974). De verklaring ligt waarschijnlijk in het chloruretische effect van nitraat (Schwartz 1951).

Bij een normale nierfunctie resulteert een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat niet of nauwelijks in een metabole acidose. Als de nierfunctie te slecht wordt, kan wegens een tekort aan uitscheidend vermogen wel een acidose ontstaan.

Om de bovenvermelde redenen is het ammoniumnitraat als aanzurend middel te verkiezen boven het methionine of NH_4Cl (Documentatie- en Informatiedienst KNMP 1979). Honderd mmol komt overeen met 8,0 gram. Over de bijwerkingen wordt in hoofdstuk 3 verslag gedaan.

1.2.2.4.5. Ureaseremmers

I. Acetohydroxaminezuur

Als een urineweginfectie met *Proteus* bestaat wordt door het bacteriële urease ureum omgezet in ammoniak. Met de gebruikelijke antibiotica is de infectie vaak moeilijk te bestrijden. In alkalisch milieu kunnen gemakkelijk Ca-fosfaatbevattende nierstenen worden gevormd. Het acetohydroxaminezuur remt het bacteriële urease door een competitieve binding, waardoor de omzetting van ureum in ammoniak wordt geremd (Griffith 1973a, 1975, 1978a). Bij patiënten met chronische urineweginfecties (al of niet gepaard met nierstenen) bleek ook op de lange duur het bacteriële ureasesysteem goed te worden onderdrukt. De urine pH daalde van waarden rond de 8-9 naar ± 6 . Bij patiënten die tevens nierstenen hadden, bleek geen verdere groei op te treden. Na operatie van de niersteen trad bij 23 patiënten in geen enkel geval een recidief op. Als bijwerking trad een dosisafhankelijke haemolytische anemie op. De afwijking verdween bij verminderen van de dosis. Bij een verminderde nierfunctie dient de dosis van het acetohydroxaminezuur eveneens te worden aangepast. Over gebruik en bijwerkingen worden meer uitgebreide gegevens vermeld in hoofdstuk 7.

1.2.3 Bestrijden van infectie

Ca-fosfaatbevattende stenen gaan vaak gepaard met een chronische bacteriurie. Beiden houden elkaar in stand. Hierbij is het urinesediment van weinig waarde, omdat leucocyturie bij de aanwezigheid van een steen als regel voorkomt. Ook bacteriurie is een verschijnsel, dat bij röntgenologische afwijkingen in de nier, zoals pyelonefritische veranderingen, of een steen voorkomt. Over de vraag of een dergelijke bacteriurie moet worden behandeld, bestaat in de literatuur geen eenstemmigheid. Het merendeel der urineweginfecties wordt veroorzaakt door *E. coli* (80%). Het groei-optimum van deze bacterie ligt bij pH 6,5. Ook bij een lagere pH kan de bacterie nog groeien. De samenstelling van de urine verandert niet onder invloed van een *E. coli*-infectie. Er bestaat evenmin een relatie met de groei of nieuwvorming van stenen (Yeaw 1940, Stamey 1972, V Marshall 1975, Riff 1978). Bacteriën, waarbij het groei-optimum boven de pH van 7 ligt, hebben de mogelijkheid de pH van het milieu te verhogen en vormen een groter risico met betrekking tot de vorming van Ca-fosfaat-

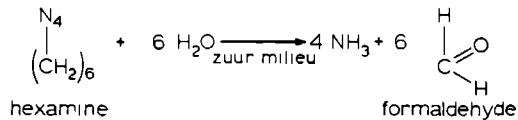
bevattende nierstenen. Het betreft stammen van *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* en *Staphylococcus*, die allen min of meer met behulp van urease ureum kunnen splitsen.

Op grond van hun werkingsmechanisme zijn de antibacteriële middelen als volgt te verdelen:

I. Uroseptica

Deze stoffen worden bij een goede nierfunctie voor het grootste deel uitgescheiden in de urine, waar zij hun werking uitoefenen. Deze middelen veroorzaken geen hoge weefselconcentratie, zodat ze alleen zijn te gebruiken bij oppervlakkig gelokaliseerde infecties. In deze groep horen onder andere thuis het nitrofurantoin en nalidixinezuur. Met name het nitrofurantoin heeft een optimale werking, bij lage urine pH (d.w.z. < 5,5). Vanwege hun gebruik als uroseptica en om de urine pH te verlagen zal op de therapeutische mogelijkheden van hexamine, hexaminemandelaat en amandelaat nader worden ingegaan.

Hexamine is sinds 1894 bekend als urinedesinfectans. Het is een organische stof die goed oplosbaar is in water. De stof zelf is onwerkzaam. In zuur milieu wordt het hexamine afgebroken, waarbij formaldehyde wordt gevormd. Dit is het werkzame bestanddeel van de stof en heeft een bactericide werking (Stamey 1972). De reactie verloopt als volgt:



Er blijkt een kwantitatieve relatie te bestaan tussen de pH van het medium en de hoeveelheid gevormde formaldehyde. Bij een pH van 5 wordt 20% omgezet in formaldehyde en bij een pH van 6,4 nog slechts 3%. De formaldehydeconcentratie moet gemiddeld 1:5000 bedragen om effect te hebben (Goodman and Gilman 1941, blz 836 e.v.). Het middel is in de gebruikelijke dosering niet werkzaam, als de urine pH > 6,0 is. Tevens veroorzaakt het formaldehyde irritatie in de blaas, waardoor krampen kunnen ontstaan. Men zou kunnen stellen dat het middel onwerkzaam is, als deze krampen niet voorkomen.

Als bijwerkingen treden bovendien gastrointestinale bezwaren op bij het toedienen van hogere doses (+ 8 gram/dag). De klinische toepasbaarheid van het middel is gering in verband met het geringe pH-bereik, waarin het werkzaam is.

Er is naar een methode gezocht om via voorafgaand of gelijktijdig aanzuren van de urine, de werkzaamheid van hexamine te verbeteren. Om deze reden is het combinatiepreparaat van hexamine en amandelzuur ontwikkeld (= hexaminemandelaat). We hebben hier echter te maken met een zout, waaruit de H^+ -ionen zijn verdwenen en waardoor het aanzurend effect verloren is gegaan.

Het amandelzuur is werkzaam doordat het in ongedissocieerde vorm de bacteriewand passeert en daarna destructie van de bacterie teweegbrengt (Loopuyt 1946). Alleen bij lage pH (5,5 - 6) is het amandelzuur grotendeels ongedissocieerd.

II. Antibiotica

Een aantal antibiotica worden in hoge concentratie uitgescheiden via de nieren. Hierbij wordt zowel een goede weefselconcentratie als een urineconcentratie verkregen. De antibiotica, die bij voorkeur op geleide van het resistentiespectrum worden gegeven, zijn geïndiceerd bij een infectie, die zich tot in het nierparenchym heeft uitgebreid. Hun werkingsoptimum ligt in het algemeen in het zure gebied (Brumfitt 1962, Documentatie- en Informatiedienst KNMP 1979). Over dosering en duur van antibiotische behandeling wordt nader ingegaan onder het hoofdstuk over de urineweginfecties.

1.3 SAMENVATTING

Ca-fosfaatbevattende nierstenen kenmerken zich door een hoge recidiefrequentie met op den duur nierfunctieverlies. Zij kunnen gepaard gaan met een chronische urineweginfectie.

Er wordt een overzicht gegeven van de in de literatuur voorkomende behandelingsmethoden. Naast of na zo mogelijk radicale chirurgische maatregelen nemen maatregelen om de urine aan te zuren een belangrijke plaats in. De behandeling van urineweginfecties zou bij voorkeur moeten plaatsvinden op geleide van het resistentie spectrum.

Sinds enkele jaren wordt in de literatuur melding gemaakt van de urease-remmer acetohydroxaminezuur voor het tegengaan van de effecten van een Proteusinfectie. De eerste gegevens hiervan zijn bemoedigend.

DE FARMACOKINETIEK VAN HET NITRAAT-ION

2.1 INLEIDING

In de dertiger jaren is ammoniumnitraat gebruikt als diureticum. Nadat de kwikdiuretica waren ontwikkeld, is de stof geleidelijk in onbruik geraakt. Momenteel wordt ammoniumnitraat door ons gebruikt als aanzurend middel voor de urine bij patiënten met nierstenen.

Tevens wordt nitraat met het voedsel opgenomen. Dit weerspiegelt zich in een uitscheiding met de urine, die volgens gegevens uit de literatuur kan variëren van 0,2 tot 7 mmol/l. Deze uitkomsten zijn gebaseerd op metingen bij vele proefpersonen (Hawksworth 1971, Radomski 1978a). In normale omstandigheden blijken in bloed zeer kleine hoeveelheden nitraat aanwezig te zijn. De literatuurgegevens zijn hierover echter spaarzaam, er worden waarden opgegeven van circa 0,02 mmol/l (Keith 1930, Rätü 1974, Carr 1975). Na eenmalige toediening van een grote hoeveelheid nitraat intraveneus of

per os aan honden, blijkt de stof zich te verdelen over de extracellulaire vloeistof (Greene 1953). Een ouder onderzoek bij de mens wijst in dezelfde richting (Keith 1930). In een recent onderzoek (Parks 1981) bij muizen en konijnen, waarbij gebruik is gemaakt van $^{13}\text{NO}_3^-$ en $^{13}\text{NO}_2^-$ blijken na intraveneuze of intratracheale toediening in korte tijd gelijke concentraties in de meeste weefsels voor te komen. Hiermee wordt een verdeling over het totale lichaamswater gesuggereerd. Enige tijd na toediening verschijnt het nitraat in urine. In de eerste 24 uur na een eenmalige belasting wordt door meerdere onderzoekers 60-80% van het toegediende nitraat hierin teruggevonden (Keith 1930, Greene 1953, Suchomel 1979, Bartholomew 1979). Niet duidelijk is, wat er met het resterende deel gebeurt. Bartholomew (1980) toonde aan, dat in ileostomievloeistof en in faeces nauwelijks nitraat voorkomt, respectievelijk 2 en 1% van de toegediende dosis. Deze bevindingen komen overeen met die van Hawksworth (1971). Er is gezocht naar de plaats, waar het overige nitraat zou kunnen worden uitgescheiden of gemetaboliseerd. Ishiwata (1978) veronderstelde verlies via de zweetklieren en afbraak van nitraat in de darm, waardoor het bijvoorbeeld als nitriet kan worden uitgescheiden. Tevens is onderzoek verricht naar de uitscheiding van nitraat in speeksel. Aangezien het grootste deel van het speeksel ingeslikt wordt, zal het hierin aanwezige nitraat niet aan het lichaam worden onttrokken, maar terecht komen in de bucco-enterale kringloop. Een deel van het in speeksel uitgescheiden nitraat wordt onder invloed van mondbacteriën omgezet in nitriet, dat vervolgens in bloed weer wordt omgezet in nitraat (Rodkey 1976, Parks 1981). De nitrietvorming in de mond kan het grote verschil tussen inname en uitscheiding dus evenmin verklaren.

Tannenbaum (1978, 1979, 1980) beweert daarentegen dat na inname van een bekende hoeveelheid nitraat in totaal meer nitraat in urine en faeces aanwezig is, dan was toegediend. Hij komt tot deze conclusie na balansstudies met nitraat bij 6 proefpersonen. De toename wordt door hem verklaard door vorming uit onder andere NH_3 onder invloed van anaërobe darmbacteriën. Er zijn echter grote aantallen bacteriën nodig, voordat een aantoonbare hoeveelheid nitraat is gesynthetiseerd. Bovendien moeten oxydatieprocessen plaatsvinden in een milieu, dat zich kenmerkt door toenemende zuurstofarmoede. De gegevens zijn bovendien in tegenspraak met vele andere waarnemingen. Het verschil kan worden bepaald door verschil in analysemethoden.

2.2 VRAAGSTELLING VOOR HET ONDERZOEK

De vraagstellingen voor het onderzoek waren:

1. hoeveel nitraat komt voor in urine bij mensen, die geen nitraat als geneesmiddel gebruiken en bestaat er een ritme in het uitscheidingspatroon.

Met name spitste het onderzoek zich toe op de volgende vraag:

2. hoe verloopt de nitraatuitscheiding in urine na een eenmalige hoge gift. Tevens kan worden nagegaan hoeveel van het toegediende nitraat in 24 uurs-urine wordt teruggevonden. Vanwege de onzekerheid over de mate van absorptie (bij deze dosering) werd gekozen voor een orale en een intraveneuze belasting.

2.3 PATIENTEN EN METHODEN

Voor het onderzoek werd na uitvoerige informatie de medewerking verkregen van opgenomen patienten (groep A) en van gezonde proefpersonen (groep B).

De proefopstelling was als volgt:

1. Nitraat in urine bij normalen zonder nitraatbelasting

Van patiënten, die om verschillende redenen in het ziekenhuis verbleven, werd, in verband met een mogelijk ritme, urine van 24 uur in 12 porties verzameld. Allen gebruikten de maaltijden, die door het ziekenhuis werden verstrekt. Tevens werd van een andere groep patiënten de 24 uurs-urine in 1 portie verzameld.

2. De uitscheiding van nitraat in urine en speeksel en de serumspiegels na een eenmalige belasting met nitraat intraveneus of per os

Aan proefpersonen zonder bekend nierlijden werd eenmalig een hoge dosis nitraat gegeven. Eenentwintig patiënten kregen NaNO_3 intraveneus als isotone oplossing. De toegediende dosis was voor allen gelijk en bedroeg 110 mmol. De infusietijd was 1 uur. Twintig patiënten kregen ammoniumnitraat per os, in een dosering van 0,15 gr/kg lichaamsgewicht (maximaal 10,5 gram = 130 mmol). De urine werd in periodes verzameld.

Bij de personen van groep A, die tijdens dit onderzoek in het ziekenhuis verbleven, waren de verzamelperiodes kort na de gift van het nitraat klein (1 uur). De totale verzamelperiode was 48 uur. De proefpersonen, die op poliklinische basis aan het onderzoek deelnamen (groep B) verzamelden de

urine gedurende 24 uur, verdeeld in 7 periodes. De verzamelperiodes zijn in tabel 2.1 weergegeven.

GROEP A		GROEP B		
urine dag 1	urine dag 2	urine	bloed	speeksel
0 - 1 uur	0 - 6 uur	0 - 2 uur	blanco	blanco
1 - 2 uur	6 - 12 uur	2 - 4 uur	½ uur	1.45 - 2.00 uur
2 - 3 uur	12-24 uur	4 - 6 uur	1 uur	3.45 - 4.00 uur
3 - 4 uur		6 - 8 uur	1½ uur	5.45 - 6.00 uur
4 - 5 uur		8 - 10 uur	2 uur	7.45 - 8.00 uur
5 - 6 uur		10 - 15 uur	3 uur	9.45 - 10.00 uur
6 - 8 uur		15 - 24 uur	4 uur	14.45 - 15.00 uur
8 - 10 uur			6 uur	23.45 - 24.00 uur
10 - 12 uur			8 uur	
12 - 16 uur			10 uur	
16 - 20 uur			15 uur	
20 - 24 uur			24 uur	

TABEL 2.1 Verzamelperiodes van urine en speeksel, afnametijden van bloed voor en na nitraatbelasting.
Groep A: urineverzameling gedurende 48 uur
Groep B: urine-, bloed- en speekselverzameling gedurende 24 uur

Van de proefpersonen in groep B werd bovendien 12 maal een bloedmonster afgenomen voor een nitraatbepaling (in serum). Tevens werd 8 maal speeksel verzameld voor bepaling van de nitraat- en nitriethoeveelheid. De verzamelperiodes waren steeds 15 minuten. Het speeksel werd niet geconserveerd. Alle waarnemingen startten om 9.00 uur (t=0).

2.4 RESULTATEN

2.4.1 Nitraat in urine bij normalen zonder nitraatbelasting

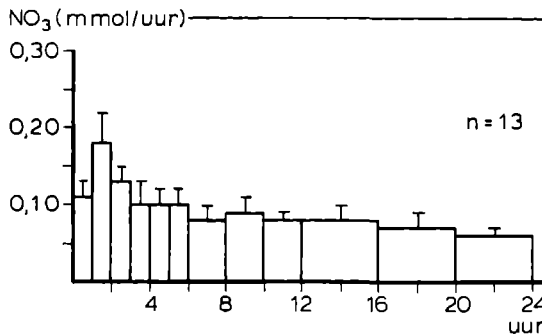
Bij 13 proefpersonen in werd gedurende 24 uur urine verzameld. De verzamelperiodes kwamen overeen met dag 1 van de nitraatbelasting van groep A (tabel 2.1). De uitkomsten, genoteerd als nitraat in mmol/portie zijn geno-

teerd in tabel 2.2.

pat nr	0-1 u	1-2 u	2-3 u	3-4 u	4-5 u	5-6 u	6-8 u	8-10 u	10-12 u	12-16 u	16-20 u	20-24 u
1	0,04	0,02	0,20	0,10	0,06	0,20	0,30	0,20	0,30	0,40	0,30	0,30
2	0,10	0,20	0,30	0,10	0,10	0,10	0,30	0,40	0,20	0,20	0,40	0,30
3	0,20	0,90	0,10	0,20	0,20	0,10	0,40	0,30	0,30	1,10	1,00	0,40
4	0,03	0,01	0,05	0,02	0,06	0,02	0,05	0,10	0,20	0,40	0,10	0,30
5	0,06	0,05	0,04	0,04	0,07	0,03	0,06	0,05	0,03	0,40	0,05	0,20
6	0,18	0,05	0,09	0,03	0,08	0,14	0,17	0,10	0,19	0,20	0,24	0,02
7	0,20	0,30	0,03	0,02	0,05	n.v.	0,07	0,30	0,03	0,02	0,08	0,20
8	0,04	0,10	0,10	0,07	0,13	0,06	0,07	0,12	0,09	0,15	0,11	0,07
9	0,10	0,10	0,01	0,02	0,01	0,10	0,12	0,07	0,06	0,70	0,20	0,05
10	0,20	0,13	0,17	0,10	0,10	0,14	0,10	0,05	0,10	0,04	n.v.	0
11	0,04	0,04	0,11	0,05	0,12	0,04	0,12	0,29	0,18	0,36	0,40	0,40
12	0,09	0,16	0,19	0,13	0,11	0,10	0,07	0,24	0,23	0,33	0,26	0,33
13	0,09	0,23	0,25	0,38	0,26	0,21	0,36	0,46	0,22	0,59	0,32	0,23

TABEL 2.2 Nitraat in urine (mmol/portie), verzameld in periodes gedurende 24 uur bij normalen, zonder extra inname van nitraat ($t_0=09.00$ uur)

In figuur 2.1 is de gemiddelde uitscheiding gedurende 24 uur, uitgedrukt als mmol/uur weergegeven.



FIGUUR 2.1 Gemiddelde nitraatuitscheiding in urine (mmol/uur + SEM) gedurende 24 uur bij 13 normalen zonder extra nitraatinname

De hoeveelheden nitraat, die in de urineporties werden aangetroffen, waren klein, maar met de gebruikte bepaling wel steeds aantoonbaar. Er was geen duidelijke piek aanwezig, bijvoorbeeld na een maaltijd. De gemiddelde uitscheiding per uur bedroeg 0,1 mmol (\pm 0,03 SD).

Zevenenzestig maal werd 24 uurs-urine verzameld voor de bepaling van nitraat. De gemiddelde uitscheiding was 3,84 mmol/24h (\pm 5,52 SD) met een spreiding van 1,1 tot 7,0 mmol/24h. De gegevens komen overeen met die in de literatuur (Hawksworth 1971, Radomski 1978a).

2.4.2 De uitscheiding van nitraat in urine en speeksel en de serumspiegels na een eenmalige belasting met nitraat intraveneus of per os

Van 21 proefpersonen, die nitraat intraveneus kregen toegediend, werd van 10 de urine gedurende 48 uur verzameld (groep A) en van 11 gedurende 24 uur (groep B). Eveneens 21 proefpersonen kregen een belasting met nitraat per os, 9 proefpersonen verzamelden urine gedurende 48 uur (groep A) en 11 proefpersonen verzamelden de urine gedurende 24 uur (groep B). Bij de patiënten 11 en 18 van groep B werden geen bepalingen in urine verricht, maar wel in serum en speeksel.

In de tabellen 2.3 en 2.4 zijn de gegevens van de nitraatuitscheiding genoteerd als mmol/portie. Tevens is de dosering van het nitraat (mmol) vermeld.

pat nr	NaNO ₃ dosis mmol															
	0-1 u	1-2 u	2-3 u	3-4 u	4-5 u	5-6 u	6-8 u	8-10 u	10-12 u	12-16 u	16-20 u	20-24 u	0-6 u	6-12 u	12-24 u	
1	110	13,3	13,1	12,6	7,5	7,4	7,0	8,4	n.v	n.v	1,8	2,9	1,8	1,0	1,2	0,4
2	"	0,7	10,4	9,1	7,5	6,8	6,5	8,5	8,5	10,1	n.v	n.v	4,0	7,3	1,4	2,5
3	"	3,2	7,1	12,4	11,0	10,1	11,7	12,7	6,6	8,9	5,0	6,6	3,9	1,7	3,3	0,8
4	"	1,4	n.v	7,7	7,8	7,5	6,0	7,4	8,5	6,6	11,6	12,0	9,9	4,4	1,6	1,8
5	"	4,1	4,3	5,6	5,4	4,3	6,1	8,1	6,5	2,8	2,6	3,1	4,4	2,7	0,2	0,2
6	"	2,8	8,4	12,1	5,2	7,9	8,0	6,3	8,9	5,6	5,7	3,9	3,0	1,8	0,3	3,6
7	"	4,8	7,8	7,9	6,8	6,0	5,2	6,4	5,2	5,1	5,9	4,2	2,2	3,2	0,2	1,5
8	"	3,8	14,2	13,6	n.v	n.v	5,8	12,8	6,6	6,2	4,5	3,1	0,4	0,5	0,6	0,9
9	"	4,1	18,4	14,3	10,4	9,0	5,4	8,3	6,9	5,6	6,3	2,8	2,3	3,1	n.v	1,1
10	"	5,0	15,1	13,0	15,0	11,2	7,3	6,8	7,3	5,0	5,7	2,9	1,9	2,1	1,3	1,0

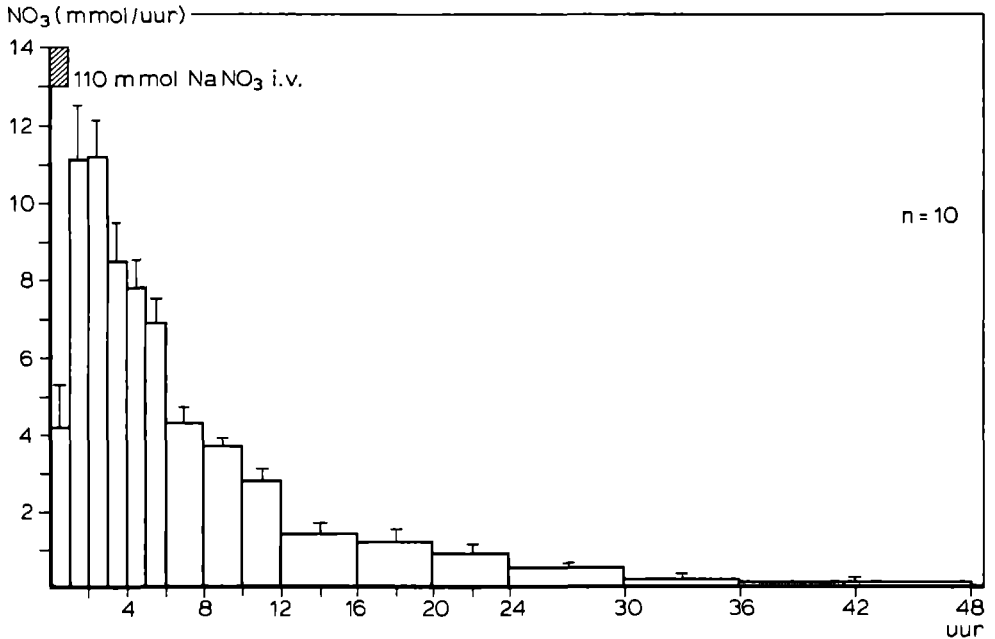
pat nr	NH ₄ NO ₃ dosis mmol															
	0-1 u	1-2 u	2-3 u	3-4 u	4-5 u	5-6 u	6-8 u	8-10 u	10-12 u	12-16 u	16-20 u	20-24 u	0-6 u	6-12 u	12-24 u	
1	110	1,0	4,9	7,2	3,9	4,4	3,7	4,0	2,8	4,6	6,4	3,3	3,1	7,0	0,6	4,5
2	90	3,2	7,0	7,9	7,8	n.v	7,2	7,4	6,9	4,3	5,9	4,1	0,7	0,8	0,3	0,9
3	120	5,3	10,3	10,5	6,9	8,3	8,0	9,6	7,3	6,9	11,4	1,6	4,0	4,6	3,6	3,3
4	120	2,9	7,3	8,4	7,4	4,5	5,5	7,4	7,0	5,4	5,2	3,1	4,0	0,9	0,4	1,7
5	130	6,5	15,6	16,9	10,0	6,3	7,4	7,0	6,8	6,0	6,7	2,0	1,7	1,3	0,6	0,8
6	120	3,5	9,5	9,4	8,2	6,6	7,7	10,0	6,7	9,6	11,0	5,3	n.v	n.v	n.v	n.v
7	130	1,8	5,4	16,3	n.v	9,5	9,3	13,8	12,1	10,1	14,5	3,8	4,7	2,2	2,4	1,7
8	90	0,2	2,9	5,9	7,0	6,1	5,3	9,0	8,5	5,7	7,6	5,0	3,8	2,7	1,8	1,3
9	130	3,0	12,0	14,8	13,7	12,0	9,0	13,2	10,1	7,4	9,8	4,5	14,8	3,2	0,6	1,1

TABEL 2.3 Nitraat in urine (mmol/portie), verzameld in periodes gedurende 48 uur na eenmalige intraveneuze en orale nitraatbelasting bij proefpersonen van groep A (t₀=09.00 uur)

pat nr	NaNO ₃ dosis mmol	NaNO ₃								
		0-2 u	2-4 u	4-6 u	6-8 u	8-10 u	10-15 u	15-24 u	24 u	
1	110	18,0	17,2	13,3	9,3	7,4	8,5	7,5	81,2	
2	110	32,6	18,1	13,2	10,4	8,1	16,2	8,2	90,0	
3	110	23,6	18,1	15,5	11,0	8,6	15,5	9,9	102,2	
4	110	26,0	15,8	13,7	10,5	5,5	11,2	11,9	94,5	
5	110	18,9	19,6	13,8	9,5	7,5	11,1	6,0	86,4	
6	110	28,5	17,7	7,5	7,2	7,0	11,6	7,7	87,0	
7	110	17,3	14,4	11,9	7,8	5,9	10,0	7,7	75,0	
8	110	27,9	19,8	11,4	8,1	5,4	10,1	7,9	90,6	
9	110	17,3	13,3	11,5	9,6	10,0	11,0	8,1	80,8	
10	110	23,9	16,9	11,7	7,8	6,2	9,5	5,4	81,4	
11	110	n.v	n.v	n.v	n.v	n.v	n.v	n.v	n.v	
12	110	22,6	14,1	12,9	10,3	8,1	12,1	7,5	87,6	
pat nr	NH ₄ NO ₃ dosis mmol	NH ₄ NO ₃								
		0-2 u	2-4 u	4-6 u	6-8 u	8-10 u	10-15 u	15-24 u	24 u	
13	120	20,5	10,6	14,2	20,2	11,4	9,6	3,5	90,0	
14	100	15,5	12,5	12,0	15,5	6,6	12,0	7,4	81,5	
15	130	13,2	18,3	14,1	5,8	9,9	18,2	15,5	95,0	
16	130	18,6	22,5	14,2	10,1	8,0	13,4	7,5	94,3	
17	105	14,8	16,8	11,7	14,8	6,8	11,4	7,1	83,4	
18	105	n.v	n.v	n.v	n.v	n.v	n.v	n.v	n.v	
19	110	15,4	14,8	16,2	17,1	10,3	13,6	6,6	94,0	
20	130	12,8	12,1	12,7	12,2	7,6	10,9	8,8	87,1	
21	120	16,5	18,6	11,6	8,2	6,5	8,4	6,5	76,3	
22	125	12,0	14,6	12,5	8,9	6,9	9,9	6,7	71,5	
23	90	10,0	17,4	6,1	9,2	6,7	7,6	4,6	61,6	
24	100	12,5	16,3	11,6	6,5	5,6	9,6	n.v	n.v	

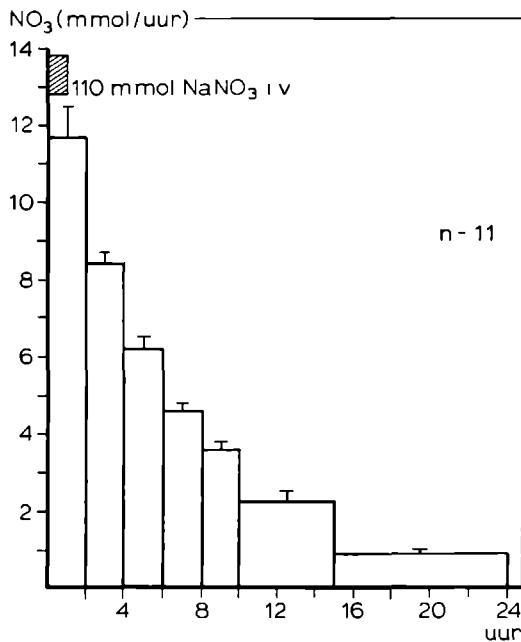
TABEL 2.4 Nitraat in urine (mmol/portie), verzameld in periodes gedurende 24 uur na eenmalige intraveneuze en orale nitraatbelasting bij proefpersonen van groep B ($t_0=09.00$ uur)

I. Intraveneuze nitraatbelasting



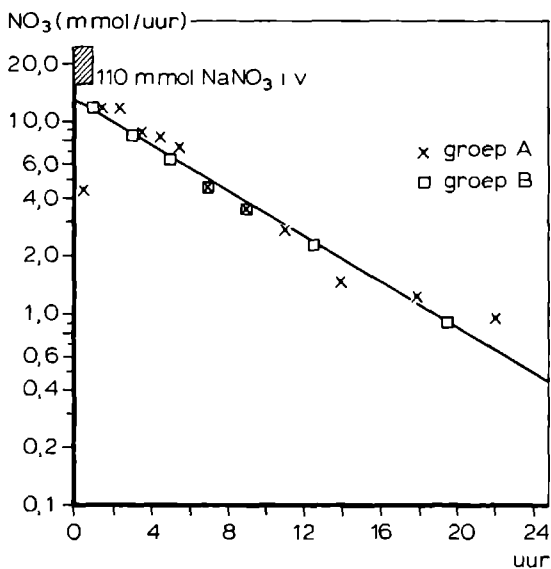
FIGUUR 2.2 Gemiddelde nitraatuitscheiding in urine (mmol/uur \pm SEM) gedurende 48 uur bij 10 normalen (groep A) na intraveneuze nitraatbelasting van 0-1 uur

In figuur 2.2 zijn de gemiddelden van de nitraatuitscheiding na het infuus met NaNO_3 en uitgedrukt als mmol/uur aangegeven. Het betreft de proefpersonen van groep A.



FIGUUR 2.3 Gemiddelde nitraatuitscheiding in urine (mmol/uur \pm SEM) gedurende 24 uur bij 11 normalen (groep B) na intraveneuze nitraatbelasting van 0-1 uur

In figuur 2.3 zijn dezelfde waarnemingen van groep B weergegeven. Uit de gegevens bleek, dat al in het uur van het infuus met NaNO₃ (0-1 uur) een grotere hoeveelheid nitraat in urine verscheen, dan in een vergelijkbare blanco periode (figuur 2.1, tabel 2.2). De maximale uitscheiding werd bereikt na 2 uur, waarna een geleidelijke daling volgde. Na 24 uur was de hoeveelheid nitraat in urine nog steeds hoger, dan in de blanco periode. Gedurende de tweede 24 uurs-periode na toedienen van NaNO₃ waren de nitraathoeveelheden in urine te klein om onderscheiden te kunnen worden van de "normale" nitraatuitscheiding.



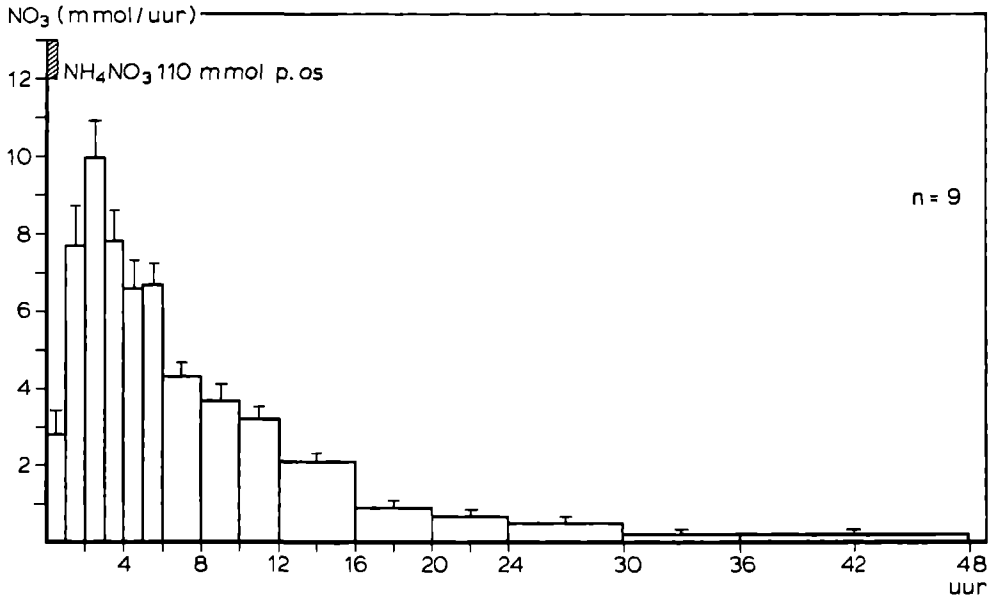
FIGUUR 2.4 Semilogaritmische weergave van de gemiddelde nitraatuitscheiding in urine (mmol/uur) gedurende 24 uur bij 21 normalen (groep A en B) na intraveneuze nitraatbelasting van 0-1 uur

In figuur 2.4 zijn de gegevens van groep A en B semilogaritmisch weergegeven. Na het bereiken van de piekconcentratie verliep de curve via een rechte lijn, de beide groepen waren niet van elkaar te onderscheiden.

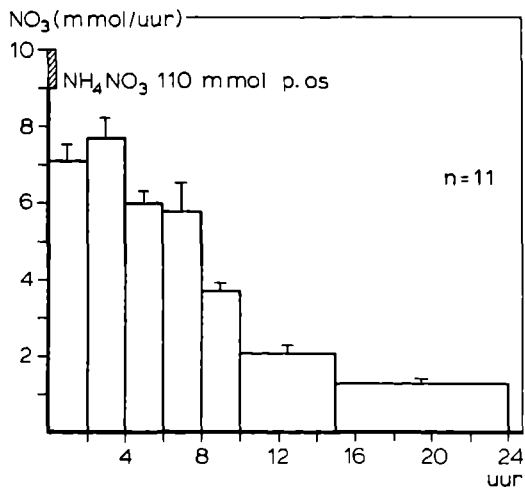
II. Orale nitraatbelasting

Omdat bij de ammoniumnitraatbelasting verschillende doseringen zijn gebruikt, zijn de uitkomsten, zoals weergegeven in tabel 2.3 en 2.4, omgerekend naar een gift van 110 mmol. Deze omrekening is geoorloofd, omdat er geen aanwijzingen waren voor een ander gedrag van het nitraat-ion bij een andere dosering, en vanwege de geringe spreiding in de gebruikte dosering (90-130 mmol). Hierdoor zijn de gegevens onderling vergelijkbaar en vergelijkbaar met de intraveneuze belasting. Na de orale belasting werd de maximale

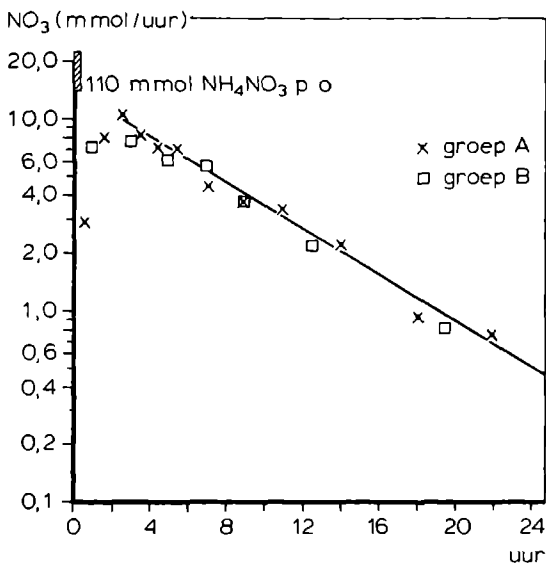
uitscheiding na 3 uur bereikt. Dit was iets later dan na de intraveneuze toediening en wordt verklaard door de tijd, die nodig is voor de darmpassage en absorptie van ammoniumnitraat. Daarna trad, evenals na de intraveneuze belasting een geleidelijke daling op (figuur 2.5 en 2.6).



FIGUUR 2.5 Gemiddelde nitraatuitscheiding in urine (mmol/uur \pm SEM) gedurende 48 uur bij 9 normalen na orale nitraatbelasting op t=0. De uitkomsten zijn omgerekend naar een gift van 110 mmol nitraat (groep A)



FIGUUR 2.6 Gemiddelde nitraatuitscheiding in urine (mmol/uur + SEM) gedurende 24 uur bij 11 normalen (groep B) na orale nitraatbelasting op t=0. De uitkomsten zijn omgerekend naar een gift van 110 mmol nitraat



FIGUUR 2.7 Semilogarithmische weergave van de gemiddelde nitraatuitscheiding in urine (mmol/uur) gedurende 24 uur bij 20 normalen na orale nitraatbelasting op t=0

In figuur 2.7 is de nitraatuitscheiding in urine na de orale nitraatbelasting van beide groepen (A en B) op een semilogarithmische schaal weergegeven. Deze curve was vergelijkbaar met die van de intraveneuze belastingen. De piek van de nitraathoeveelheden in urine was na de intraveneuze belasting nauwelijks hoger dan na de orale belasting (respectievelijk 11,2 mmol/uur en 10 mmol/uur).

Uit de nitraatuitscheiding in de verschillende urineporties zoals die vermeld zijn in tabel 2.3 en 2.4, kon de nitraatuitscheiding in 24 uren-urine worden berekend.

Na de orale nitraatbelasting bleek gemiddeld 72,4% (\pm 10,7 SD) van het ingenomen nitraat in urine te worden teruggevonden.

Na intraveneuze nitraatbelasting werd 76,6% (\pm 9,0 SD) teruggevonden. De uitscheiding van nitraat in urine na orale of intraveneuze belasting bleek niet significant te verschillen ($p > 0,05$, toets van Wilcoxon, 2-zijdig) (zie ook figuur 2.4 en 2.7). Dit betekent, dat de absorptie van nitraat na orale belasting volledig is.

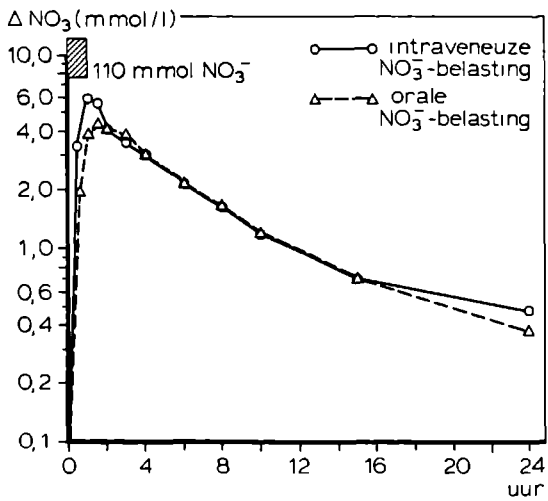
Bij de belastingen, die vermeld staan in tabel 2.4 (groep B) werd 12 maal een serummonster afgenomen voor bepaling van de nitraatconcentraties. Het eerste monster werd afgenomen voor de nitraatgift. Hierin werd een gemiddelde nitraatconcentratie van 0,9 mmol/l (\pm 0,43 SD) aangetroffen. Gezien de veel lagere uitkomsten in de literatuur, is hier mogelijk sprake van een vals hoge waarde. Wel bleek een toegevoegde hoeveelheid nitraat nauwkeurig te meten te zijn. Om die reden werd de toename van de nitraatconcentratie na de belasting berekend. Er bleek een grote overeenkomst tussen de proefpersonen onderling te bestaan. Alleen bij de waarden die na 24 uur werden verkregen, waren grote schommelingen aanwezig (0,41 \pm 0,35 mmol/l). Daarom werd deze laatste meting niet opgenomen bij de farmacokinetische analyse van de individuele curves. De berekende serumconcentraties zijn vermeld in tabel 2.5.

Van de proefpersonen 3 en 20 zijn geen serumconcentraties bepaald. Na de intraveneuze belasting werd de hoogste nitraatconcentratie in serum gevonden aan het eind van de infusieperiode (= na 1 uur) en deze bedroeg gemiddeld 5,89 mmol/l (\pm 0,31 SD). Daarna trad een geleidelijke daling op. De gemiddelde halfwaardetijd was 3-4 uur. De serumbevestigingen van de orale belasting zijn ook hier gecorrigeerd voor de ingenomen hoeveelheid, waarbij 110 mmol als fictieve dosis werd aangenomen. Na inname van ammoniumnitraat werd de piek in serum na circa 1½ uur bereikt. Tussen 1 en 2 uur na de gift was een plateau aanwezig. Dit plateau was lager dan de piek na de intraveneuze gift (gemiddeld 4,27 mmol/l \pm 0,72 SD). De afname van de serumconcentratie verliep na 2 uur identiek aan die bij de intraveneuze belasting. Bij semilogaritmische weergave van de gemiddelde nitraatconcentraties (figuur 2.8) bleek de curve een bifasisch verval te vertonen. Aan het eind van de intraveneuze belasting ($t = 1$ uur) trad aanvankelijk een snel verval op, gevolgd door een langzame fase die 2 uur na het begin van de belasting begon en volgens een rechte lijn verliep.

pat nr	NaNO ₃ dosis mmol												
		½ u	1 u	1½ u	2 u	3 u	4 u	6 u	8 u	10 u	15 u	24 u	
1	110	3,06	5,94	4,66	3,82	3,30	2,88	2,04	1,58	1,12	0,56	0,54	
2	110	2,46	5,60	4,98	4,48	3,72	3,28	2,36	1,96	1,52	0,80	0,64	
3	110	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v	
4	110	3,74	5,76	4,58	4,20	3,56	3,12	2,04	1,32	0,76	0,48	0,26	
5	110	2,92	5,60	4,48	3,78	3,00	2,48	1,40	0,76	0,44	0,02	0	
6	110	3,24	5,60	4,14	3,66	2,96	2,48	1,78	1,30	0,84	0,36	0,02	
7	110	3,20	6,10	5,10	4,10	3,88	3,18	2,44	2,00	1,52	0,88	0,50	
8	110	4,60	6,47	5,22	4,34	3,70	2,88	2,28	1,82	1,26	0,72	0,58	
9	110	3,92	6,20	5,20	4,70	4,00	4,00	3,16	2,60	2,36	1,72	1,40	
10	110	3,68	5,88	5,02	4,02	3,72	2,84	2,20	1,60	1,12	0,62	0,36	
11	110	3,62	6,18	4,92	4,20	3,86	3,08	2,28	1,56	1,46	0,80	0,52	
12	110	2,50	5,50	4,56	4,06	3,46	2,86	2,06	1,54	1,18	0,70	0,36	

NH ₄ NO ₃ dosis mmol													
13	120	2,38	4,28	4,48	4,00	4,48	3,34	2,34	1,78	1,30	0,74	0,40	
14	100	2,16	3,80	4,44	4,52	4,24	3,58	2,68	2,04	1,50	0,84	0,55	
15	130	0,62	1,64	4,12	4,26	3,82	3,14	2,34	1,68	1,22	1,04	0,42	
16	130	2,60	5,04	5,28	4,80	4,24	3,60	2,86	2,22	1,54	0,96	0,58	
17	105	1,96	4,24	5,18	4,84	4,00	3,28	2,28	1,56	1,16	0,58	0,26	
18	105	1,78	4,32	4,80	4,94	4,44	3,68	2,92	2,26	1,84	0,96	0,48	
19	110	3,08	4,52	4,58	4,40	3,96	3,52	2,62	1,80	1,36	0,56	0,18	
20	130	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v	
21	120	1,88	3,98	4,38	4,58	4,82	3,14	2,44	1,96	1,60	0,86	0,54	
22	125	1,12	3,30	3,24	2,84	2,26	1,84	1,14	0,60	0,36	0	<0	
23	90	2,02	2,98	3,28	3,32	3,04	2,60	1,70	1,36	0,40	0,10	n v	
24	100	1,56	4,00	3,70	3,36	3,30	2,70	1,92	1,68	1,32	0,82	n v	

TABEL 2.5 Toename van de nitraatconcentratie in serum (ΔNO_3 , mmol/l) na eenmalige intraveneuze en orale nitraatbelasting bij proefpersonen van groep B ($t_0=09.00$ uur)



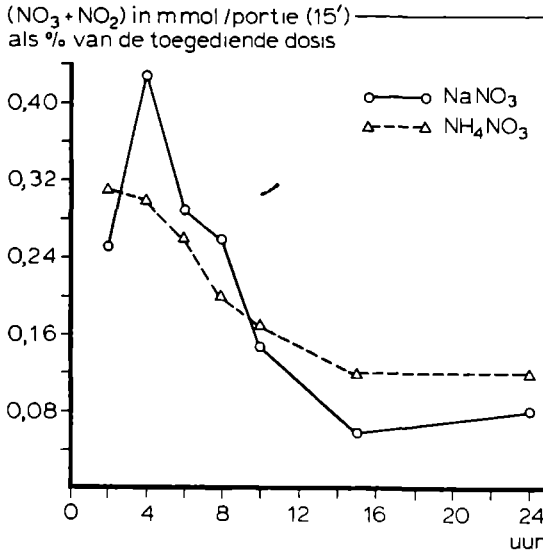
FIGUUR 2.8 Semilogarithmische weergave van de gemiddelde toename van de nitraatconcentratie in serum (ΔNO_3^- , mmol/l) na intraveneuze (0-1 uur) en orale (0 uur) nitraatbelasting. De uitkomsten van de orale belasting zijn omgerekend naar een gift van 110 mmol

Tenslotte werden bij de proefpersonen van groep B een aantal speekselmonsters verzameld. Hierin werden de nitraat- en nitriethoeveelheid en -concentratie bepaald. In hoofdstuk 3 wordt nader ingegaan op de betekenis van de nitriethoeveelheden in speeksel.

pat nr	NaNO ₃ dosis mmol	blanco	1 ⁴⁵ -2 ⁰⁰	3 ⁴⁵ -4 ⁰⁰	5 ⁴⁵ -6 ⁰⁰	7 ⁴⁵ -8 ⁰⁰	9 ⁴⁵ -10 ⁰⁰	14 ⁴⁵ -15 ⁰⁰	23 ⁴⁵ -24 ⁰⁰	berekende hoeveel ^h per 24h
1	110	0,03	0,69	0,93	0,67	0,60	0,43	0,07	0,09	32,88
2	110	0,03	0,20	0,20	0,21	0,07	0,07	0,04	0,09	9,33
3	110	0,03	0,11	0,19	0,15	0,42	0,04	0,03	0,04	9,22
4	110	0,03	0,37	0,65	0,48	0,48	0,35	0,08	0,11	23,94
5	110	0,06	0,51	0,57	0,57	0,61	0,41	0,08	0,11	28,33
6	110	0,03	0,08	0,32	0,22	0,30	0,17	0,07	0,09	13,48
7	110	0,03	0,15	1,67	0,14	0,08	0,10	0,07	0,07	21,09
8	110	0,03	0,03	0,10	0,09	0,05	0,09	0,12	0,10	8,75
9	110	0,03	0,39	0,43	0,43	0,37	0,11	0,03	0,22	19,22
10	110	0,07	0,14	0,07	0,06	0,07	0,07	0,04	0,07	6,39
11	110	0,03	0,42	0,41	0,54	0,27	0,09	0,08	0,05	16,28
12	110	0,03	0,14	0,18	0,21	0,16	0,11	0,08	0,09	11,10
	NH ₄ NO ₃ dosis mmol									
13	120	0,04	0,42	0,41	0,23	0,20	0,14	0,03	0,03	13,59
14	100	0,02	0,25	0,19	0,16	0,13	0,10	0,06	0,09	10,68
15	130	0,03	0,70	0,52	0,40	0,03	0,16	0,44	0,29	33,25
16	130	0,03	0,48	0,63	0,51	0,49	0,44	0,09	0,09	27,35
17	105	0,07	0,58	0,74	0,65	0,41	0,44	0,15	0,18	33,0
18	105	0,03	0,20	0,02	0,02	0,06	0,14	0,09	0,08	8,48
19	110	0,04	0,21	0,23	0,21	0,21	0,20	0,08	0,06	13,22
20	130	0,03	0,64	0,63	0,51	0,64	0,49	0,47	0,61	48,79
21	120	0,03	0,43	0,45	0,41	0,33	0,17	0,03	0,09	17,95
22	125	0,04	0,35	0,25	0,30	0,10	0,11	0,09	0,06	11,75
23	90	0,03	0,07	0,05	0,10	0,09	0,05	0,02	0,04	
24	100	0,04	0,11	0,09	0,13	0,11	0,05	n v	n v	n v

TABEL 2.6 Nitraat in speeksel (mmol/portie) voor en na eenmalige intraveneuze en orale nitraatbelasting op t=0 (t₀=09.00 uur)

In tabel 2.6 zijn de gegevens van de totale nitraathoeveelheden in de speekselmonsters genoteerd (mmol/portie). Er bleek een groot onderling verschil in de uitkomsten te bestaan. In het algemeen nam de nitraathoeveelheid toe na intraveneuze of orale belasting. De piek na intraveneuze belasting was ook hier hoger dan na de orale belasting. Deze piek kwam wat later, dan die in serum of urine. In figuur 2.9 is het gemiddelde uitscheidingspatroon weergegeven.



FIGUUR 2.9 Gemiddelde nitraatuitscheiding in speeksel (mmol/portie) bij 24 normalen na intraveneuze en orale nitraatbelasting

De totale uitscheiding in speeksel bleek eveneens sterk te variëren. In 24 uur konden hoeveelheden worden berekend van 6 tot 37,5% van de ingenomen dosis.

2.5 CONCLUSIES EN DISCUSSIE

Bij gezonde proefpersonen werd nagegaan hoeveel nitraat normaal in urine voorkomt. Een gemiddelde waarden van 3,8 mmol/24h werd gevonden zonder duidelijk dag-nachtritme. Deze nitraathoeveelheid is grotendeels afkomstig uit het voedsel en komt overeen met opgaven uit de literatuur.

In bloed van gezonde proefpersonen werd voorafgaande aan een nitraatbelasting circa 1 mmol/l nitraat gevonden. Dit blijkt veel hoger te zijn, dan wat de schaarse gegevens uit de literatuur hierover meedelen. Omdat niet zeker is, of bij onze waarnemingen alleen nitraat is gemeten, zijn zij niet in de verdere gegevens verwerkt. Bij de resultaten van de nitraatbelastingen zijn de uitkomsten steeds verminderd met de blanco waarde.

Na een eenmalige belasting met een grote hoeveelheid nitraat intraveneus of per os stijgt de nitraatconcentratie in bloed snel. Deze wordt gevolgd door een toename van de nitraatuitscheiding in urine en speeksel. Het maximum in bloed wordt na 1-2 uur bereikt, in urine en speeksel na 3-4 uur. Daarna treedt een daling in serumconcentraties op, die bij semilogarithmische verwerking tot $t=15h$ een bifasisch verval vertoont. De halfwaardetijd bedraagt 3-4 uur. De uitscheiding in urine verloopt bij semi-logarithmische verwerking na het bereiken van het maximum volgens een rechte lijn. Er is geen verschil tussen de orale of intraveneuze belasting, zodat hieruit kan worden geconcludeerd, dat de absorptie in de darm volledig is.

In 24 uren-urine blijkt zowel na intraveneuze als na orale belasting circa 75% van de toegediende hoeveelheid nitraat in urine te worden teruggevonden, dit is overeenkomstig de literatuurgegevens.

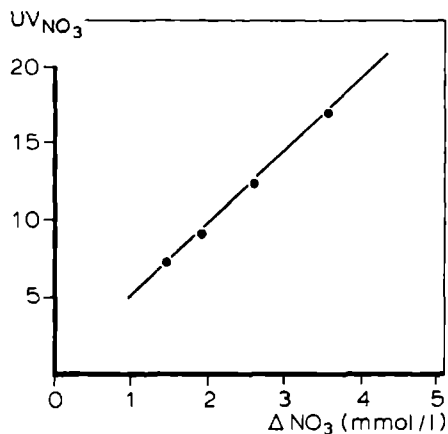
De gegevens van de serumbepalingen zijn vervolgens geanalyseerd met behulp van het computerprogramma Farmfit, waarbij gebruik is gemaakt van een open twee-compartmentenmodel (zie hoofdstuk 8). De uitkomsten van de serumbepalingen die 24 uur na de belasting werden verkregen zijn bij deze analyse niet meegenomen. De redenen hiervoor zijn de grote onderlinge spreiding, het geringe verschil met de gemeten nitraatconcentraties in de blanco monsters en de onzekerheid over extra nitraatopname (met het voedsel) kort voor de afname van dit monster. Bovendien zouden deze meetpunten bij de

kinetische analyse een onevenredig groot gewicht krijgen, waardoor de betrouwbaarheid van de berekende parameters sterk ongunstig beïnvloed zou worden. De meest betrouwbare farmacokinetische parameters zijn uiteraard die, welke verkregen zijn na intraveneuze toediening. Deze zijn samengevat in tabel 2.7.

pat nr	α (uur ⁻¹)	β (uur ⁻¹)	V_1 (liter)	V_{DSS} (liter)	Cl (ml/min)
1	2.32	0.144	18.0	22.5	54.9
2	1.16	0.128	16.6	21.1	46.5
3	n.v	n.v	n.v	n.v	n.v
4	3.40	0.161	13.2	19.7	54.1
5	3.48	0.267	13.8	18.4	84.1
6	2.21	0.182	13.4	21.6	69.7
7	1.56	0.118	13.9	21.0	43.2
8	1.96	0.136	12.3	19.5	46.2
9	1.73	0.074	13.6	21.8	27.4
10	2.36	0.147	13.5	20.3	51.4
11	1.52	0.120	13.5	21.3	44.9
12	1.00	0.126	16.9	22.1	48.8
gem			14.4	20.8	51.9
SD			1.8	1.2	14.7

TABEL 2.7 Farmacokinetische parameters verkregen na intraveneuze toediening van nitraat
 α = distributiefase
 β = eliminatiefase
 V_1 = verdelingsvolume van het centrale compartiment
 V_{DSS} = verdelingsvolume tijdens steady state
Cl = totale lichaamsklaring

Het gemiddelde verdelingsvolume van het centrale compartiment (V_1) na intraveneuze belasting is 14.4 ± 1.8 liter en komt overeen met de extracellulaire ruimte. De totale lichaamsklaring (Cl) bedraagt 51.9 ± 14.7 ml/min. Dit is wat hoger dan de gemiddelde renale klaring voor zover berekend over de β -fase. In figuur 2.10 is hiervan de gemiddelde renale uitscheidingsnelheid van het nitraat uitgezet tegen de gemiddelde serumconcentratie. De helling van de aldus ontstane rechte is de renale klaring, die berekend wordt op circa 40 ml/min.



FIGUUR 2.10 De relatie tussen de gemiddelde renale uitscheidings-snelheid van nitraat (UVNO_3) en de gemiddelde toename van de nitraatconcentratie in serum (ΔNO_3) na intraveneuze nitraatbelasting

Het verschil tussen de renale klaring en de totale lichaamsklaring kan betekenen dat er enige tubulaire secretie plaatsvindt, waardoor de renale klaring bij lage serumconcentratie hoger uit kan vallen dan het gemiddelde. Een andere mogelijke verklaring is uitscheiding van nitraat via een andere weg (faecaal of via zweetklieren). Ook een onzekerheid over de blanco waarde van het serumnitraat kan deze gegevens hebben beïnvloed. Het verdelingsvolume tijdens steady-state (V_{DSS}) is groter dan de extracellulaire ruimte maar kleiner dan de hoeveelheid totaal lichaamswater ($V_{\text{DSS}} = 20.8 \pm 1.2$ liter). Een deel van het nitraat bevindt zich dus intracellulair waarbij de concentratie intracellulair kleiner moet zijn dan de concentratie extracellulair. Het is denkbaar dat hierdoor toch een vertraging in de uitscheiding kan ontstaan waarmee het verschil tussen toegediende en uitgescheiden hoeveelheid (in 24 uur) kan worden verklaard. Immers, een kleine fractie van de toegediende dosis zou dan met een lagere snelheid geëlimineerd worden tijdens een trage eliminatiefase, die na eenmalige toediening niet

gedetecteerd kan worden omdat de serumconcentratie tijdens deze fase slechts weinig hoger is dan de blanco waarde. Het zal duidelijk zijn dat in een dergelijke situatie de cumulatieve uitscheiding pas na een veel langere tijd dan 24 uur volledig kan zijn. De onvolledige recovery van nitraat in 24 uurs-urine hoeft derhalve niet verklaard te worden door stapeling van nitraat in het lichaam. Een stapeling is ook overigens onwaarschijnlijk gezien de structuur van het nitraat dat niet in belangrijke mate aan plasma- of weefseleiwitten of andere macromoleculen gebonden wordt. Bovendien blijven bij onderhoudsbehandeling zelfs met hoge doseringen nitraat geen belangrijke afwijkingen in het mineralenspectrum te ontstaan, mits de nierfunctie goed is.

De gegevens, verkregen na een orale gift van nitraat, zijn vrijwel identiek aan die bij de intraveneuze toediening. Zo is na orale toediening $V_1 = 13.6 \pm 2.1$ liter, $V_{DSS} = 22.1 \pm 2.0$ liter en de totale lichaamsklaring is 53.9 ± 20.1 ml/min. Dit betekent dat de biologische beschikbaarheid van de orale gift praktisch 100% moet zijn. Een deel van het nitraat komt in speeksel terecht, waar een aanzienlijke stijging van de nitraatconcentratie optreedt, die overigens grote onderlinge verschillen vertoont. Dit nitraat in speeksel wordt niet aan het lichaam onttrokken maar wordt via de bucco-enterale kringloop opnieuw geabsorbeerd.

2.6 SAMENVATTING

Er wordt een overzicht gegeven van de literatuur met betrekking tot de nitraatstofwisseling.

Vervolgens worden de uitkomsten weergegeven van de nitraathoeveelheden bij normalen zonder en met nitraatbelasting intraveneus of per os.

Ten gevolge van opname met het voedsel is steeds enig nitraat in urine aanwezig. Na opname per os wordt het nitraat snel en volledig geabsorbeerd in de dunne darm, waarna uitscheiding in de urine plaatsvindt.

In de eerste 24 uur wordt circa 75% uitgescheiden. Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor verlies met de faeces. Bij farmacokinetische analyse van de gegevens wordt een renale klaring van 40 ml/min en een totale lichaamsklaring van 52 ml/min gevonden. Ten gevolge van een verdeling over de extra- en intracellulaire ruimte is een langzame eliminatiefase waarschijnlijk, zodat na enige tijd alle ingenomen nitraat is uitgescheiden.

BIJWERKINGEN VAN DE BEHANDELING MET AMMONIUMNITRAAT

3.1 INLEIDING

De bijwerkingen die verbonden zijn aan het gebruik van ammoniumnitraat zijn onder andere dosisafhankelijk. Omzettingsproducten van ammoniumnitraat, met name het nitriet-ion, kunnen bij voldoende vorming eveneens aanleiding tot bijwerkingen zijn. Nitraat of zijn producten kunnen interactie met andere stoffen aangaan, waardoor voor het lichaam mogelijk toxische stoffen ontstaan.

Daarnaast valt een onderscheid te maken in problemen, die acuut optreden en doorgaans irreversibel zijn, of de problemen, die pas na langdurig gebruik aan het licht komen en eventueel reversibel zijn.

De waargenomen bijwerkingen en de verschijnselen waar in de literatuur melding van wordt gemaakt, zullen achtereenvolgens worden besproken.

Tevens wordt hierbij nagegaan hoe vaak de bijwerkingen optraden bij de door ons behandelde patiënten (die in hoofdstuk 4 tot 6 besproken wor-

den) en bij de paragraaf met betrekking tot de vorming van nitriet en nitrosaminen bij niet bij de behandeling betrokken proefpersonen.

3.2 BIJWERKINGEN IN DE TRACTUS DIGESTIVUS

De klachten, die na innemen van ammoniumnitraat kunnen ontstaan, bestaan uit misselijkheid, braken, maagpijn en/of diarree. Uit de litteratuur is niets bekend over het voorkomen van lesies in het maagdarmkanaal, die het gevolg zijn van het gebruik van ammoniumnitraat.

3.2.1 Eigen waarnemingen

Bij ongeveer 40 patiënten was behandeling met ammoniumnitraat met de gebruikelijke concentratie van 45 gram/300 ml wegens bovenvermelde klachten niet mogelijk.

Van de 268 patiënten, die gedurende langere tijd ammoniumnitraat gebruikten, werd bij 199 patiënten (44,4%) een opmerking in de status gemaakt over klachten, die mogelijk verband hielden met het gebruik van dit middel. Meestal waren deze klachten van voorbijgaande aard. Bij 35 patiënten waren de klachten van dien aard, dat overwogen werd de behandeling te staken. Meestal kwamen deze klachten voor in het begin van de therapie. Bij 5 patiënten traden na 1 jaar behandeling alsnog maagklachten op. Bij 10 patiënten verdwenen de klachten, ondanks voortzetten van de therapie, bij 5 van hen na dosisvermindering. Vijfentwintig patiënten staakten de behandeling. Dertien patiënten hervatten de therapie na enige tijd. Bij 11 van hen traden niet opnieuw maagklachten op, 2 patiënten kregen wel opnieuw klachten.

3.2.2 Conclusies en therapie

Alle symptomen van misselijkheid, braken, maagklachten en diarree zijn reversibel en dosisafhankelijk. De behandeling is daarom eenvoudig en bestaat uit het verminderen van de dosering. Als de behandeling aanleiding geeft tot deze klachten, dan zijn zij bij de ochtenddosering vaak het sterkste aanwezig. Daarom kan ook het weglaten of verminderen van alleen de ochtenddosering verbetering brengen. Het innemen tijdens of vlak na een maaltijd doet de klachten eveneens afnemen. Soms moet de oplossing wat verder worden verdund om de klachten te bestrijden. Slechts bij een kleine groep patiënten zijn de maagklachten dermate hardnekkig, dat de behandeling

niet haalbaar is. Een grotere groep klaagt over de vieze smaak. Toevoegen van een smaakcorrigerend (drop, limonade) heeft soms een gunstig effect. Vanwege de betrekkelijk hoge dosering moet hierbij glycerizine-arme drop worden gebruikt. De eigen smaak van ammoniumnitraat is echter dermate overheersend, dat deze toevoeging meestal niet als een verbetering wordt beschouwd. Als de oplossing op koelkasttemperatuur is, wordt de smaak minder overheersend.

3.3 METABOLE ACIDOSE EN HYPOKALIEMIE

Als de nierfunctie voldoende is (E.C.C. > 80 ml/min), resulteert het dagelijks gebruik van 9 gram ammoniumnitraat niet of nauwelijks in een metabole acidose. Ook bij voldoende glomerulusfiltratie kan een stoornis in de tubulusfunctie toch aanleiding geven tot een metabole acidose. Als spontaan nog geen metabole acidose aanwezig is, kan het gebruik van ammoniumnitraat hierin resulteren. Bij het bestaan van een spontane metabole acidose (doorgaans bij een E.C.C. < 25 ml/min), is het gebruik van ammoniumnitraat gecontraïndiceerd.

Wij spreken van metabole acidose bij een base excess van minder dan -5 mmol/l of plasma bicarbonaat van minder dan 20 mmol/l.

3.3.1 Eigen waarnemingen

Tijdens de behandeling met ammoniumnitraat werd bij 55 patiënten één- of meermaal een metabole acidose vastgesteld. Van hen hadden 40 patiënten fosfaatbevattende nierstenen.

Bij 34 patiënten werden geen maatregelen genomen, omdat er een zeer geringe acidose bestond en in het algemeen werd bij een volgende controle geen acidose meer vastgesteld. Bij 18 patiënten werd de dosering van ammoniumnitraat verminderd, waarna de acidose verdween. Eén patiënt kreeg een thiazide diureticum voorgeschreven zonder dat de dosis ammoniumnitraat werd verminderd. Bij controle was geen acidose meer aanwezig. Twee patiënten moesten de behandeling stoppen vanwege een acidose bij een tevens verslechterende nierfunctie.

3.3.2 Conclusies en therapie

Bij 20,5% van de patiënten werd een verlaagd HCO_3^- -gehalte vastgesteld. Meestal waren de afwijkingen gering en verdwenen zonder behandeling. Bij een deel van de patiënten verdween de acidose na verminderen van de dosis. Een andere mogelijkheid tot het bestrijden van de acidose is het toevoegen van een thiazide diureticum aan de behandeling. Deze diuretica werken primair chloruretisch. Hierdoor resulteert het gebruik van deze diuretica gemakkelijk in een metabole acidose. Van deze indicatie wordt in de literatuur nauwelijks melding gemaakt. Als nadeel geldt, dat bij de gecombineerde behandeling een aanzienlijke K-depletie kan ontstaan.

3.3.3 Hypokaliemie

De grens, waaronder van hypokaliemie wordt gesproken is door ons arbitrair vastgesteld op 3,8 mmol/l. Tijdens behandeling met ammoniumnitraat is het voorkomen van hypokaliemie ongewoon. Bij de 198 patiënten waarbij tenminste eenmaal het kaliumgehalte werd gecontroleerd, werd bij slechts 6 patiënten een (lichte) hypokaliemie gevonden. Waarschijnlijk is er geen samenhang tussen de beide gegevens.

Negenenzestig patiënten kregen naast ammoniumnitraat tevens een thiazide diureticum voorgeschreven. Bij 33 patiënten (47,8%) werd in deze periode minstens één maal een hypokaliemie vastgesteld. In het algemeen was het niet noodzakelijk de behandeling om deze reden te wijzigen. Het kaliumgehalte daalde meestal niet tot waarden onder 3,0 mmol/l.

3.4 VORMING VAN NITRIET EN NITROSAMINEN

Uit nitraat kan onder bepaalde omstandigheden nitriet worden gevormd. Vervolgens kan het nitriet reageren met een amine, waarbij nitrosaminen ontstaan. Nitraat komt voor in voedingsmiddelen zoals selderij, spinazie, bieten, sla etc. (Wolff 1972, Jukes 1977). Stephany (1975) berekende de hoeveelheden nitraat, die in verschillende veel gebruikte groenten aanwezig zijn. Er bleek een grote variatie te bestaan, waarbij aanzienlijke concentraties kunnen voorkomen (tabel 3.1).

Hiervan zijn bij volwassenen nooit bijwerkingen gemeld. Daarnaast komt nitraat in kleine hoeveelheden voor in drinkwater (Wolff 1972).

geteste voedingsmiddelen	aantal waarnemingen	NO ₃ mmol/kg	
		gemiddelde	uiterste waarden
postelein	8	83,8	54,6 - 144,8
sla	22	39,2	0,8 - 64,8
spinazie	25	36,2	13,9 - 77,5
andijvie	17	28,1	0,8 - 50,8
prei	8	21,5	5,2 - 72,3
bloemkool	8	3,1	0,6 - 6,7
aardappelen	24	2,5	0,3 - 5,4
babyvoeding			
Nederland	40	5,7	0,1 - 15,7
België	24	1,2	0 - 0,3
Duitsland	30	2,8	0,2 - 19,2

TABEL 3.1 Nitraatgehalten in consumptie-artikelen (met toestemming ontleend aan: RW Stephany, PL Schuller, Berichten uit het R.I.V. en "Liber Amicorum" biz 184-190 (1975))

In vlees en vis kan eveneens nitraat (en nitriet) voorkomen. Hier is het echter toegevoegd als conserveringsmiddel om infectie door *Clostridium botulinum* te voorkomen. Bovendien zorgt het nitraat door zijn binding aan het myoglobine-molecuul voor de (mooie) rode kleur van het vlees (Binkerd 1975, van Roon 1980).

Als medicament kan ook nitraat worden ingenomen en wel in de vorm van ammoniumnitraat. Hoewel nitrobaat vaak als organisch nitraat wordt aangeduid, is het werkzame bestanddeel niet het nitraat, maar het nitriet. Hoewel Tannenbaum (1978, 1979, 1980) beweert, dat in het menselijk lichaam nieuwvorming van nitraat (en nitriet) uit onder andere NH₃ onder invloed van darmbacteriën mogelijk is, zijn er in de litteratuur meer aanwijzingen voor het tegenovergestelde (onder andere Greene 1953, Witter 1979, Parks 1981). Het lijkt daarom onwaarschijnlijk, dat er in het lichaam

synthese van nitraat (en nitriet) plaatsvindt. De bron is dan dus uitsluitend exogeen.

Na inname wordt het nitraat snel en volledig geabsorbeerd in het proximale deel van de dunne darm. Uitscheiding vindt grotendeels plaats met de urine. Een meer uitvoerige beschrijving hiervan is gegeven in hoofdstuk 2. Het nitraat kan onder andere door bacteriën worden omgezet in nitriet. Voorwaarden daarvoor zijn een bacteriesoort, die nitraatreductase bezit (*E. coli*, mondbacteriën) en een neutraal tot zwak zuur milieu (Sander 1969). Het nitraat treedt in dit geval op als O_2 -bron voor de bacterie (Nason 1962). Als remmer van nitraatreductase treedt onder andere het NH_3 op (Solomonson 1977). Ook sommige planten zijn in staat om nitraat om te zetten in nitriet, zoals tabaksbladeren en sojabonen (Omura 1959). Het menselijk lichaam bezit geen mogelijkheden om nitraat om te zetten in nitriet. Belangrijke plaatsen waar in vivo de omzetting van nitraat in nitriet (door bacteriën) kan plaatsvinden zijn de mond, de maag (anaciditeit), de urine en mogelijk ook het colon.

De mond

Nitraat wordt door de speekselklieren uitgescheiden. In de mond wordt het nitraat gedeeltelijk omgezet in nitriet onder invloed van de mondflora. De mate van omzetten is individueel verschillend (Tannenbaum 1974, 1976, Stephany 1975, Spiegelhalder 1976).

De maag

Uit het onderzoek van onder andere Ruddell (1976) is gebleken, dat de hoeveelheid nitriet in nuchtere maaginhoud omgekeerd evenredig is met de $[H^+]$. In de maag, die geen zuur (meer) vormt, kunnen bacteriën langer overleven. Sander en Seif (1969) toonden aan, dat de pH van het medium hierbij van groot belang is. Na toediening van nitraat werd in de alkalische maag wel, en in de zure maag geen nitriet gevormd.

Het colon

Het colon herbergt een groot aantal bacteriën, waaronder soorten, die nitraatreductase vormen. Op theoretische gronden is het mogelijk, dat hier nitrietvorming optreedt uit nitraat. De hoeveelheid nitraat, die in het colon voorkomt is echter gering, gezien de geringe hoeveelheid die van een ingenomen dosis in ileostomievloeistof (2%) en in faeces (1%) wordt teruggevon-

den (Bartholomew 1980).

De urine

Na inname en absorptie wordt nitraat grotendeels uitgescheiden in de urine. Onder normale omstandigheden komt hierin geen nitriet voor. Als er een urineweginfectie bestaat, kan het aanwezige nitraat worden omgezet in nitriet (*E. coli*) (Radomski 1978b).

In de normale voeding komt naast nitraat ook nitriet voor. Aangetoond is, dat bij bewaren van gekookte nitraatrijke groenten nitrietvorming kan optreden ten gevolge van bacteriële omzetting (onder andere Smeenk 1968). Nitriet wordt ook gebruikt als conserveringsmiddel van vlees en vis. Tijdens het koken van vis kan het daarin aanwezige nitraat worden omgezet in nitriet (Binkerd 1975).

Nitriet komt als zodanig niet in geneesmiddelen voor. Wel wordt het vrijgemaakt uit nitroglycerine en is hiervan het werkzame bestanddeel. Hierdoor wordt een vaatverwijding teweeggebracht. Het middel vindt vooral toepassing in de cardiologie. Naast vaatverwijding kan tevens een rode ge-laatstkleur optreden. Een aantal patiënten klaagt over hoofdpijn ten gevolge van het gebruik van nitroglycerinepreparaten. In zeldzame gevallen treedt collaps op (Goodman and Gilman 1940, blz 548 e.v., Abrams 1980, Opie 1980).

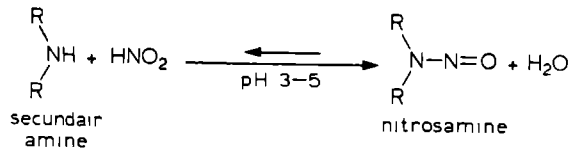
Alleen als ammoniumnitraat verontreinigd is met nitriet, kunnen grote hoeveelheden nitriet worden ingenomen. Op de eventuele vorming van nitriet in een ammoniumnitraatoplossing wordt nader ingegaan onder 3.4.2.5.

Er zijn 2 redenen waarom de aandacht op het nitrietion is gevallen:

De eerste betreft de mogelijkheid van nitrosaminevorming, die kan optreden bij gelijktijdige aanwezigheid van nitriet en een amine. Bij proefdieren zijn tumoren opgewekt met behulp van verschillende nitrosaminen. In hoeverre de aanwezigheid van nitriet een directe relatie heeft met de nitrosaminevorming zal onder 3.4.4 nader worden toegelicht.

Naast de nitrosaminevorming is de vorming van methemoglobine van belang. Deze afwijking wordt door het nitrietion veroorzaakt en zal onder 3.5 worden behandeld.

Nitrosaminevorming vindt plaats tijdens de reactie van nitriet met een amine. Aanvankelijk werd verondersteld, dat alleen secundaire aminen bij de reactie betrokken waren. Later bleek, dat er eveneens met tertiaire aminen en quarternaire ammoniumverbindingen nitrosaminevorming optrad (Wolff 1972, Schuller 1972, Lijinsky (1972b)). Voor een optimale reactiesnelheid is een pH van 3-5 vereist, terwijl nitrietvorming uit nitraat juist optimaal verloopt bij een pH van 5-7 (Low 1974). In zuur milieu is nitriet instabiel en kunnen er nitreuze dampen ontstaan (mengsel van NO en NO₂). Op de volgende wijze kan de reactie van nitriet met een secundair amine worden weergegeven:



Aminen worden aangetroffen in sommige levensmiddelen (Stephany 1979). Ook bevatten meerdere geneesmiddelen een aminogroep. In dit verband kunnen de volgende middelen worden genoemd: tetracyclines, piperazine, pyrazolonderivaten en de ureaseremmer acetohydroxaminezuur (Lijinsky 1972a, Mirvish 1975, Röper 1978). Bij gelijktijdig voorkomen van nitriet en een amine in de voeding en/of in het lichaam kan nitrosaminevorming worden verwacht. Van oudsher vindt de conservering van vlees en vis, waarin aminen aanwezig zijn, plaats met nitraat- of nitrietzouten. Tijdens de bereiding van het voedsel kan nitrosaminevorming optreden (Binkerd 1975).

Fine (1977) kon in bloed nitrosaminen aantonen na de gelijktijdige consumptie van bacon en spinazie.

In de maag is nitrosaminevorming wel beschreven, maar de resultaten zijn tegenstrijdig (Scheunig 1978, Fraser 1980). De pH van de maaginhoud en de aanwezigheid van bacteriën spelen hierbij een belangrijke rol (Mirvish 1975, Ruddell 1976, Reeds 1981a en b).

In urine zijn nitrosaminen aangetroffen tijdens een bacteriurie. Uitscheiding van aminen met de urine gaf zowel een toe- als afname van de nitrosaminevorming te zien (Radomski 1978b).

Tenslotte blijken nitrosaminen voor te komen in onze omgeving, en in genotmiddelen. Hier moeten met name sommige biersoorten en tabak worden genoemd (Wolff 1972, Stephany 1979). In het chemisch laboratorium en de industrie, vooral de rubberverwerkende afdelingen zijn nitrosaminen aangetoond. Rounbehler (1980) vond vluchtige nitrosaminen in het interieur van nieuwe auto's.

De reden, waarom zoveel aandacht wordt geschonken aan de nitrosaminen, is het feit dat bij proefdieren tumoren kunnen worden opgewekt. Vooral de laagmoleculaire en vluchtige nitrosaminen blijken sterk carcinogeen te zijn. Het dimethylnitrosamine (NDMA) en diethylnitrosamine (NDEA) zijn in dit verband het meest uitvoerig onderzocht (Magee 1967). Na toedienen van een eenmalige hoge dosis (25 mg/kg lichaamsgewicht) van het NDMA aan onder andere de rat, ontstaat een levercelnecrose. Als het dier hieraan niet overlijdt, vindt regeneratie van leverweefsel plaats met cirrhosevorming. Na toedienen van een lagere dosis NDEA aan de rat (0,3-19,2 mg/kg per dag) eenmalig of over een langere periode verdeeld, treden levertumoren op. Bij een totale dosis van 203 mg blijken alle dieren na 40 weken te zijn overleden ten gevolge van de tumorgroei. Microscopisch is dit een heterogene groep, onder andere bestaande uit cholangiocarcinomen, adenomen en hepatomen. De minimale carcinogene dosis per dag bedraagt 0,1 mg/kg lichaamsgewicht (voor de rat). Er komen ook tumoren in andere organen dan de lever voor. Zij zijn beschreven in onder andere de oesophagus, de nier en de long. Er is verondersteld, dat de symmetrische nitrosaminen vooral de levertumoren veroorzaken en de asymmetrische nitrosaminen vooral de oesophagustumoren (Schuller 1972, Mirvish 1975, Lijjinsky 1978a/b, Schmähl 1979). De tijd die verstrijkt tussen de eerste toediening van het nitrosamine en het manifest worden van de tumor is afhankelijk van de duur en de hoogte van de dosering. Naarmate de totale (in meer giften toegediende) dosis toeneemt, zal de tijd waarna de tumor manifest wordt, korter zijn. Bij een dosis van 2,4 mg/kg per dag (totale dosis 460 mg) duurt het 6 maanden voor er een tumor is ontstaan (onderzoek bij de rat). Bij lage dosis neemt deze inductietijd toe en eist daarom soms een levenslange follow-up om het ontstaan van de tumor te kunnen waarnemen (Schmähl 1979). Uit meerdere onderzoeken is bekend, dat de tumoren niet door het nitrosamine zelf worden veroorzaakt, maar pas nadat hieruit in de lever door

vorming van carboniumionen een alkylerende stof is ontstaan. Om die reden treden er ten gevolge van de toediening van nitrosaminen geen tumoren op op de plaats van toediening (Schuller 1972, Low 1974, Pound 1978, Stewart 1979). De carboniumionen gaan een reactie aan met de nucleinezuren (DNA, RNA) waardoor het genetische materiaal verandert. De mutaties, die dan plaatsvinden uit zich onder andere in tumorgroei. Ook is het mogelijk dat pas na herhaalde mutaties (bijvoorbeeld ten gevolge van langdurige toediening van een kleine hoeveelheid) de vorming van tumoren mogelijk wordt. Dat vele nitrosaminen juist tumoren in de lever veroorzaken is hiermee gedeels verklaard. Hoe de tumorvorming in de andere organen plaatsvindt, in relatie tot nitrosaminevorming, is niet steeds duidelijk.

De farmacokinetiek van de nitrosaminen is onder andere met behulp van ^{14}C -nitrosaminen onderzocht bij de rat (Phillips 1975a en b). Uit deze waarnemingen bleek, dat de stof na het toedienen snel over het lichaamswater wordt verdeeld. Afbraak vindt vooral plaats in de lever. Uiteindelijk wordt $\pm 80\%$ van het ^{14}C als CO_2 teruggevonden in de uitademingslucht. Kleine hoeveelheden ^{14}C zijn aanwezig in bloed en urine (als nitrosamine of als metabooliet).

Gezien de carcinogene eigenschappen van de verschillende nitrosaminen maar vooral van NDMA en NDEA bij proefdieren, is een verband gezocht tussen blootstelling van de mens aan nitrosaminen en het voorkomen van maligne tumoren. Het meeste onderzoek is hierbij gericht op de vorming van nitrosaminen in onder andere voedsel en medicamenten.

Nitrosaminevorming in het lichaam is vooral beschreven in de maag en in de urinewegen (Sander 1969, Ruddell 1976). Correa (1975) en Zaldivar (1978) brengen nitrosaminevorming in de maag ten gevolge van een hoge nitraatinname in verband met een hogere incidentie van het maagcarcinoom. Hun argumenten zijn niet erg overtuigend. Bovendien wordt voorbijgegaan aan het feit, dat nitrosaminen op zichzelf niet carcinogeen zijn. Pas het carboniumion van de nitrosaminen heeft carcinogene eigenschappen. De hypothese, dat nitraattoediening aanleiding geeft tot klinisch belangrijke nitrosaminevorming, moet daarom voorbarig worden genoemd (Sen 1978, Lancet, Editorial 1977, Fraser 1980, Ruddell 1980).

Tijdens een urineweginfectie blijken volgens de literatuur meer nitriet en nitrosaminen voor te komen, dan in steriele urine. Een verband met het blaascarcinoom is niet duidelijk (Radomski 1978b). Tijdens behandeling met tetracycline (een amine) verminderde de hoeveelheid nitrosamine in plaats

van de verwachte vermeerdering. Als mogelijkheid om de nitrosaminevorming uit nitriet te voorkomen, wordt gelijktijdig gebruik van Vit C aanbevolen (Fox 1981). In het kader van het nitrosamineprobleem is hier in de literatuur wel aandacht aan besteed (Mirvish 1975, Jukes 1977).

Tenslotte blijken alkylerende stoffen (de carboniumionen van de nitrosaminen) onwerkzaam te kunnen worden gemaakt door een reactie met glutathion. De hierbij gevormde glutathionderivaten worden als mercaptuurzuurderivaten onder andere met de urine uitgescheiden. Bepaling van deze mercaptuurzuurderivaten is een maat voor de aanwezigheid van alkylerende stoffen in het lichaam (Seutter-Berlage 1977). Bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat werden lage waarden waargenomen, die vergelijkbaar waren met uitkomsten bij normalen.

In het kader van de behandeling met ammoniumnitraat gingen wij de eventuele nitrietvorming in vivo en in vitro na en de mogelijke vorming van nitrosaminen en methemoglobine.

3.4.1 Patiënten en methoden

1. Nitriet en nitrosaminen in urine tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat

Van patiënten, die een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat kregen, werd tijdens het bezoek aan de polikliniek een urineportie afgenomen en zo snel mogelijk ingevroren bij -20°C . Op dezelfde dag werd een urinekweek verricht. Van de patiënt werd genoteerd, hoe hoog de dagdosering van ammoniumnitraat was. In de urine werden nitraat, nitriet en nitrosaminen bepaald.

2. Nitriet en nitrosaminen in urine, speeksel en bloed vóór en na eenmalige toediening van nitraat intraveneus

Aan 12 proefpersonen met een ongestoorde nierfunctie werd eenmalig NaNO_3 toegediend. Alle proefpersonen kregen een gelijke hoeveelheid van 110 mmol/l in 750 ml als isotone oplossing. Het infuus liep in 1 uur in. Urine-, speeksel- en bloedmonsters werden verzameld voorafgaande en gedurende 24 uur na de gift van het nitraat. De urine werd in porties verzameld. De speekselmonsters werden steeds gedurende 15 minuten verzameld.

Het volume werd na meting bij alle porties aangevuld tot 50 ml met aqua dest. In de urine- en speekselporties werden bepalingen verricht voor nitraat, nitriet en nitrosaminen. Het deel dat voor de nitrosaminebepalingen werd gebruikt, werd na afname direct in een luchtdicht gesloten flacon bij -20°C ingevroren. In de serummonsters werden uitsluitend nitraat- en nitrietbepalingen verricht. In hoofdstuk 2 staan de verzamelperiodes vermeld (tabel 2.1, groep B).

3. Nitriet en nitrosaminen in urine, speeksel en bloed vóór en na eenmalige toediening van nitraat per os

Eveneens 12 gezonde proefpersonen kregen ammoniumnitraat per os. De dosis werd berekend aan de hand van het lichaamsgewicht (0,15 gram per kg lichaamsgewicht met een maximum van 10,5 gram). Urine-, speeksel- en serummonsters werden op dezelfde wijze verzameld als bij het vorige experiment.

De proefpersonen waren (bij de experimenten 2 en 3) niet nuchter aan het begin van het onderzoek. Er waren geen dieetrestricties, behalve het verzoek om geen bier te drinken op de avond voorafgaande aan het onderzoek en tijdens het onderzoek, vanwege het voorkomen van nitrosaminen in bier. Alle proefpersonen hadden een normale nierfunctie en een normaal mineralenspectrum. Voor zover deze werd verricht, was de urinekweek negatief. Er waren geen klachten van een urineweginfectie.

4. Nitrietvorming in ammoniumnitraatoplossing

Een ammoniumnitraatoplossing, zoals die door ons aan patiënten wordt voorgeschreven, werd beënt met verschillende soorten bacteriën. De nitrietvorming na verschillende wijzen van bebroeden werd nagegaan.

5. Nitrosaminen in urine bij patiënten met een chronische urineweginfectie, die worden behandeld met verschillende combinaties van ammoniumnitraat, acetohydroxaminezuur en hexaminemandelaat

Bij patiënten met een chronische urineweginfectie, veroorzaakt door *Proteus*, werd na een paar dagen zonder therapie, een behandeling gestart met de ureaseremmer acetohydroxaminezuur. Na 4-5 dagen werd hieraan ammoniumnitraat toegevoegd en na nog eens 5 dagen Vit C. Een paar patiënten werden gedurende korte tijd behandeld met de combinatie van acetohydroxaminezuur, ammoniumnitraat en hexaminemandelaat.

Bij alle patiënten werd dagelijks de urine verzameld (24 uurs urine) voor de bepaling van onder andere nitraat en nitriet. Op een vast tijdstip 's morgens werd dagelijks en gedurende de gehele periode een vers urine-monster opgevangen en direct ingevroren bij -20°C . In deze monsters werden nitrosaminebepalingen gedaan. Dagelijks werd een urinekweek verricht.

6. Nitrosaminen in urine bij patiënten met een bewezen maagcarcinoom

Van een paar in het ziekenhuis verblijvende patiënten, die een bewezen maagcarcinoom hadden, en waarvan sommigen cytostatisch werden behandeld, werd op een willekeurig tijdstip een urinemonster verzameld en ingevroren voor nitrosaminebepalingen.

3.4.2 Resultaten met betrekking tot nitrietvorming

Bij de verschillende experimenten werd urine (en speeksel) verzameld voor de toediening van nitraat. Deze blanco metingen van de verschillende experimenten zijn onderling gelijkwaardig en kunnen dus als één groep worden beschouwd. Bovendien werd van een aantal vrijwilligers een willekeurige urineportie verzameld, waarin de concentratie aan nitraat, nitriet en nitrosaminen werden bepaald. Zij namen niet deel van één van de genoemde experimenten. In totaal werden 38 urineporties van verschillende patiënten verzameld waarin bovengenoemde bepalingen werden verricht. Geen van hen had aanwijzingen voor het bestaan van een urineweginfectie. Tabel 3.2 bevat de gegevens van de NDMA-, nitraat- en nitrietconcentratie en van de urinekweek. De gemiddelde nitraatconcentratie was $4,9 \text{ mmol/l} + 2,0 \text{ (SD)}$, variërend van 0,3 tot 10,5 mmol/l.

Slechts in 5 van de 38 urines werd een aantoonbare (kleine) hoeveelheid nitriet gevonden. In de andere 33 urineporties werd geen nitriet aangetroffen.

Om na te gaan of een urineweginfectie invloed heeft op de nitrietconcentratie, werden bij 3 patiënten in 7 verschillende urineporties bepalingen verricht voor nitraat en nitriet. In geen van de 7 urinemonsters werd nitriet aangetroffen. De nitraatconcentraties waren vergelijkbaar met die van de bovenvermelde proefpersonen.

volg nr	NDMA µg/kg	NO ₃ mmol/l	NO ₂ mmol/l	urinekeek
1	0,3	3,2	-	n.v.
2	0,2	2,7	-	n.v.
3	0,2	5,3	-	n.v.
4	< 0,1	3,0	-	n.v.
5	< 0,1	10,5	-	n.v.
6	< 0,1	6,5	-	n.v.
7	< 0,1	2,4	-	n.v.
8	< 0,1	2,0	-	n.v.
9	< 0,1	3,3	-	n.v.
10	< 0,1	4,0	-	n.v.
11	0,1	4,3	-	n.v.
12	0,1	5,4	-	n.v.
13	0,2	3,9	-	-
14	0,2	4,6	-	-
15	< 0,1	3,8	-	-
16	< 0,1	5,4	0,14	n.v.
17	< 0,1	6,8	0,25	n.v.
18	0,3	3,5	0,12	n.v.
19	< 0,1	4,4	0,11	n.v.
20	< 0,1	0,3	-	n.v.
21	0,1	3,8	-	n.v.
22	< 0,1	4,6	-	-
23	< 0,1	2,4	-	n.v.
24	< 0,1	5,7	-	-
25	< 0,1	8,0	-	-
26	< 0,1	6,8	-	-
27	< 0,1	9,3	-	n.v.
28	< 0,1	6,0	-	n.v.
29	< 0,1	5,7	-	-
30	< 0,1	4,6	-	-
31	< 0,1	6,0	-	-
32	< 0,1	7,2	-	-
33	< 0,1	4,0	0,49	-
34	< 0,1	5,1	-	-
35	< 0,1	5,3	-	-
36	0,1	6,2	-	-
37	< 0,1	5,4	-	-
38	0,1	4,4	-	-

- . niet aantoonbaar

TABEL 3.2 NDMA-gehalten, nitraat- en nitrietconcentraties in urine bij normalen zonder medicatie

volg nr	pat nr	dagdos ^{is} NH ₄ NO ₃ mmol	NDMA µg/kg	NO ₃ mmol/l	NO ₂ mmol/l	urine- kweek	volg nr	pat nr	dagdos ^{is} NH ₄ NO ₃ mmol	NDMA µg/kg	NO ₃ mmol/l	NO ₂ mmol/l	urine- kweek
1	1	110	< 0,1	16,0	n.v.	-	32	15	90	41 ⁺	9,2	n.v.	-
2	2	"	< 0,1	53,3	n.v.	+	33	"	75	< 0,1	n.v.	n.v.	-
3	3	"	13	33,3	0,17	-	34	16	90	< 0,1	8,3	n.v.	+
4	4	"	0,1	43,5	n.v.	-	35	17	"	< 0,1	12,8	n.v.	-
5	5	"	< 0,1	8,0	0,10	-	36	18	"	< 0,1	8,3	n.v.	-
6	6	"	1,2	35,4	0,13	-	37	19	"	< 0,1	2,2	n.v.	+
7	7	"	0,3	15,4	-	+	38	20	"	< 0,1	32,0	n.v.	-
8	"	"	5,6	92,1	-	-	39	21	"	< 0,1	3,9	n.v.	-
9	"	"	1,0	103,0	-	-	40	22	"	< 0,1	2,5	n.v.	-
10	"	"	0,4	n.v.	n.v.	+	41	23	"	< 0,1	42,6	n.v.	-
11	"	"	0,5	24,1	-	+	42	24	"	< 0,1	52,9	n.v.	-
12	"	"	0,4	81,6	-	+	43	25	"	< 0,1	33,9	0,14	-
13	"	"	0,6	23,3	-	+	44	26	"	0,2	n.v.	n.v.	-
14	"	"	0,6	26,7	-	+	45	27	90	0,3	n.v.	n.v.	-
15	8	"	< 0,1	n.v.	n.v.	-	46	28	55	< 0,1	62,2	n.v.	-
16	"	"	< 0,1	n.v.	n.v.	-	47	29	"	< 0,1	42,2	n.v.	-
17	"	"	0,3	n.v.	n.v.	-	48	30	"	< 0,1	8,0	n.v.	-
18	"	"	< 0,1	n.v.	n.v.	-	49	31	"	< 0,1	13,1	n.v.	-
19	"	"	0,1	n.v.	n.v.	-	50	32	"	0,1	21,3	-	-
20	"	"	0,2	n.v.	n.v.	-	51	33	"	0,1	9,3	-	-
21	9	"	< 0,1	52,9	n.v.	+	52	34	"	< 0,1	4,9	-	-
22	"	"	< 0,1	52,7	n.v.	+	53	35	"	0,1	23,2	0,11	-
23	"	"	< 0,1	52,2	n.v.	+	54	36	55	< 0,1	3,5	0,14	+
24	"	"	< 0,1	43,5	n.v.	+	55	37	37	0,1	n.v.	n.v.	-
25	"	"	< 0,1	38,8	n.v.	+	56	38	"	< 0,1	22,5	n.v.	+
26	9	"	< 0,1	36,4	n.v.	+	57	39	"	< 0,1	9,6	n.v.	-
27	10	110	< 0,1	3,2	n.v.	+	58	40	"	< 0,1	8,9	0,12	-
28	11	90	< 0,1	12,3	n.v.	-	59	41	"	< 0,1	n.v.	n.v.	-
29	12	"	< 0,1	67,7	n.v.	-	60	42	"	0,6	n.v.	n.v.	-
30	13	"	< 0,1	46,0	n.v.	-	61	43	onbekend	0,4	n.v.	n.v.	-
31	14	"	< 0,1	15,6	n.v.	-							

- : niet aantoonbaar of negatief

+ Van de andere nitrosamines werd bij geen van de patiënten iets aangetroffen, behalve bij die met + aangeduid.

pat nr 15: NPIP: 1,0 µg/kg
NPYR: 0,8 µg/kg
NMOR: 0,2 µg/kg

pat nr 41: NPIP: 1,0 µg/kg (?)

TABEL 3.3 NDMA-gehalten, nitraat- en nitrietconcentraties in urine bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat

3.4.2.1 Nitriet in urine tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat
In tabel 3.3 zijn de gegevens weergegeven van de patiënten waarvan de urine is opgevangen voor nitraat, nitriet en/of nitrosaminebepalingen. De 61 waarnemingen zijn gedaan bij 43 patiënten (kolom 1 en 2). Vervolgens is de dagdosis van het ammoniumnitraat, uitgedrukt in mmol, vermeld (kolom 3). De verschillende nitrosamineconcentraties staan in kolom 4 en komen aan de orde onder het hoofdstuk over de nitrosaminevorming. Kolom 5 en 6 geven de nitraat- en nitrietconcentraties aan (mmol/l) en in kolom 7 zijn de gegevens van de urinekweek vermeld.

De gemiddelde nitrietconcentratie bedroeg $0,05 \text{ mmol/l} \pm 0,07 \text{ (SD)}$. Van de 17 waarnemingen bleek de uitkomst 10 maal negatief te zijn. De nitraatconcentraties varieerden, onder andere afhankelijk van de ingenomen dosis, van 2,2 tot 103 mmol/l. Er was geen correlatie tussen de hoogte van de nitraatconcentratie en de aanwezigheid van nitriet in dezelfde portie urine, evenmin tussen de ingenomen hoeveelheid ammoniumnitraat en de nitrietconcentratie in urine. Van de 7 positieve nitrietuitkomsten bleek de urinekweek 6 maal negatief, zodat een verband hiermee evenmin bestond. In de urines, waarvan de kweek positief was (6 maal), werd slechts 1 maal een positieve nitrietuitslag ($0,14 \text{ mmol/l}$) gevonden. Bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat kwam wel vaker nitriet in urine voor dan bij normalen. Dit verschil was significant ($p=0,005$, chi-kwadraat toets).

3.4.2.2 Nitriet in urine na nitraatbelasting

Twaalf proefpersonen kregen 110 mmol NaNO_3 intraveneus. Bij 6 van de 12 proefpersonen werd geen enkele maal nitriet in de urine aangetroffen. De nitraatconcentraties varieerden sterk en konden zeer hoog zijn. Bij de andere 6 proefpersonen werd 15 maal nitriet in de urine gevonden. In totaal werden 84 metingen verricht. Een correlatie tussen de nitraat- en nitrietconcentratie werd niet vastgesteld. De gegevens staan vermeld in tabel 3.4.

Twaalf andere proefpersonen kregen ammoniumnitraat per os in een dosis variërend van 90 tot 130 mmol. Gemiddeld was dit $114,2 \text{ mmol} \pm 14,3 \text{ (SD)}$. Bij 4 van de 12 proefpersonen werd in slechts 9 urineporties nitriet aangetroffen. Er werden in totaal 83 monsters getest. Een correlatie tussen de nitraat- en nitrietconcentratie in hetzelfde monster, werd ook hier niet aangetoond. De gegevens staan in tabel 3.5.

pat nr	blanco			0-2h			2-4h			4-6h			6-8h			8-10h			10-15h			15-24h			urineke- week
	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	
1	<0,1	4,6	-	<0,1	45,0	-	<0,1	39,2	-	<0,1	58,0	-	0,1	53,4	-	<0,1	51,0	-	<0,1	42,3	-	<0,1	31,1	-	+
2	<0,1	6,0	-	<0,1	159,2	-	<0,1	38,5	-	<0,1	57,4	0,40	<0,1	80,2	0,04	0,1	50,4	-	0,2	36,0	-	0,3	21,6	-	n.v
3	0,1	7,2	-	<0,1	85,8	0,29	<0,1	88,4	-	<0,1	73,6	0,16	0,3	62,8	1,62	<0,1	50,8	0,21	<0,1	39,2	-	<0,1	10,8	-	-
4	<0,1	4,0	0,49	<0,1	60,4	0,04	<0,1	66,4	-	<0,1	97,8	-	<0,1	75,2	-	<0,1	29,1	-	<0,1	20,7	-	<0,1	22,4	-	-
5	0,1	n.v	-	0,2	99,4	-	<0,1	112,0	-	<0,1	74,6	-	<0,1	41,4	-	<0,1	33,2	-	<0,1	14,8	-	<0,1	14,2	-	-
6	<0,1	5,1	-	0,2	28,5	-	0,1	61,0	-	<0,1	65,4	-	<0,1	55,2	-	<0,1	43,9	-	0,1	32,2	-	0,1	23,7	-	n.v
7	<0,1	n.v	-	<0,1	55,9	-	<0,1	68,6	-	<0,1	95,0	-	0,1	91,4	-	<0,1	55,8	-	0,3	19,2	-	<0,1	18,4	-	n.v
8	<0,1	5,3	-	<0,1	49,9	0,13	0,2	56,5	0,13	0,3	63,2	-	<0,1	50,7	-	<0,1	77,2	-	<0,1	61,4	-	<0,1	37,6	-	n.v
9	0,1	6,2	-	0,3	57,8	-	0,3	95,0	-	0,1	85,0	-	0,2	66,0	-	0,1	n.v	-	0,2	30,6	-	0,2	23,0	-	n.v
10	<0,1	5,4	-	0,1	74,8	3,84	0,1	56,2	2,90	<0,1	65,2	3,06	<0,1	78,0	0,06	0,3	62,0	-	0,1	29,8	-	0,2	18,0	-	n.v
11	<0,1	n.v	-	<0,1	23,2	-	0,5	18,8	-	<0,1	46,2	-	0,1	n.v	-	0,1	23,6	-	0,2	20,0	-	0,1	n.v	-	n.v
12	0,1	4,4	-	0,1	75,2	0,62	<0,1	23,5	0,40	<0,1	43,0	-	<0,1	68,4	-	<0,1	50,5	-	0,2	50,6	-	0,2	32,4	-	-

- : niet aantoonbaar of negatief

TABEL 3.4 NDMA-gehalten ($\mu\text{g/kg}$), nitraat (mmol/l) en nitriet (mmol/l)-concentraties in urine na een eenmalige intraveneuze nitraatbelasting bij normalen

pat nr	blanco			0-2h			2-4h			4-6h			6-8h			8-10h			10-15h			15-24h			urine/week	dosits NH ₄ NO ₃ mmol
	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDIA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂	NDMA	NO ₃	NO ₂		
13	<0,1	4,6	-	<0,1	64,0	-	<0,1	76,0	-	<0,1	79,0	-	0,1	103,4	-	<0,1	65,4	-	<0	15,3	-	<0,1	22,0	-	-	120
14	<0,1	2,4	-	<0,1	103,6	0,95	<0,1	43,2	0,51	<0,1	24,9	0,41	0,2	103,0	0,22	<0,1	30,6	0,45	<0,1	46,2	0,07	<0,1	33,5	-	n.v	100
15	<0,1	5,7	-	<0,1	69,4	0,17	<0,1	70,4	-	<0,1	67,6	-	<0,1	43,0	-	<0,1	61,9	-	<0,1	47,2	-	0,1	70,6	-	-	130
16	<0,1	8,0	-	<0,1	103,2	-	0,1	86,4	-	0,1	70,8	-	<0,1	74,4	-	<0,1	72,6	-	<0,1	51,7	-	<0,1	51,4	-	-	130
17	0,1	6,8	-	0,2	89,8	-	<0,1	78,0	-	<0,1	75,2	-	<0,1	102,0	-	<0,1	46,9	-	<0,1	28,6	-	<0,1	70,2	-	-	105
18	0,2	n.v	n.v	<0,1	55,4	-	<0,1	126,0	-	<0,1	118,8	-	<0,1	90,4	-	<0,1	60,0	-	<0,1	17,6	-	0,1	13,6	-	n.v	105
19	<0,1	9,3	-	<0,1	146,8	-	<0,1	184,8	-	<0,1	190,8	-	<0,1	155,2	-	<0,1	114,0	-	<0,1	28,9	-	<0,1	32,8	-	n.v	110
20	0,2	n.v	-	n.v	85,4	-	<0,1	93,0	-	<0,1	110,0	-	<0,1	97,6	-	0,1	84,2	-	0,1	57,4	-	0,2	30,2	-	n.v	130
21	0,1	6,0	-	0,1	43,4	-	0,2	53,2	-	0,1	70,2	-	0,1	82,4	-	<0,1	56,8	-	0,2	28,0	-	<0,1	35,2	-	n.v	120
22	n.v	6,4	-	0,1	85,6	-	<0,1	73,2	0,13	<0,1	36,8	-	<0,1	63,2	-	0,1	45,0	-	<0,1	35,2	-	<0,1	73,8	-	-	125
23	<0,1	5,7	-	<0,1	100	-	<0,1	128,8	-	<0,1	45,4	0,12	0,1	79,6	-	<0,1	66,8	-	<0,1	38,2	-	<0,1	32,0	-	-	90
24	n.v	6,0	-	<0,1	57,0	-	<0,1	81,4	-	<0,1	66,2	-	0,1	68,4	-	<0,1	66,0	-	<0,1	55,0	-	n.v	n.v	n.v	-	100

- - niet aantoonbaar of negatief

TABEL 3.5 NDMA-gehalten ($\mu\text{g}/\text{kg}$), nitaat (mmol/l) en nitriet (mmol/l)-concentraties in urine na eenmalige orale nitraatbelasting bij normalen

Er bleek, ook na de orale belasting, geen verband te bestaan tussen de nitraatconcentratie in urine, die gedeeltelijk afhankelijk was van de ingenomen hoeveelheid, en de nitrietconcentratie in urine.

3.4.2.3 Nitriet in speeksel na nitraatbelasting

Alvorens in te gaan op de onderzoekgegevens van speeksel voor en na belasting met nitraat moeten een paar opmerkingen worden gemaakt over de interpretatie van de uitkomsten.

Bij de speekselverzameling werden eveneens blanco waarnemingen verricht, voorafgaande aan de belasting met nitraat. De monsters, die werden verzameld voor de nitraat- en nitrietbepalingen werden bij kamertemperatuur of bij +4°C bewaard. Er werd geen conserveringsmiddel toegevoegd. Pas bij het verwerken van de gegevens werd duidelijk, dat de grote hoeveelheden nitriet die in de verschillende monsters werden aangetroffen, gedeeltelijk het gevolg moesten zijn van bacteriële omzetting na afname van de monsters. Daarom werd alsnog een aantal experimenten uitgevoerd, om hierover meer informatie te verkrijgen.

Speeksel van een gezonde proefpersoon werd gedurende 15 minuten verzameld terwijl het geproduceerde speeksel goed werd geschud. De hoeveelheid werd na meten aangevuld tot 50 ml met aquadest. Bepalingen van nitraat en nitriet werden uitgevoerd:

1. onmiddellijk na productie
2. na 24 uur, speeksel bewaard bij kamertemperatuur
3. na 24 uur, speeksel bewaard bij +4°C.

Hetzelfde experiment werd herhaald, nadat in de flacon, waarin het speeksel terecht kwam, een hoeveelheid nitraat was gedaan die een concentratie van 8 respectievelijk 16 mmol/l zou opleveren, als het volume was aangevuld tot 50 ml.

Uit de resultaten, die in de bijgaande tabel (3.6) staan vermeld, bleek inderdaad, dat in de speekselporties, waarin een hogere dan de blanco nitraatconcentratie aanwezig was, de nitrietconcentratie was gestegen na bewaren gedurende 24 uur bij kamertemperatuur. Na bewaren bij +4°C nam de nitrietconcentratie niet duidelijk toe.

	NO ₃ mmol/l	NO ₂ mmol/l	opmerkingen v m. proefopstelling
1 direct	1,34	0,2	
na 24 U/20°C	1,40	0,22	blanco
na 24 U/ 4°C	1,24	0,26	
2 direct	9,6	0,16	
	7,9	0,16	
na 24 U/20°C	4,4	1,20	NO ₃ 8 mmol/l
	1,42	5,45	
na 24 U/ 4°C	9,4	0,42	
	8,05	0,16	
3 direct	16,3	0,17	
na 24 U/20°C	6,7	9,4	NO ₃ 16 mmol/l
na 24 U/ 4°C	16,1	0,43	
4 direct	1,4	0,13	
na 24 U/20°C	1,3	0,15	merthiolaat 0,05 gr
na 24 U/ 4°C	1,1	0,13	
5 direct	6,7	0,13	
na 24 U/20°C	6,52	0,12	NO ₃ 8 mmol/l
na 24 U/ 4°C	6,39	0,13	merthiolaat 0,05 gr
6 direct	11,1	0,12	
na 24 U/20°C	11,3	0,11	NO ₃ 16 mmol/l
na 24 U/ 4°C	11,57	0,09	merthiolaat 0,05 gr
7 direct	n.v.	n v.	
na 24 U/20°C	6,66	0,08	NO ₃ 8 mmol/l
na 24 U/ 4°C	6,64	0,09	merthiolaat 0,005 gr

TABEL 3.6 Nitraat en nitriet in speeksel, bepaald op verschillen-
de tijdstippen na verzamelen, al of niet met toevoeging
van nitraat en/of merthiolaat

In de literatuur wordt wel gemeld, dat speeksel kan worden geconserveerd met merthiolaat, een organische kwikverbinding. De daarvoor aangegeven hoeveelheid was 0,05 gram (Tannenbaum 1976). Dezelfde experimenten werden uitgevoerd, nadat tevoren 0,05 gram merthiolaat in de flacon was gedaan. De blanco waarneming bleef hiermee onveranderd. Hoewel de nitrietconcentratie in de monsters, waaraan ammoniumnitraat en merthiolaat waren toegevoegd, na 24 uur niet was toegenomen, bleek de nitraatconcentratie te zijn afgenomen tot \pm 70% van de toegevoegde concentratie. Deze bevinding was onafhankelijk van de concentratie nitraat die werd toegevoegd. Tot slot werd 0,005 gram in plaats van 0,05 gram merthiolaat toegevoegd aan de flacon, waarin de nitraatconcentratie 8 mmol/l was.

Ook hierbij bleek slechts 3/4 van de toegevoegde hoeveelheid nitraat te worden teruggevonden, terwijl de nitrietconcentratie niet veranderde. Uit het bovenstaande moet worden geconcludeerd, dat de bacteriële omzetting van nitraat in nitriet door de mondbacteriën in speeksel nog enige tijd doorgaat, nadat het speeksel is uitgespuugd. Het proces kan worden gestopt door het monster direct tot +4°C af te koelen of door merthiolaat. Dit beïnvloedt echter de door ons gebruikte nitraatbepaling. Bij bespreking van de resultaten van de nitraatbelasting in het kader van de nitrosaminevorming bij proefpersonen wordt alleen melding gemaakt van de totale nitraatconcentratie, die is berekend als de som van de gemeten nitraat- en nitrietconcentratie (zie onder 3.4.4.3). Een uitzondering kan hierbij worden gemaakt voor de metingen in speeksel, voorafgaande aan de nitraatbelasting. Het bleek, dat in deze monsters doorgaans geen nitriet werd aangetroffen. Evenals de blanco waarnemingen in urine kunnen bij de speekselmonsters de gegevens van beide groepen worden samengevoegd. Tevens waren er nog 10 waarnemingen bij gezonde proefpersonen, die op willekeurige tijdstippen speeksel hadden verzameld voor nitraat- en nitrietbepalingen (tabel 3.7). De gemiddelde nitraatconcentratie van deze 34 waarnemingen bedroeg 2,51 mmol/l ± 1,29 (SD).

volg nr	NDMA µg/kg	NO ₃ mmol/l	NO ₂ mmol/l	volg nr	NDMA µg/kg	NO ₃ mmol/l	NO ₂ mmol/l
1	n v	1,4	-	18	0,3	5,00	-
2	n v	1,4	-	19	< 0,1	3,00	-
3	n v	1,2	-	20	< 0,1	2,09	0,83
4	n v	1,9	-	21	< 0,1	2,64	0,09
5	n v	1,4	-	22	0,2	3,00	-
6	n v	1,8	-	23	0,5	2,50	-
7	n v	2,0	-	24	< 0,1	2,50	-
8	n v	1,7	-	25	< 0,1	0,75	-
9	n v	1,5	-	26	< 0,1	1,58	-
10	n v	1,0	-	27	< 0,1	5,38	-
11	< 0,1	0,88	-	28	0,1	1,15	-
12	0,3	3,75	-	29	0,2	3,60	0,40
13	< 0,1	2,50	-	30	0,1	3,00	-
14	< 0,1	2,73	-	31	0,1	3,75	-
15	< 0,1	3,00	-	32	< 0,1	3,60	0,40
16	< 0,1	1,25	-	33	0,2	6,00	-
17	1,4	3,00	-	34	n v	3,33	-

- niet aantoonbaar

TABEL 3.7 Blanco NDMA-gehalten nitraat- en nitrietconcentraties in speeksel bij normalen

Om toch enige indruk te krijgen van de mate van de nitrietvorming in speeksel werd alsnog bij een tweetal gezonde proefpersonen een belasting met ammoniumnitraat uitgevoerd. De speekselmonsters werden om de bovenvermelde reden niet geconserveerd, maar na verzamelen onmiddellijk door de analiste verwerkt voor de nitraat- en nitrietbepalingen. De gegevens hiervan zijn weergegeven in tabel 3.8.

	NO ₂ mmol/portie	NO ₂ mmol/portie	NO ₃ + NO ₂ mmol/portie	$\frac{NO_2}{NO_3 + NO_2} \times 100\%$	dosering NH ₄ NO ₃ op t=0
1 blanco	3,75	0,04	3,79	1,06%	125 mmol
1 ⁴⁵ -2 ⁰⁰	14,11	1,56	15,67	9,96%	
3 ⁴⁵ -4 ⁰⁰	9,42	2,08	11,50	18,09%	
5 ⁴⁵ -6 ⁰⁰	8,07	0,94	9,01	10,43%	
2 blanco	5,09	0,05	5,14	0,97%	110 mmol
1 ⁴⁵ -2 ⁰⁰	22,67	0,75	23,42	3,20%	
3 ⁴⁵ -4 ⁰⁰	19,18	1,56	20,74	7,52%	
5 ⁴⁵ -6 ⁰⁰	17,65	1,62	19,27	8,41%	

TABEL 3.8 Nitraat- en nitriethoeveelheden in speeksel voor en na inname van ammoniumnitraat per os door 2 gezonde proefpersonen

Hieruit blijkt, dat in de speekselmonsters voorafgaande aan het experiment, een kleine hoeveelheid nitriet wordt gevormd.

Als de hoeveelheid nitraat in speeksel toeneemt, neemt ook de hoeveelheid nitriet toe. Dit geldt, zowel in absolute als relatieve zin. Wel blijkt een grote variatie te bestaan, de uitersten bij deze 2 waarnemingen zijn 3,2% en 18,1%. Deze gegevens komen overeen met wat hierover in de literatuur is vermeld (Eisenbrand 1980).

3.4.2.4 Nitriet in bloed na nitraatbelasting

Bij alle 24 proefpersonen, die een eenmalige belasting kregen met ammoniumnitraat of NaNO_3 werd bloed afgenomen voor nitraat- en nitrietbepalingen. In alle 280 onderzochte monsters kon geen nitriet worden aangetoond. Na toevoegen van een bekende hoeveelheid nitriet aan een bloedmonster, waarbij een concentratie van 1 mmol/l werd bereikt, bleek dat de nitrietconcentratie na 1 uur ongeveer was gehalveerd en dat de methemoglobineconcentratie was toegenomen. Het nitriet-ion geeft dus aanleiding tot (geringe) methemoglobinevorming, waarbij het zelf weer wordt omgezet in nitraat. Dit is in overeenstemming met gegevens uit de literatuur (Rodkey 1976, Parks 1981). De hoeveelheid methemoglobine, die wordt gevormd is afhankelijk van de concentratie van nitriet, die in de circulatie komt. Op de eventuele vorming van methemoglobine tijdens behandeling met ammoniumnitraat zal onder 3.5 nader worden ingegaan.

3.4.2.5 Nitrietvorming in ammoniumnitraatoplossing

De ammoniumnitraatoplossing, die door ons aan patiënten wordt voorgeschreven, bevat 45 gram ammoniumnitraat per 300 ml water. Deze concentratie van ± 1900 mmol/l is arbitrair. De oplossing wordt geregeld vers bereid en door de patiënt bewaard bij $+4^\circ\text{C}$. Tijdens de bereiding wordt geen strikte asepsis in acht genomen. Volstaan wordt met huishoudelijke reiniging van de voorwerpen. De oplossing wordt bereid met leidingwater. De pH van deze oplossing is 6-6,5. Op theoretische gronden zou bacteriële verontreiniging van de oplossing aanleiding kunnen zijn tot nitrietvorming.

Op het bacteriologisch laboratorium (Drs HL Muytjens) van ons ziekenhuis werden 12 monsters van een ammoniumnitraatoplossing met de bovenvermelde concentratie beënt met verschillende nitraatreductasevormende bacteriestammen in een concentratie van 10^5 m.o./ml en vervolgens gedurende 14 dagen geïncubeerd bij 4° , 22° en 37°C . Tegelijkertijd werden 3 onbeënte monsters geïncubeerd. Als stammen werden gebruikt: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* en *Pseudomonas aeruginosa*. Er bleek geen verschil te bestaan tussen de nitrietconcentraties van de beënte en niet-beënte oplossingen. Er waren geen bacteriën meer te kweken na 14 dagen incuberen, met uitzondering van kleine aantallen *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa* na incubatie bij 4°C . Het aantal bacteriën per volume eenheid was kleiner, dan het aantal, dat in de oplossingen was gebracht (respectievelijk $2,6 \times 10^4$ en $\pm 10^3$ m.o./ml).

Hieruit kan worden geconcludeerd, dat een nitraatoplossing hoogstens sporen nitriet bevat en dat besmetting met verschillende bacteriën (die in staat zijn om nitraat te reduceren tot nitriet) de nitrietvorming niet beïnvloedt. Tevens blijkt, dat in een dergelijke oplossing de bacteriën nauwelijks kunnen overleven.

Onafhankelijk van deze experimenten werden op het klinisch-chemisch laboratorium een aantal ammoniumnitraatoplossingen (45 gr/300 ml) onderzocht op het voorkomen van nitriet. De oplossingen hadden 21 dagen of langer bij kamertemperatuur gestaan. Zowel in de vers bereide oplossingen, als in de 21 dagen of langer bewaarde, kon geen nitriet worden aangetoond.

3.4.3 Conclusies met betrekking tot nitrietvorming

Onder normale omstandigheden bleken in urine en speeksel geen of zeer geringe hoeveelheden nitriet voor te komen.

Tijdens toediening van ammoniumnitraat als onderhoudsbehandeling bleek vaker nitriet in urine voor te komen dan bij blanco waarnemingen. De concentraties nitriet in beide situaties verschilden niet.

Na eenmalige toediening van nitraat per os of intraveneus was de nitrietconcentratie in urine niet hoger, dan bij de blanco waarnemingen. Er werd geen verband gevonden tussen de nitraat- en nitrietconcentraties in de urine.

Na eenmalige belasting met nitraat per os of intraveneus werd geen enkele keer nitriet in serum aangetoond.

In ammoniumnitraatoplossingen (45 gr/300 ml) werd noch na beënten, noch na bewaren bij kamertemperatuur nitriet aangetroffen.

3.4.4 Resultaten met betrekking tot nitrosaminevorming

De vorming of aanwezigheid van nitrosaminen werd door ons nagegaan in urine en in speeksel. De proefopstellingen zijn vermeld onder 3.4.1. De nitrosaminebepalingen werden verricht bij het R.I.V., op het laboratorium voor chemisch levensmiddelenonderzoek (hoofd: Dr PL Schuller), afdeling Biologisch-Residu onderzoek (hoofd: Dr G Ellen). Als eerste werd steeds gezocht naar het voorkomen van NDMA. Vervolgens werd onderzoek gedaan naar het voorkomen van NDEA, NMOR, NPYR, NDPA, NDBA en NPIP (verklaring zie blz 191).

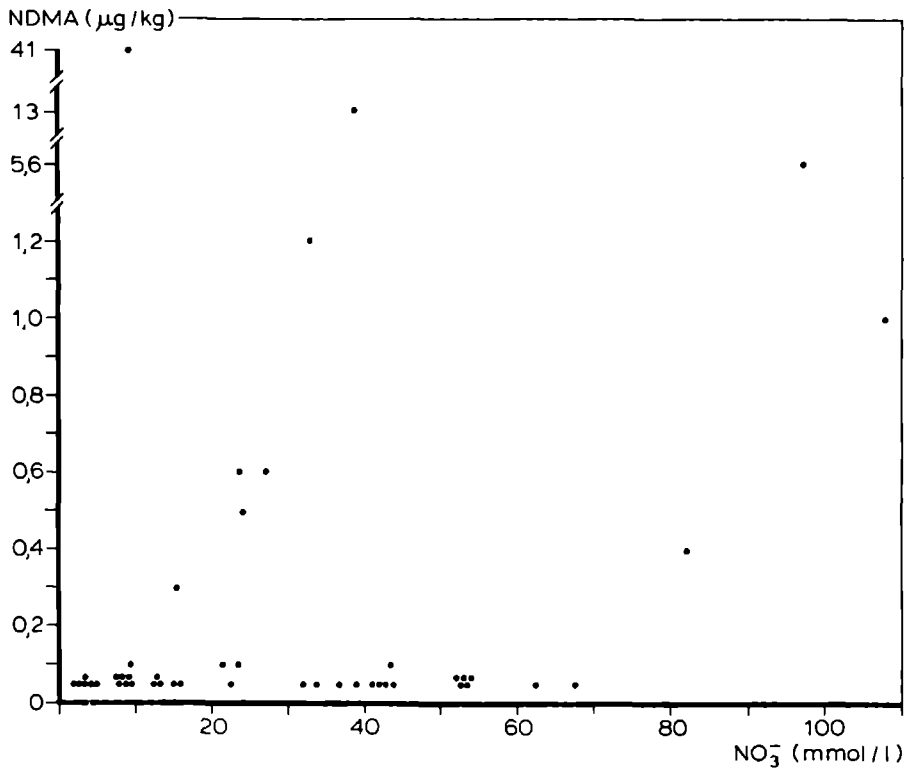
Bij een aantal gezonde proefpersonen werd urine onderzocht op het voorkomen van nitrosaminen. Een deel van deze proefpersonen nam ook deel aan één van de belastingsproeven. Geen van de proefpersonen was bekend met een nierlij-

den of urineweginfecties. In tabel 3.2 is naast de nitraat- en nitrietconcentratie in urine tevens het gehalte aan NDMA vermeld (kolom 2). Het gaat om waarnemingen zonder extra inname van nitraat. In het merendeel van de monsters werd geen NDMA aangetoond (mediaan < 0,1 µg/kg). Het hoogste gemeten gehalte was slechts 0,3 µg/kg). In geen van de urinemonsters werd één van de andere nitrosaminen aangetroffen.

3.4.4.1 Nitrosaminen in urine tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat

In tabel 3.3 (kolom 4) zijn eveneens de NDMA-gehalten tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat weergegeven. Evenals bij de blanco waarnemingen kwamen de andere nitrosaminen zelden voor, zodat hieraan geen aparte kolom is gewijd. Twee patiënten vormden hierop een uitzondering (patiënt 15 en 41). De uitkomsten zijn in de voetnoot van de tabel vermeld. De hoeveelheid ammoniumnitraat per dag die werd ingenomen, varieerde van 37 tot 110 mmol.

Het gemiddelde NDMA-gehalte was 1,10 µg/kg ± 5,50 (SD), de mediaan was wederom < 0,1 µg/kg. Bij 62,3% (38/61) van de monsters was geen NDMA aantoonbaar. In slechts 5 monsters was het NDMA-gehalte > 1,0 µg/kg. Patiënt 15 had eenmaal een zeer hoog NDMA-gehalte in urine (41 µg/kg). Bij herhaling van het onderzoek werd geen NDMA aangetroffen. Het is niet duidelijk of er sprake was van een bepalingsfout of van een reële afwijking. Er kon geen correlatie worden aangetoond tussen het NDMA-gehalte en de nitraatconcentratie in hetzelfde monster. Tabel 3.9 geeft hiervan een overzicht, evenals figuur 3.1. Bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat hadden kwam even vaak NDMA in urine voor (23/61 of 38%) als bij de onbehandelde proefpersonen (11/38 of 29%). Het verschil was niet significant ($p > 0,05$, chi-kwadraat toets). Ook bij de patiënten met ammoniumnitraatbehandeling en een positieve urinekweek werd even vaak NDMA in urine gevonden als bij de controlegroep ($p > 0,05$, chi-kwadraat toets). Hetzelfde geldt voor patiënten met ammoniumnitraatbehandeling en een negatieve kweek, vergeleken met onbehandelde proefpersonen.



FIGUUR 3.1 NDMA-gehalten en nitraatconcentraties in urine tijdens onderhoudsbehandeling met met ammoniumnitraat

NH₄NO₃-onderhoudsbehandeling

NDMA $\mu\text{g/kg}$	NO ₃ in mmol/l						totaal
	≤ 10	11-20	21-30	31-40	41-50	> 50	
niet aan- toonbaar	12	5	1	4	4	7	33
> 0,1-1,0	1	1	5	0	1	1	9
> 1,0	1	0	0	2	0	2	5
totaal	14	6	6	6	5	10	47

NDMA $\mu\text{g/kg}$	NO ₂ mmol/l		totaal
	niet aantoonbaar	positief	
niet aan- toonbaar	1	4	5
> 0,1-1,0	7	1	8
> 1,0	2	2	4
totaal	10	7	17

TABEL 3.9 Het verband tussen NDMA-gehalte, nitraat- en nitrietconcentraties in urine bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat

3.4.4.2 Nitrosaminen in urine na nitraatbelasting

In tabel 3.4 zijn de resultaten voor urine vermeld van de NDMA-gehalten, nitraat- en nitrietconcentraties na intraveneuze nitraatbelasting. Bij 84 waarnemingen was in 62% geen NDMA aantoonbaar. Van de positieve waarnemingen was de hoogste meting 0,5 $\mu\text{g/kg}$. In de urines waarin NDMA aantoonbaar was, bestond geen correlatie met de nitraat- of nitrietconcentratie. Ook trad geen significante stijging op ten opzichte van de blanco periode (tabel 3.10). Na orale belasting met nitraat bleek bij 82 waarnemingen eveneens in het merendeel (79,5%) geen NDMA te kunnen worden aangetoond (tabel 3.11). De andere nitrosaminen werden nooit waargenomen. Het hoogste NDMA-gehalte bedroeg 0,2 $\mu\text{g/kg}$. Evenals na de intraveneuze nitraatbelasting was er geen correlatie tussen het NDMA-gehalte en de nitraat- en nitrietconcentratie in hetzelfde urinemonster. Ook trad geen significante stijging op van het NDMA-gehalte na belasting met nitraat (tekentoets). Tabel 3.11 bevat de gegevens. De figuren 3.2 en 3.3 geven dit grafisch weer.

NaNO ₃ -belasting							
NO ₃ mmol/l	< 10	11-20	21-30	31-40	41-50	> 51	totaal
NDMA < 0,1	0	4	5	6	10	26	51
NDMA > 0,1	0	4	6	4	2	14	30
	0	8	11	10	12	40	81

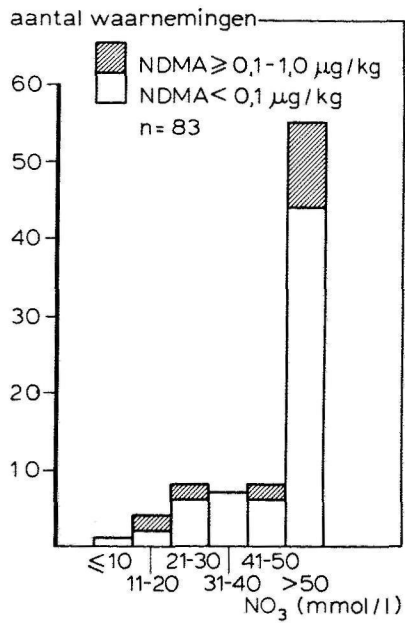
NO ₂ mmol/l	negatief	< 1,0	> 1,0	totaal
NDMA < 0,1	41	9	1	51
NDMA > 0,1	28	2	3	33
	69	11	4	84

TABEL 3.10 Het verband tussen NDMA-gehalten, nitraat- en nitriet-concentraties in urine na intraveneuze nitraatbelasting bij normalen

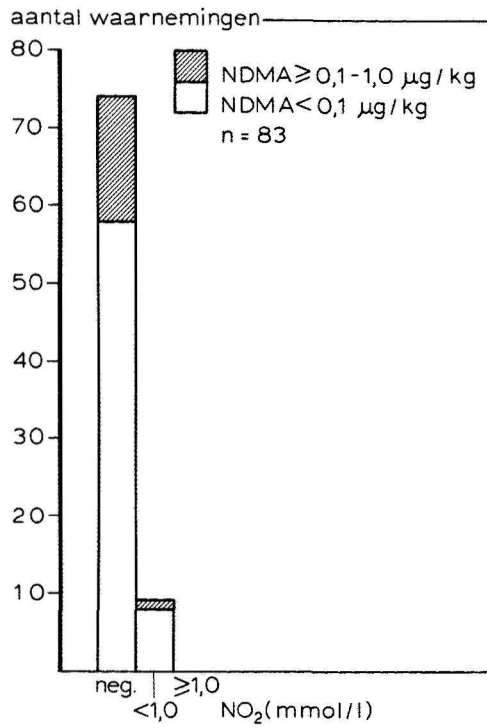
NH ₄ NO ₃ -belasting							
NO ₃ in mmol/l	< 10	11-20	21-30	31-40	41-50	> 50	totaal
NDMA < 0,1	1	2	6	7	6	43	65
NDMA > 0,1	0	2	2	0	2	11	17
	1	4	8	7	8	54	82

NO ₂ in mmol/l	negatief	< 1,0	> 1,0	totaal
NDMA < 0,1	57	8	0	65
NDMA > 0,1	16	1	0	17
	73	9		82

TABEL 3.11 Het verband tussen NDMA-gehalten, nitraat- en nitriet-concentraties in urine na orale nitraatbelasting bij normalen



FIGUUR 3.2 NDMA-gehalten en nitraatconcentraties in urine na eenmalige belasting met ammoniumnitraat per os bij normalen



FIGUUR 3.3 NDMA-gehalten en nitrietconcentraties in urine na eenmalige belasting met ammoniumnitraat per os bij normalen

3.4.4.3 Nitrosaminen in speeksel na nitraatbelasting

In tabel 3.12 zijn de NDMA-gehalten en de som van de nitraat- en nitriet-concentraties weergegeven van de waarnemingen vooraf (blanco) en tijdens belasting met nitraat intraveneus (1-12) en per os (13-24).

	blanco NDMA NO ₃ + NO ₂	2 uur NDMA NO ₃ + NO ₂	4 uur NDMA NO ₃ + NO ₂	6 uur NDMA NO ₃ + NO ₂	8 uur NDMA NO ₃ + NO ₂	10 uur NDMA NO ₃ + NO ₂	15 uur NDMA NO ₃ + NO ₂	24 uur NDMA NO ₃ + NO ₂
1	<0,1 0,88	0,1 15,33	0,1 20,67	0,1 14,89	0,2 13,64	0,1 10,75	0,1 1,63	1,4 3,46
2	0,3 3,75	<0,1 11,76	<0,1 10,53	0,2 11,05	0,1 4,67	0,2 4,12	0,2 2,00	0,3 5,29
3	<0,1 2,50	0,1 6,88	0,1 10,56	0,2 7,50	5,2 42,00	0,2 2,50	<0,1 2,14	0,2 4,00
4	<0,1 2,73	<0,1 23,13	0,1 29,55	<0,1 25,26	0,2 12,17	<0,1 17,50	<0,1 5,71	0,6 7,86
5	<0,1 3,00	0,3 15,94	<0,1 11,40	0,1 16,29	<0,1 17,94	<0,1 8,54	<0,1 2,00	0,1 2,75
6	<0,1 1,25	0,7 4,71	<0,1 11,85	0,1 8,15	0,2 17,65	0,2 13,08	0,4 5,00	0,2 5,29
7*	1,4 3,00	3,3 21,43	1,8 16,70	0,7 15,56	2,0 10,00	8,9 12,50	1,2 8,75	<0,1 6,36
8	0,3 5,00	<0,1 2,50	<0,1 5,00	0,3 5,29	0,2 3,13	0,6 5,63	0,1 10,00	<0,1 8,33
9	<0,1 3,00	0,1 24,38	0,2 35,83	0,1 28,67	n v 30,83	0,2 9,17	0,2 5,75	0,2 18,33
10	<0,1 2,92	<0,1 4,67	0,1 2,50	<0,1 2,00	<0,1 1,75	<0,1 2,33	n v 1 54	<0,1 2,50
11	<0,1 2,73	<0,1 30,00	0,2 24,12	0,1 36,00	<0,1 13,50	<0,1 5,63	0,2 4,71	<0,1 5,56
12	0,2 3,00	0,1 5,75	<0,1 11,25	0,1 13,13	<0,1 10,00	<0,1 13,75	0,1 4,44	0,2 9,00
13	0,5 2,50	<0,1 24,71	0,5 25,63	<0,1 10,95	0,4 15,38	0,4 9,33	0,7 1,88	0,3 3,00
14	<0,1 2,50	0,2 15,63	<0,1 10,56	<0,1 8,42	0,1 7,22	0,4 5,00	1,0 3,33	0,2 5,63
15	<0,1 0,75	<0,1 14,00	<0,1 10,40	<0,1 11,43	0,1 7,14	0,1 3,72	0,1 12,57	<0,1 7,25
16	<0,1 1,58	0,3 17,14	<0,1 15,75	0,3 13,42	0,4 13,61	0,1 11,99	<0,1 2,37	0,1 3,75
17	<0,1 5,38	0,2 24,17	<0,1 28,46	0,4 46,43	<0,1 17,83	0,1 18,33	0,6 5,77	0,1 8,18
18	0,1 1,15	0,4 20,00	0,2 1,25	<0,1 1,43	0,2 3,75	0,4 10,00	0,3 5,00	<0,1 6,15
19	0,2 4,00	<0,1 11,67	<0,1 11,50	<0,1 10,50	0,1 9,13	0,3 10,00	<0,1 3,81	<0,1 4,00
20	0,1 3,00	0,1 29,09	<0,1 21,72	<0,1 19,62	<0,1 23,70	<0,1 17,50	0,1 18,08	<0,1 25,42
21	0,1 3,75	0,1 30,71	0,2 32,14	0,1 24,12	0,1 23,57	0,2 11,33	0,4 2,50	0,4 11,25
22	<0,1 4,00	0,2 25,00	0,2 17,86	0,2 21,43	0,1 6,67	n.v 9,17	n.v 5,63	n v 4,00
23	0,2 6,00	0,1 14,00	<0,1 12,50	0,2 20,00	0,1 15,00	0,1 5,56	<0,1 3,33	0,1 5,71
24	n.v 3,33	n.v 6,88	n.v 5,63	n v 9,29	n.v 9,17	n.v 3,13	n v n.v	n.v n.v

* NDMA - concentraties van patiënt 7 zijn niet opgenomen in de statistische bewerking van het materiaal

TABEL 3.12 NDMA-gehalten ($\mu\text{g}/\text{kg}$), nitraat- en nitriet (mmol/l) concentraties in speeksel na eenmalige intraveneuze (nr 1-12) of orale (nr 13-24) nitraatbelasting bij normalen

Hieruit bleek dat de nitraat- en nitrietconcentraties in speeksel hoog konden oplopen. Na de ammonium- en NaNO_3 -belasting werd hetzelfde gemiddelde patroon gezien. Het verschil was gelegen in de hoogte en het tijdstip van de top en wordt verklaard door de tijd die nodig is voor de absorptie van het ammoniumnitraat in de darm. Bij verwerking van de gegevens zijn de uitkomsten van 1 proefpersoon buiten beschouwing gelaten (nr 7). Vanwege de hoge NDMA-gehalten, zowel voor als na de nitraatbelasting, werd een deel van het experiment bij deze persoon herhaald. Er werden zonder nitraatbelasting op verschillende tijdstippen van de dag speekselmonsters verzameld en zo snel mogelijk ingevroren bij -20°C . In deze 3 monsters werd een kleine hoeveelheid NDMA aangetroffen. Een mogelijke verklaring voor de hoge uitkomsten in het eerste experiment is een minder goede mondhygiëne tijdens het onderzoek.

Het gemiddelde NDMA-gehalte vóór belasting was $0,09 \mu\text{g}/\text{kg} \pm 0,14$ ($n=22$), de mediaan was $< 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$. Na belasting met NaNO_3 werd in 75 waarnemingen een gemiddeld NDMA-gehalte van $0,20 \mu\text{g}/\text{kg} \pm 0,63$ (SD) gevonden, de mediaan was $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$. Na belasting met ammoniumnitraat was het gemiddelde NDMA-gehalte van 74 waarnemingen $0,16 \mu\text{g}/\text{kg} \pm 0,19$ (SD), de mediaan was eveneens $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$. Andere nitrosaminen werden in de monsters niet aangetroffen. Er bleek geen significante toename van het NDMA-gehalte op te treden na nitraatbelasting ondanks een veel hogere nitraat- en nitrietconcentratie in speeksel (tekentoets). Dit gold zowel voor de intraveneuze als voor de orale nitraatbelasting. Hoewel wij niet zijn geïnformeerd over de werkelijke nitrietconcentratie in de speekselmonsters, is uit de literatuur bekend dat de procentuele nitrietconcentratie toeneemt bij een hogere nitraatconcentratie (Eisenbrand 1980, Stephany 1980). In 35,6% (53/149) van de speekselmonsters kon na nitraatbelasting geen NDMA worden aangetoond. Er was geen correlatie tussen de nitraat- en nitrietconcentraties enerzijds en de NDMA-gehalten anderzijds. De gemiddelden zijn samengevat in tabel 3.13.

	NH ₄ NO ₃ -belasting	NaNO ₃ -belasting	blanco
NDMA µg/kg			
gem.	0,16	0,20	0,09
S.D.	0,19	0,62	0,14
N	74	75	22

TABEL 3.13 Gemiddelden en SD van NDMA-gehalten in speeksel voor en na eenmalige belasting met ammoniumnitraat of NaNO₃ bij normalen

3.4.4.4 Nitrosaminen in urine tijdens chronische urineweg infectie en behandeling met combinaties van acetoxyaminezuur, ammoniumnitraat, Vit C en hexamine-mandelaat

Patiënten met een urineweginfectie door *Proteus* werden behandeld met combinaties van acetoxyaminezuur, ammoniumnitraat, Vit C en hexamine-mandelaat. De effecten van de behandeling met betrekking tot de infectie komen in hoofdstuk 7 aan de orde. Hier worden de gegevens vermeld van de dagelijks verrichte urinekweken en de nitrosamine-uitkomsten in urine in de voorafgaande blanco periode en tijdens de verschillende behandelingscombinaties. De gegevens zijn weergegeven in de tabellen 3.14 tot en met 3.19.

pat nr	blanco			
	NDMA µg/kg			
	dag 1	dag 2	gem	SD
1	0,1	< 0,1	0,05	0,07
urinekweek	+	+		
2	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
urinekweek	+	+		
3	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
urinekweek	+	+		
4	1,2	0,2	0,7	0,7
urinekweek	+	+		
5	0,2	0,5	0,35	0,21
urinekweek	+	+		
6	0,6	< 0,1	0,3	0,4
urinekweek	+	+		

TABEL 3.14 NDMA-gehalten en kweek in urine van patiënten met een chronische urineweginfectie door *Proteus* (onbehandeld)

pat nr	AHA 2 x 500 mg						
	NDMA μ g/kg						
	dag 1	dag 2	dag 3	dag 4	dag 5	gem	SD
1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,4	< 0,1	0,08	0,18
urinekweek	+	-	-	-	+		
2	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,2	0,04	0,09
urinekweek	+	+	+	+	+		
3	0,3	< 0,1	< 0,1	0,1	n.v.	0,10	0,14
urinekweek	+	+	+	+	+		
4	8,0	3,4	< 0,1	0,4	n.v.	2,95	3,69
urinekweek	+	+	+	+	n.v.		
5	1,8	4,6	5,7	3,8	3,7	3,92	1,43
urinekweek	+	+	+	+	+		
6	0,1	7,1	0,4	0,5	0,6	1,74	3,00
urinekweek	+	+	+	+	+		

TABEL 3.15 NDMA-gehalten en kweek in urine van patiënten met een chronische urineweginfectie door *Proteus* tijdens behandeling met acetoxydaminezuur (AHA)

pat nr	AHA 2 x 500 mg NH_4NO_3 3 x 3 g						
	NDMA μ g/kg						
	dag 1	dag 2	dag 3	dag 4	dag 5	gem	SD
1	< 0,1	0,2	1,0	< 0,1	< 0,1	0,24	0,43
urinekweek	-	+	+	-	+		
2	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
urinekweek	+	+	-	-	-		
3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,12	0,04
urinekweek	+	-	-	-	-		
4	n.v.	7,4	9,7	< 0,1	0,6	4,43	4,86
urinekweek	+	+	+	+	+		
5	0,1	0,5	0,3	0,3	n.v.	0,30	0,16
urinekweek	+	+	+	+	+		
6	3,6	0,1	< 0,1	0,3	0,2	0,84	1,55
urinekweek							

TABEL 3.16 NDMA-gehalten en kweek in urine van patiënten met een chronische urineweginfectie door *Proteus* tijdens behandeling met acetoxydaminezuur (AHA) en ammoniumnitraat

pat nr	AHA 2 x 500 mg NH ₄ NO ₃ 3 x 3 g Vit C 2 x 50 g						
	NDMA µg/kg						
	dag 1	dag 2	dag 3	dag 4	dag 5	gem	SD
1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
urinekeek	-	+	+	+	+		
2	< 0,1	0,2	< 0,1	< 0,1	0,4	0,12	0,18
urinekeek	-	-	-	-	-		
3	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,14	0,05
urinekeek	n.v.	n.v.	-	-	n.v.		
4	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,7	0,5	0,24	0,34
urinekeek	+	+	+	+	+		
5	< 0,1	0,2	0,3	n.v.	n.v.	0,17	0,15
urinekeek	+	+	+	n.v.	n.v.		
6	0,6	2,3	0,4	2,8	n.v.	1,53	1,20
urinekeek	+	+	+	+	n.v.		

TABEL 3.17 NDMA-gehalten en kweek in urine van patiënten met een chronische urineweginfectie door *Proteus* tijdens behandeling met acetohydroxaminezuur (AHA), ammoniumnitraat en Vit C

pat nr	AHA 2 x 500 mg NH ₄ NO ₃ 3 x 3 g hexaminemandelaat 4 x 1 g						
	NDMA µg/kg						
	dag 1	dag 2	dag 3	dag 4	dag 5	gem	SD
5	< 0,1	0,4	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,08	0,18
urinekeek	+	-	-	-	-		
6	39	0,2	0,6	0,8	< 0,1	8,12	17,3
urinekeek	+	n.v.	-	-	-		

TABEL 3.18 NDMA-gehalten en kweek in urine van patiënten met een chronische urineweginfectie door *Proteus* tijdens behandeling met acetohydroxaminezuur (AHA), ammoniumnitraat en hexaminemandelaat

	blanco	AHA	AHA NH ₄ NO ₃	AHA NH ₄ NO ₃ Vit C	AHA NH ₄ NO ₃ hexaminemandelat
aantal patiënten	6	6	6	6	2
<hr/>					
NDMA $\mu\text{g}/\text{kg}$ aantal waarn.	12	28	28	27	10
gem	0,23	1,47	0,89	0,34	4,10
SD	0,37	2,37	2,29	0,67	12,27
<hr/>					
NO ₂ $\text{mmol}/24 \text{ h}$ aantal waarn.	8	19	20	17	3
gem	3,5	4,0	78,2	83,9	95,8
SD	1,3	1,2	23,9	15,5	1,5

TABEL 3.19 Gemiddelden en SD van NDMA-gehalten ($\mu\text{g}/\text{kg}$) en nitraat-hoeveelheden ($\text{mmol}/24\text{h}$) bij patiënten met een chronische urineweginfectie door *Proteus* voor en tijdens behandeling met meerdere combinaties van geneesmiddelen

Evenals bij de andere experimenten werden geen andere nitrosaminen dan NDMA in de urineporties aangetroffen. Ook in deze situatie kon, evenals bij de acute belastingen, geen correlatie tussen de nitraatuitscheiding en de NDMA-concentratie worden vastgesteld. Als de gemiddelde uitkomsten van de verschillende therapiecombinaties met elkaar vergeleken worden (tabel 3.19) dan lijkt het NDMA-gehalte tijdens het gebruik van acetohydroxaminezuur hoger, dan in de blanco periode. Voor de patiënten 1, 2, 3, 4 en 6 was er geen aantoonbaar verschil in de NDMA-gehalten in de verschillende behandelingsperioden ($p > 0,05$ toets van Kruskal - Wallis). Alleen bij patiënt 5 bleken de NDMA-gehalten in de verschillende behandelingsperioden wel te verschillen ($p < 0,05$ toets van Kruskal - Wallis). Dit verschil bestond tussen de behandelingsperiode met acetohydroxaminezuur en met acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat ($p = 0,02$), tussen de behandelingsperiode met acetohydroxaminezuur en met acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat + Vit C ($p = 0,04$) en tussen de behandelingsperiode met acetohydroxaminezuur en acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat + hexaminemandelaat (toets volgens Wilcoxon, tweezijdig getoetst). Toevoegen van Vit C aan de behandeling gaf geen wezenlijke verandering in het NDMA-gehalte.

De door ons gekozen dosering was echter laag. Aan de uitkomsten is niet te beoordelen of een andere dosis een beter effect zou hebben gehad.

De groep die is behandeld met de combinaties acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat + hexaminemandelaat is te klein om statistisch bewerkt te worden. Uit de chemische literatuur is bekend dat formaldehyde (dat uit het hexaminemandelaat vrijkomt) de nitroseringsreactie kan katalyseren.

3.4.4.5 Nitrosaminen in urine bij patiënten met een bewezen maagcarcinoom
Bij één van de patiënten die wegens een chronische urineweginfectie werd behandeld met combinaties van acetohydroxaminezuur, ammoniumnitraat en Vit C bleek korte tijd later dat er een maagcarcinoom bestond (1978). Om die reden werd hij niet in de voorgaande bespreking opgenomen. Onder andere vanwege de leeftijd en de algemene conditie van de patiënt werd geen behandeling ingesteld voor het maagcarcinoom. Drie jaar later werd hij opnieuw opgenomen met een urineweginfectie. Van de maag had hij in de tussenliggende periode geen last gehad. Bij gastroscopie bleek er onveranderd een maagcarcinoom aanwezig te zijn (bevestigd door P.A.-onderzoek).

Tijdens de eerste opname in 1978 bleken in urine wisselende hoeveelheden nitrosaminen voor te komen. Er was geen verband tussen de hoogte van de NDMA-gehalten, de nitraathoeveelheden in urine of de uitkomst van de urinekweek. Naast NDMA bleken in 5 urineporties tevens enkele andere nitrosaminen voor te komen. Tijdens de 2e opname in 1981 werd tijdens het gebruik van ammoniumnitraat een kleine hoeveelheid NDMA aangetroffen, de urinekweek was toen negatief. De gegevens zijn vermeld in tabel 3.20.

Van deze patiënt werden tevens een vijftal urineporties verzameld in een periode waarin hij geen medicamenten gebruikte. In deze porties werd 4 maal een kleine hoeveelheid NDMA aangetroffen (maximaal 3,4 µg/kg) en 1 maal was het NDMA niet aantoonbaar. In een tevens opgevangen faecesportie werd evenmin NDMA aangetoond.

De bovenvermelde waarneming was aanleiding om bij 5 andere patiënten, die in het ziekenhuis verbleven wegens een bekend maagcarcinoom een willekeurige urineportie te verzamelen. Bij 2 patiënten werd geen NDMA aangetoond, 2 maal werd een gehalte gemeten van 0,1 µg/kg en 1 patiënt had een NDMA-gehalte van 23 µg/kg. Behalve de laatste waarneming tonen de uitkomsten (evenals de blanco waarnemingen van de hierboven beschreven patiënt) eenzelfde beeld als metingen bij gezonde proefpersonen. Het aantal waarnemingen is te klein om

conclusies aan te verbinden.

Therapie	NDMA Lg/kg	andere NA Lg/kg	NO ₃ mmol/24h	urine- kweek
1 AHA 2 x 500 mg (1978)	0,3	-	2,1	+
2 "	0,1	-	n.v	-
3 "	0,2	-	4,1	-
4 "	< 0,1	-	1,9	-
5 NH ₄ NO ₃ 3 x 3 gram	< 0,1	NPIP?	n.v	+
6 "	0,1	-	2,3	-
7 "	2,8	-	29,5	-
8 NH ₄ NO ₃ 3 x 3 gr, AHA 1 x 500 mg	7,6	NPIP 0,1	27,7	+
9 NH ₄ NO ₃ 3 x 1,5 gr, AHA 2 x 500 mg	11,8	-	28,6	+
10 "	0,6	NDPA 0,1	31,1	+
11 "	1,4	-	36,6	+
12 "	6,7	-	36,5	+
13 NH ₄ NO ₃ 3 x 1,5 gr, AHA 2 x 500 mg, Vit C 2 x 50 mg	< 0,1	-	41,0	+
14 "	13	-	8,3	+
15 "	48	NMOR 0,1 NPIP 0,8 NPYR 0,9	34,2	+
16 "	0,5	-	21,0	+
17 "	43	NMOR 0,1 NPIP 0,5 NPYR 0,7	27,0	+
18 "	9,1	-	n.v	+
19 NH ₄ NO ₃ 2 x 1,5 gr (1981)	0,4	-	n.v	-
20 "	0,4	-	n.v	-

- niet aantoonbaar (andere NA)

TABEL 3.20 Nitrosaminegehalten, nitraathoeveelheden en kweek in urine van een patiënt met een chronische urine-weginfectie en maagcarcinoom tijdens behandeling met acetohydroxaminezuur (AHA), ammoniumnitraat en Vit C

3.4.5 Conclusies met betrekking tot nitrosaminevorming

Er was geen correlatie tussen het nitrosaminegehalte en de nitraat- of nitrietconcentraties voor en tijdens een acute nitraatbelasting. Dit gold zowel voor speeksel als voor urine.

De gehalten aan nitrosaminen in urine bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat verschilden niet significant van de gehalten bij normalen ($p > 0,05$). Ook na een acute belasting met nitraat nam het nitrosaminegehalte niet toe ten opzichte van de blanco meting. Het gehalte van nitrosaminen in urine tijdens een urineweginfectie was bij de door ons onderzochte patiënten niet hoger dan bij normalen. De gehalten aan nitrosaminen veranderden in het algemeen niet onder invloed van de behandeling met combinaties van acetohydroxaminezuur, ammoniumnitraat, Vit C of hexaminemandelaat.

Bij patiënten met een bewezen maagcarcinoom leek de nitrosaminevorming in urine gelijk aan die van andere personen.

3.5 VORMING VAN METHEMOGLOBINE

Als de Fe^{2+} -ionen van het HbO_2 worden geoxydeerd tot Fe^{3+} , ontstaat methemoglobine. In normale omstandigheden komt een methHb-concentratie voor tot 3% van het Hb-gehalte. Er bestaat dan een evenwicht tussen de oxyderende en reducerende systemen in de erythrocyt. Het methHb is niet in staat O_2 en CO_2 aan zich te binden. Klinisch ontstaat cyanose als eerste symptoom bij een methHb-concentratie van 10-25%. Bij een methHb-concentratie van 35-40% ontstaat tevens dyspnoe bij inspanning, hoofdpijn, algemene malaise, tachycardie en duizeligheid. De lethale concentratie ligt boven de 70% (Bodansky 1951).

In de erythrocyt is onder andere het enzym methemoglobinereductase aanwezig, dat het eventueel gevormde methHb omzet in HbO_2 . Onder normale omstandigheden ligt het evenwicht van deze reactie aan de kant van het HbO_2 .

Methemoglobinemie wordt voornamelijk veroorzaakt door blootstelling aan die oxyderende stoffen, die het reducerende systeem in de erythrocyt in kwantitatieve zin overtreffen. Tot deze oxyderende stoffen behoren organische nitrieten en aromatische amino- en nitroverbindingen. Ten gevolge van de omzetting van het HbO_2 in methHb komt O_2 vrij, waardoor nitriet wordt geoxydeerd tot nitraat (Rodkey 1976). De lethale dosis van nitriet is circa 2 gram. De toxiciteit wordt bepaald door de hoeveelheid die in één keer

wordt ingenomen. In Nederland is in 1980 een nitrietvergiftiging voorgekomen, ten gevolge waarvan 2 patiënten zijn overleden. Zij hadden naar schatting 10 gram nitriet tot zich genomen.

Het voorkomen van nitriet in een ammoniumnitraatoplossing (45 gr/300 ml) ten gevolge van onzuiverheid van de grondstoffen is wel verondersteld als oorzaak van een nitrietintoxicatie. Op grond van de waarnemingen vermeld onder 3.4.2.5 van dit hoofdstuk is de vorming van nitriet in de oplossing uitermate onwaarschijnlijk geworden.

Het menselijk organisme bezit geen enzym, dat nitraat kan reduceren. Dit enzym, het nitraatreductase is wel aanwezig in meerdere bacteriesoorten. Langs deze weg kan het nitraat in het lichaam omgezet worden tot nitriet (bijvoorbeeld in speeksel).

Erfelijke methemoglobinemie is zeer zeldzaam en wordt veroorzaakt door een methemoglobinereductasedeficiëntie of door een hemoglobinopatie. De aandoening manifesteert zich als een cyanose, waarvoor geen andere oorzaak kan worden vastgesteld. De afwijking is erfelijk en wordt overgedragen via een autosomaal dominant gen. Bij de mens komt methemoglobinemie veel vaker voor ten gevolge van een exogene stof.

Bij babies, die nitraatrijke voeding kregen, is sporadisch methemoglobinemie beschreven. De reductie tot nitriet wordt verklaard door de anaciditeit van de maag op deze leeftijd waardoor bacteriën niet worden gedood. Onder de leeftijd van 6 maanden bestaat tevens een relatieve methemoglobinereductasedeficiëntie. Bovendien kan het HbF gemakkelijker in methHb worden omgezet dan HbA (Smeenk 1968, Filer 1970, Miller 1971, Wolff 1972). Tarr meldt in 1933 bij volwassenen een voorbijgaande methemoglobinemie tijdens gebruik van ammoniumnitraat (dosering 6-8 gram per dag).

In de veterinaire geneeskunde is methHb-vorming bij herkauwers bekend. Als zij voer eten dat door bemesting rijk is aan nitraat, kan de afwijking optreden (Kemp 1976, 1980) ten gevolge van de bacterieflora in de magen. Naast methemoglobinemie veroorzaakt het nitriet tevens een perifere vaatverwijding, waardoor een tensiedaling en eventueel collaps kunnen ontstaan. Middelen zoals Nitrobaat zijn werkzaam middels de afgesplitste nitrietgroep en veroorzaken deze bijwerkingen bij een klein aantal patiënten (Goodman en Gilman 1970, blz 746 e.v.).

3.5.1 Eigen waarnemingen

Bij 29 patiënten die een onderhoudsdosering van ammoniumnitraat gebruikten werd tijdens het bezoek aan de polikliniek bloed afgenomen voor methHb-bepaling. Alle patiënten gebruikten al geruime tijd 3-9 gram ammoniumnitraat per dag. Geen van allen had ooit cyanose opgemerkt. In 28 monsters was geen methHb aantoonbaar. Eén keer werd de fysiologische concentratie van 0,28 mmol/l aangetroffen, bij een Hb van 9,5 mmol/l, overeenkomend met 2,9%. In dezelfde periode werd bij 9 gezonde proefpersonen, die geen ammoniumnitraat gebruikten, eveneens een methHb-bepaling verricht. Alle uitkomsten waren negatief. Een patiënt die door AAH Rens, internist te Breda, werd behandeld met ammoniumnitraat, maakte een cyanose door, die na injectie van methyleenblauw verdween. Hieruit werd de conclusie getrokken, dat er sprake was van een methemoglobinemie. Er werd geen methHb-bepaling verricht. De behandeling werd hierna niet hervat. Een tweede patiënt, behandeld door Dr RA Geerdink, internist te Amersfoort, maakte tijdens behandeling met ammoniumnitraat een bewezen methemoglobinemie door. Het gemeten percentage was 35. Niet nagegaan is, of de oplossing die de patiënt gebruikte, natriet bevatte. De patiënt, die tevens leed aan een ernstige CARA, bleek later een methemoglobinereductasedeficiëntie te hebben. Na staken van de ammoniumnitraat verdween de methemoglobinemie. De medicatie werd niet hervat. Patiënt overleed korte tijd later aan de gevolgen van het longlijden.

3.5.2 Conclusies en therapie

Tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat werd geen methemoglobinemie van betekenis waargenomen.

Een matige toename van de methHb-concentratie hoeft niet te worden behandeld. Zo mogelijk moet de oorzaak worden weggenomen. Bij ernstige klachten is behandeling noodzakelijk. Door een overmaat van een reducerende stof toe te dienen, wordt weer HbO₂ gevormd. Het middel van keuze is het methyleenblauw, dat in een dosering van 1 mg/kg lichaamsgewicht langzaam intraveneus kan worden toegediend. Bij onvoldoende reactie kan de injectie na 1 uur worden herhaald in een dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht (Wintrobe 1974). De bijwerking is dosisafhankelijk en reversibel, behoudens bij een massale intoxicatie (zoals in Venray in 1980).

3.6 KWANTITATIEVE BOTHISTOLOGIE EN CA-METABOLISME VOOR EN TIJDENS GEBRUIK VAN AMMONIUMNITRAAT

Bij een aantal patiënten bleek tijdens de behandeling met ammoniumnitraat de Ca-uitscheiding toe te nemen. Hoewel het verschil ten opzichte van de periode vóór de behandeling niet significant was, leek er wel een tendens naar toename te bestaan (Froeling 1978). Als reden hiervoor kunnen een paar mogelijkheden worden genoemd:

1. een geringe metabole acidose met een verhoogde botafbraak als gevolg
2. een toegenomen Ca-absorptie in de darm ten gevolge van een verbeterde nierfunctie, waarbij meer $1.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ zou kunnen worden gevormd.

3.6.1 Patiënten en methoden

De bovenvermelde tendens was aanleiding om bij een groep patiënten, die met ammoniumnitraat werd behandeld, zowel voor als tijdens de behandeling een aantal parameters van de Ca-huishouding te verzamelen. De tweede serie waarnemingen van de patiënt werd 6-12 maanden na de start van de behandeling met ammoniumnitraat verricht. De dosering van ammoniumnitraat bedroeg 4,5 - 9 gram. De patiënten die in dit onderzoek participeerden, hadden behalve het niersteenlijden geen andere ziekten. Met name metabole ziekten werden op grond van klinisch-chemisch onderzoek en de kwalitatieve beoordeling van het botbiopt uitgesloten. Een andere behandeling, die het Ca-metabolisme kon beïnvloeden, werd niet gegeven. Geadviseerd werd grote hoeveelheden van Ca- en fosfaathoudende producten in het dieet te vermijden, evenals enige oxalaatbeperking. Verder waren er geen dieetrestricties, noch tijdens de observatieperiodes, noch tijdens de behandelingsperiode. In tabel 3.21 zijn de patiëntengegevens met betrekking tot nierfunctie, plasma-calcium en -fosfaat evenals pH van nuchtere maaginhoud en steenanalyse vermeld bij deze 12 patiënten werden de onderstaande gegevens verzameld, voorafgaande aan de therapie en na 6-12 maanden behandeling met ammoniumnitraat.

pat nr	gesl. leeftijd	pH nuchtere maaginhoud	kwant. steenanalyse	voor tijdens	ECC ml/min	plasmawaarden	
						Ca mmol/l	PO ₄ mmol/l
1	M	geen	fosfaat	voor	95	2,37	0,84
	63	vrij zuur		tijdens	70	2,40	1,05
2	V	zuur	fosfaat	voor	120	2,28	0,93
	28			tijdens	140	2,41	1,29
3	M	zuur	mengsteen	voor	150	2,25	0,88
	30			tijdens	141	2,42	0,74
4	M	3,09	fosfaat	voor	105	2,46	0,95
	48			tijdens	100	2,43	0,76
5	M	5,81	?	voor	115	2,50	0,93
	29			tijdens	115	2,43	0,95
6	V	6,1	fosfaat	voor	85	2,41	0,83
	23			tijdens	100	2,36	0,86
7	V	1,3	oxalaat	voor	95	2,44	1,10
	57			tijdens	85	2,13	0,79
8	M	n.v.	fosfaat	voor	160	2,36	0,80
	32			tijdens	185	2,39	0,88
9	V	2,0	fosfaat	voor	100	2,48	1,19
	48			tijdens	120	2,33	0,89
10	M	n.v.	fosfaat	voor	142	2,30	0,89
	49			tijdens	150	2,50	0,81
11	M	7,0	fosfaat	voor	160	2,39	0,78
	39			tijdens	160	2,41	0,86
12	V	n.v.	fosfaat	voor	108	2,24	0,89
	35			tijdens	119	2,41	1,12

TABEL 3.21 Laboratoriumgegevens van 12 patiënten met nierstenen voor en tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat

1. Ca-uitscheiding in 24-uurs urine

De uitscheiding is de som van de darmabsorptie en netto botresorptie.

2. Ca/kreatinineratio in urine

Bij de nuchtere patiënt wordt een urinemonster verzameld. De Ca - kreatinineratio in dit monster wordt als een maat voor de botresorptie beschouwd (Nordin 1976).

3. Ca-retentiemeting met de whole body counter

Na toediening van $10 \mu\text{Cu } ^{47}\text{Ca}$ per os wordt op verschillende tijdstippen de hoeveelheid ^{47}Ca in het lichaam gemeten. Een deel van het toegediende ^{47}Ca verlaat het lichaam met de ontlasting. Een ander deel wordt in de darm geabsorbeerd en vervolgens onder andere ingebouwd in bot. Na 7 dagen gaan de meetpunten verlopen volgens een semilogaritmische curve. Als deze waarden worden geëxtrapoleerd naar het tijdstip 0, dan wordt een maat verkregen voor de hoeveelheid calcium die in de darm is geabsorbeerd.

4. Kwantitatieve botmorfometrie

Dit onderzoek, waarvoor bot via een cristabiopsie werd verkregen, heeft plaatsgevonden op het laboratorium voor metabole botziekten van de Rijksuniversiteit te Utrecht (Dr WJ Visser). Een beschrijving van de onderzoeksmethode is opgenomen in hoofdstuk 8.

Van patiënten, die langdurig werden behandeld met ammoniumnitraat, en die niet in het bovenstaande onderzoek waren opgenomen, werd vóór en tijdens de behandeling de Ca-uitscheiding in 24-uurs urine gecontroleerd. Geen van de patiënten gebruikte een medicament, dat invloed had op de Ca-uitscheiding (zoals thiazide-diuretica). In de behandelingsperiode werd onderscheid gemaakt tussen de uitkomsten, die in de eerste 3 maanden werden verkregen en die, welke na tenminste 6 maanden behandeling zijn verzameld.

3.6.2 Resultaten

De resultaten van de waarnemingen bij 12 patiënten zijn vermeld in tabel 3.22. De Ca-uitscheiding in 24-uurs urine bleek onder invloed van de behandeling met ammoniumnitraat een geringe, maar wel significante stijging te vertonen ($p < 0,05$). De Ca - kreatinineratio veranderde niet significant ($p > 0,05$). Ook de uitkomsten van de Ca-absorptie veranderden niet significant ($p > 0,05$).

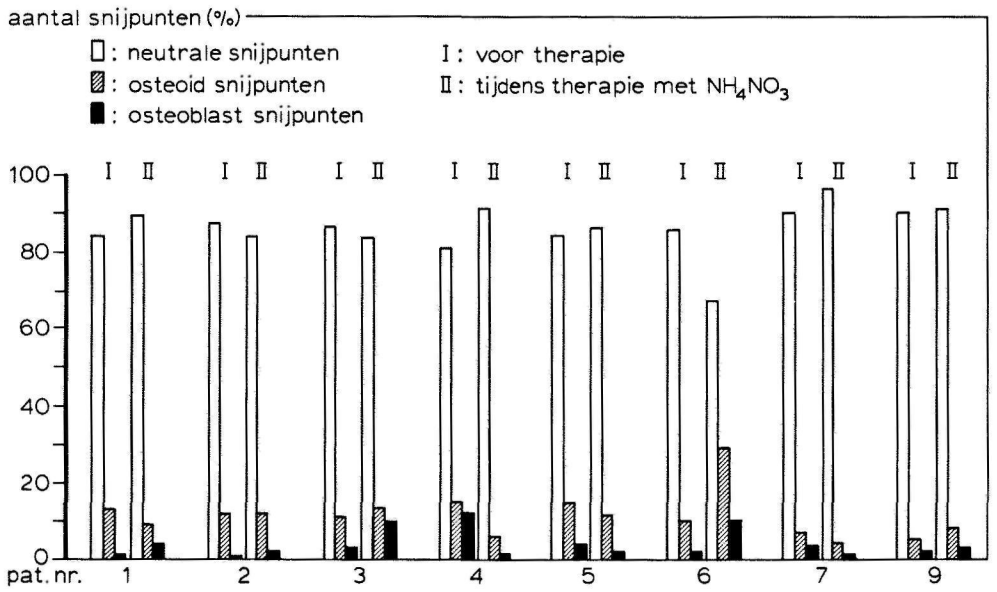
pat nr	Ca/uitsch in VOOR	24 uurs urine TIJDENS	Ca/kreat VOOR	ratio TIJDENS	Ca-absorptie VOOR	(% dosis) TIJDENS																																																																																																																						
1	2,42	4,15	0,24	0,16	23,47	28,67																																																																																																																						
	4,05	6,29	0,42	0,20			2	4,26	5,59	0,21	0,12	23,62	21,47	4,92	3,78	0,29	0,19	3	3,0	10,45	0,25	0,50	25,13	43,61	5,39	9,32	0,22	0,40	4	8,39	8,21	0,20	0,37	31,12	32,39	5,97	13,1	0,19	0,22	5	5,50	7,74	0,10	0,39	23,77	20,64	7,59	6,95	0,30	0,32	6	6,34	4,78	0,17	0,19	20,53	34,68	4,96	4,52	0,28	0,07	7	6,15	5,86	0,34	0,18	51,80	40,81	4,46	3,31	0,39	0,19	8	13,22	13,29	0,32	0,24	34,83	30,56	11,14	16,04	0,21	0,17	9	4,80	5,85	0,44	0,38	21,91	26,09	4,90	5,70	0,33	0,46	10	11,73	11,10	0,18	0,12	24,96	26,60	15,72	11,57	0,22	0,15	11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58	9,15	14,7	0,28	0,98	12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02
2	4,26	5,59	0,21	0,12	23,62	21,47																																																																																																																						
	4,92	3,78	0,29	0,19			3	3,0	10,45	0,25	0,50	25,13	43,61	5,39	9,32	0,22	0,40	4	8,39	8,21	0,20	0,37	31,12	32,39	5,97	13,1	0,19	0,22	5	5,50	7,74	0,10	0,39	23,77	20,64	7,59	6,95	0,30	0,32	6	6,34	4,78	0,17	0,19	20,53	34,68	4,96	4,52	0,28	0,07	7	6,15	5,86	0,34	0,18	51,80	40,81	4,46	3,31	0,39	0,19	8	13,22	13,29	0,32	0,24	34,83	30,56	11,14	16,04	0,21	0,17	9	4,80	5,85	0,44	0,38	21,91	26,09	4,90	5,70	0,33	0,46	10	11,73	11,10	0,18	0,12	24,96	26,60	15,72	11,57	0,22	0,15	11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58	9,15	14,7	0,28	0,98	12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02	8,88	0,38	0,29								
3	3,0	10,45	0,25	0,50	25,13	43,61																																																																																																																						
	5,39	9,32	0,22	0,40			4	8,39	8,21	0,20	0,37	31,12	32,39	5,97	13,1	0,19	0,22	5	5,50	7,74	0,10	0,39	23,77	20,64	7,59	6,95	0,30	0,32	6	6,34	4,78	0,17	0,19	20,53	34,68	4,96	4,52	0,28	0,07	7	6,15	5,86	0,34	0,18	51,80	40,81	4,46	3,31	0,39	0,19	8	13,22	13,29	0,32	0,24	34,83	30,56	11,14	16,04	0,21	0,17	9	4,80	5,85	0,44	0,38	21,91	26,09	4,90	5,70	0,33	0,46	10	11,73	11,10	0,18	0,12	24,96	26,60	15,72	11,57	0,22	0,15	11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58	9,15	14,7	0,28	0,98	12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02	8,88	0,38	0,29																			
4	8,39	8,21	0,20	0,37	31,12	32,39																																																																																																																						
	5,97	13,1	0,19	0,22			5	5,50	7,74	0,10	0,39	23,77	20,64	7,59	6,95	0,30	0,32	6	6,34	4,78	0,17	0,19	20,53	34,68	4,96	4,52	0,28	0,07	7	6,15	5,86	0,34	0,18	51,80	40,81	4,46	3,31	0,39	0,19	8	13,22	13,29	0,32	0,24	34,83	30,56	11,14	16,04	0,21	0,17	9	4,80	5,85	0,44	0,38	21,91	26,09	4,90	5,70	0,33	0,46	10	11,73	11,10	0,18	0,12	24,96	26,60	15,72	11,57	0,22	0,15	11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58	9,15	14,7	0,28	0,98	12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02	8,88	0,38	0,29																														
5	5,50	7,74	0,10	0,39	23,77	20,64																																																																																																																						
	7,59	6,95	0,30	0,32			6	6,34	4,78	0,17	0,19	20,53	34,68	4,96	4,52	0,28	0,07	7	6,15	5,86	0,34	0,18	51,80	40,81	4,46	3,31	0,39	0,19	8	13,22	13,29	0,32	0,24	34,83	30,56	11,14	16,04	0,21	0,17	9	4,80	5,85	0,44	0,38	21,91	26,09	4,90	5,70	0,33	0,46	10	11,73	11,10	0,18	0,12	24,96	26,60	15,72	11,57	0,22	0,15	11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58	9,15	14,7	0,28	0,98	12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02	8,88	0,38	0,29																																									
6	6,34	4,78	0,17	0,19	20,53	34,68																																																																																																																						
	4,96	4,52	0,28	0,07			7	6,15	5,86	0,34	0,18	51,80	40,81	4,46	3,31	0,39	0,19	8	13,22	13,29	0,32	0,24	34,83	30,56	11,14	16,04	0,21	0,17	9	4,80	5,85	0,44	0,38	21,91	26,09	4,90	5,70	0,33	0,46	10	11,73	11,10	0,18	0,12	24,96	26,60	15,72	11,57	0,22	0,15	11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58	9,15	14,7	0,28	0,98	12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02	8,88	0,38	0,29																																																				
7	6,15	5,86	0,34	0,18	51,80	40,81																																																																																																																						
	4,46	3,31	0,39	0,19			8	13,22	13,29	0,32	0,24	34,83	30,56	11,14	16,04	0,21	0,17	9	4,80	5,85	0,44	0,38	21,91	26,09	4,90	5,70	0,33	0,46	10	11,73	11,10	0,18	0,12	24,96	26,60	15,72	11,57	0,22	0,15	11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58	9,15	14,7	0,28	0,98	12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02	8,88	0,38	0,29																																																															
8	13,22	13,29	0,32	0,24	34,83	30,56																																																																																																																						
	11,14	16,04	0,21	0,17			9	4,80	5,85	0,44	0,38	21,91	26,09	4,90	5,70	0,33	0,46	10	11,73	11,10	0,18	0,12	24,96	26,60	15,72	11,57	0,22	0,15	11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58	9,15	14,7	0,28	0,98	12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02	8,88	0,38	0,29																																																																										
9	4,80	5,85	0,44	0,38	21,91	26,09																																																																																																																						
	4,90	5,70	0,33	0,46			10	11,73	11,10	0,18	0,12	24,96	26,60	15,72	11,57	0,22	0,15	11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58	9,15	14,7	0,28	0,98	12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02	8,88	0,38	0,29																																																																																					
10	11,73	11,10	0,18	0,12	24,96	26,60																																																																																																																						
	15,72	11,57	0,22	0,15			11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58	9,15	14,7	0,28	0,98	12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02	8,88	0,38	0,29																																																																																																
11	10,9	15,3	0,23	0,48	29,90	27,58																																																																																																																						
	9,15	14,7	0,28	0,98			12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v	6,02	8,88	0,38	0,29																																																																																																											
12	7,74	7,78	0,25	0,31	n.v	n.v																																																																																																																						
	6,02	8,88	0,38	0,29																																																																																																																								

TABEL 3.22 Gegevens van de Ca-uitscheiding in 24-uurs urine, Ca/kreatinineratio en Ca-retentiemeting bij 12 patiënten met nierstenen voor en tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat

pat nr	voor tijdens	neutrale snijpunten	osteoid snijpunten	osteoblast snijpunten	Howshipse lacunes	Howshipse lacunes + osteoclasten
1	voor	85,5	13,2	1,4	0,8	0,6
	tijdens	89,2	8,5	3,7	1,2	1,2
2	voor	87,7	12,2	0,9	0	0
	tijdens	84,3	12,4	2,3	1,7	1,6
3	voor	86,6	11,2	2,7	1,3	0,6
	tijdens	84,2	13,5	9,6	1,0	1,3
4	voor	81,3	15,4	11,9	1,5	1,2
	tijdens	91,5	6,3	1,6	1,5	0,7
5	voor	85,0	14,7	4,0	0,2	0
	tijdens	86,3	11,7	2,3	1,6	0,3
6	voor	86,0	10	2,4	2,8	1,2
	tijdens	66,9	28,4	10,4	2,7	2,0
7	voor	89,7	6,9	3,5	0,8	2,6
	tijdens	94,9	3,7	1,0	0,6	0,8
9	voor	89,9	5,4	1,9	2,3	2,3
	tijdens	90,6	8,2	2,5	0,8	0,4

TABEL 3.23 Botmorfometrische gegevens van 8 patiënten met nierstenen, voor en tijdens behandeling met ammoniumnitraat. De getallen geven het percentage weer van het totaal aantal snijpunten

Van 8 patiënten werden twee cristabiopsieën beoordeeld. De gegevens zijn weergegeven in tabel 3.23 en figuur 3.4. Uit deze gegevens bleek, dat de hoeveelheid osteoid slechts bij 1 patiënt was toegenomen (patiënt 6), bij de andere patiënten bleef dit ongeveer gelijk. Het verschil was niet significant ($p > 0,05$). Het aantal getroffen osteoblasten nam toe bij 2 patiënten (patiënt 3 en 6). Bij patiënt 4 nam het aantal osteoblasten af. Statistisch bleek het verschil evenmin significant ($p > 0,05$). Alle berekeningen werden uitgevoerd met behulp van de Student - t - test voor gepaarde waarnemingen. Voor de Ca-uitscheiding, de Ca/kreatinine-ratio en de Ca-retentiemeting werd eenzijdig getoetst, voor de botmorfometrie werd tweezijdig getoetst.



FIGUUR 3.4 De toestand in een botbiopt voor (I) en tijdens (II) de behandeling met ammoniumnitraat

De patiënten, die langdurig werden behandeld met ammoniumnitraat waren in 4 groepen verdeeld op grond van de samenstelling van de steen en vanwege de duur van de behandeling (zie hoofdstuk 4 en 5). De groepen bestonden uit respectievelijk 24, 26, 19 en 25 patiënten. Bij geen van de groepen bleek de Ca-uitscheiding significant toe te nemen ($p > 0,05$). Dit gold zowel voor de metingen in de eerste 3 maanden ten opzichte van de blanco periode, als voor de metingen na meer dan 6 maanden ten opzichte van de blanco en ten opzichte van de metingen in de eerste 3 maanden. Voor de berekeningen werd eveneens de Student - t - toets voor gepaarde waarnemingen gebruikt; er werd eenzijdig getoetst.

3.6.3 Conclusies

De behandeling met ammoniumnitraat bij patiënten met nierstenen, veroorzaakt na 6-12 maanden een slechts geringe toename van de Ca-uitscheiding die bij eenzijdige toetsing significant blijkt. De effecten hiervan zijn echter niet duidelijk waarneembaar in de botresorptie (Ca-kreatinineratio) of Ca-absorptie in de darm (Ca-retentiemeting). Ook de botmorfometrie veranderde in deze periode niet. Bij een andere patiëntengroep, eveneens met nierstenen, wordt geen significante toename van de Ca-uitscheiding gezien tijdens een behandeling met ammoniumnitraat van tenminste 6 maanden.

Op grond van alle gegevens kan worden geconcludeerd dat er onder invloed van ammoniumnitraat geen grote veranderingen optreden in de Ca-huishouding.

3.7 SAMENVATTING

De bijwerkingen van het ammoniumnitraat werden nagegaan. Hierbij bleken de bijwerkingen in de tractus digestivus (misselijkheid, braken, diarree) in het algemeen dosisafhankelijk en reversibel. Bij een klein aantal (12) patiënten moest om deze reden de behandeling met ammoniumnitraat worden gestaakt.

Een metabole acidose is onder meer afhankelijk van de nierfunctie. Bij een E.C.C. > 80 ml/min komt het probleem als regel niet voor. Als bij een lagere klaring een acidose ontstaat, moet de dosis worden aangepast. Als de nierfunctie spontaan aanleiding geeft tot een metabole acidose, kan ammoniumnitraat niet meer worden voorgeschreven.

Nitrietvorming uit nitraat kan optreden onder invloed van het bacteriële nitraatreductase. Het menselijk lichaam kan nitriet niet reduceren. Uit het verrichte onderzoek bleek, dat er geen correlatie bestond tussen de nitraat- en nitrietconcentratie in de urine, zodat de eventuele vorming van nitriet van andere factoren afhankelijk lijkt te zijn. Uit de litteratuur is bekend dat de nitrietvorming in speeksel afhankelijk is van de nitraat-concentratie die aanwezig is, waarnemingen bij 2 proefpersonen konden dit bevestigen. In bloed wordt het nitriet weer omgezet tot nitraat. Bij de bepaling kon nitriet nooit worden aangetoond. De door ons voorgeschreven ammoniumnitraatoplossing bleek geen nitriet te bevatten na beënten of bewaren bij kamertemperatuur.

De gevaren van nitriet zijn de mogelijkheid van nitrosaminevorming, methemoglobinemie en een perifere vaatverwijding, eventueel gepaard gaande met collaps (nitrobaat). Er bleek geen toename van vluchtige nitrosaminen in urine en speeksel op te treden bij eenmalige of langdurige nitraatinname. Er was geen relatie met de nitraat- of nitrietconcentratie. Ook in urine van patiënten met een urineweginfectie werden niet méér nitrosaminen aangetroffen.

Een ander gevolg van een verhoogde nitrietconcentratie, een methemoglobinemie, kwam in het hiervoor onderzochte patiëntenmateriaal niet voor. De incidenteel gemelde gevallen berusten waarschijnlijk op een verhoogde nitrietinname waarvan de herkomst niet duidelijk is.

De veronderstelling, dat langdurig gebruik van ammoniumnitraat een nadelige invloed op de Ca-huishouding zou hebben, kon grotendeels worden weerlegd. Uit het onderzoek bij 12 patiënten bleek geen verandering van de Ca-kreatinineratio, de Ca-retentiemeting en de kwantitatieve bothistomorfometrie op te treden. De Ca-uitscheiding in 24-uurs urine toonde bij deze patiënten een geringe, maar wel significante toename. De botmorfometrie veranderde niet. Een andere patiëntengroep toonde geen toename van de Ca-uitscheiding ten gevolge van de behandeling met ammoniumnitraat.

DE LANGDURIGE BEHANDELING VAN PATIENTEN MET AMMONIUMNITRAAT:
VRAAGSTELLING VOOR HET ONDERZOEK EN VERZAMELING VAN
HET PATIENTENMATERIAAL

4.1 INLEIDING

Zoals in hoofdstuk 1 is aangegeven, kozen wij voor ammoniumnitraat als middel om de urine aan te zuren. Een dergelijke behandeling wordt in de literatuur regelmatig genoemd, er zijn echter geen studies, die het effect en de behandelingsmogelijkheden op lange termijn hiervan hebben nagegaan.

Uit vorig onderzoek (Froeling 1978) bleek, dat bij patiënten met voornamelijk Ca-fosfaatbevattende nierstenen een duidelijke afname van nierstenen optrad. Bij patiënten met Ca-oxalaatbevattende nierstenen werd het ammoniumnitraat eveneens toegepast. Onder andere vanwege het kleine aantal patiënten kon geen duidelijke uitspraak worden gedaan over de effecten van deze behandeling.

De patiënten in dit onderzoek waren grotendeels geselecteerd. Velen hadden al meerdere keren een recidief van nierstenen gehad. Dit had met name consequenties voor de motivatie om de behandeling voort te zetten. Om te kunnen nagaan of deze profylactische behandeling in een eerder stadium van het niersteenlijden kon worden toegepast, moest het patiëntenmateriaal worden uitgebreid. In 1975-1976 werd daarom contact gezocht met een aantal andere ziekenhuizen. Patiënten uit de volgende 10 ziekenhuizen namen deel aan het onderzoek:

Groot Ziekengasthuis te 's-Hertogenbosch

St. Catharinaziekenhuis te Eindhoven

St. Annaziekenhuis te Geldrop

St. Jozefziekenhuis te Venlo

St. Ignatiusziekenhuis, Diakonessenziekenhuis en St. Laurensziekenhuis te Breda

St. Franciscusziekenhuis te Roosendaal

Ziekenhuis Lievensberg te Bergen op Zoom en

St. Elisabethziekenhuis te Amersfoort.

Op deze wijze kregen wij de beschikking over de gegevens van een grote groep patiënten, waarbij de behandeling in een vroeger stadium van het niersteenlijden kon worden voorgeschreven.

4.2 VRAAGSTELLING VOOR HET ONDERZOEK

De vraagstelling werd als volgt geformuleerd:

1. neemt de recidiefkans van het niersteenlijden af in vergelijking met de periode vóór behandeling en met wat hierover bekend is in de literatuur
2. is een langdurige behandeling met ammoniumnitraat, bedoeld als profylaxe, mogelijk, gezien de objectieve en subjectieve nadelen, die hieraan zijn verbonden voor de patiënt.

4.3 VERZAMELEN VAN HET PATIENTENMATERIAAL

Patiënten werden in het onderzoek opgenomen, als zij Ca-houdende stenen hadden (gehad), waarbij de meeste aandacht uitging naar patiënten met Ca-fosfaatbevattende nierstenen.

Ook patiënten met oxalaatbevattende nierstenen werden toegelaten tot het onderzoek. Uit onderzoek van onder andere Meyer (1975) en Zarembski (1976) is bekend dat oxalaatstenen een kleine kern van Ca-fosfaat kunnen bevatten, waarop de oxalaatkristallen vervolgens neerslaan.

In totaal werden 268 patiënten in het onderzoek opgenomen, waarvan 104 uit Nijmegen en 164 uit de andere ziekenhuizen. Aanvankelijk waren nog circa 40 patiënten tot het onderzoek toegelaten. Zij vielen af, omdat de behandeling na zeer korte tijd werd gestaakt en er geen verdere gegevens bekend waren.

Voorafgaande aan de behandeling werden gegevens verzameld over de voorgeschiedenis met betrekking tot het niersteenlijden, de familie-anamnese en de behandeling(en) die had(den) plaatsgevonden. Tevens werden de aard en het aantal operaties, dat verricht werd vanwege het niersteenlijden, genoteerd. De laboratoriumgegevens hadden betrekking op nierfunctie, plasma-calcium, -fosfaat, -urinezuurgehalte, mineralenspectrum en urine-kweek. Röntgenonderzoek in de vorm van een I.V.P. en een blanco overzichtopname waarop de steen (stenen) zichtbaar was (waren), moest beschikbaar zijn. Zo mogelijk werden de Ca-uitscheiding in 24 uurs-urine, NH_4Cl en/of ammoniumnitraatbelasting verricht, evenals een kwantitatieve niersteenanalyse.

4.4 METHODEN OM PATIENTEN IN TE DELEN

Patiënten met Ca-houdende stenen zouden in groepen kunnen worden ingedeeld op grond van:

1. de niersteenanalyse
2. het röntgenologische aspect
3. het klinische beeld

Hiervan is de (kwantitatieve) niersteenanalyse de meest objectieve methode. De methoden worden kort besproken en vervolgens worden de eerste 2 methoden met elkaar vergeleken.

1. de niersteenanalyse

Hiervoor zijn meerdere methoden beschikbaar. Onze patiënten werden ingedeeld op grond van de verhouding tussen oxalaat en fosfaat in de steen. Voor dit doel kan worden volstaan met een kwantitatieve chemische analyse. Hierbij vindt weliswaar geen exacte bepaling plaats van de kristalstructuur, maar uit de literatuur is bekend, dat het bij fosfaatstenen bijna

steeds gaat om de hydroxyapatiet of struviet (Prien 1958). Bij de hier gebruikte indeling spreken wij van een fosfaatsteen, als de verhouding fosfaat:oxalaat bij de chemische analyse ≥ 2 bedraagt, van een oxalaatsteen, als de verhouding fosfaat:oxalaat $\leq \frac{1}{2}$ is en van een mengsteen als de verhouding fosfaat:oxalaat $> \frac{1}{2}$ en < 2 is. Uit het bovenstaande is duidelijk, dat een kwalitatieve niersteenanalyse voor dit doel niet bruikbaar is.

Een andere betrouwbare analyse wordt verkregen met de röntgendiffractie. Bij deze methode worden de kristalstructuren in de steen geanalyseerd en opgegeven in procenten van het totaal. Op grond hiervan kan eveneens een indeling worden gemaakt in fosfaat, oxalaat of mengsteen.

Eventuele andere analysemethoden vallen buiten het bestek van dit onderzoek.

2. röntgenologisch aspect van de niersteen

Het röntgenaspect van de steen verraadt vaak de chemische samenstelling. Een overwegend uit Ca-fosfaat bestaande steen heeft een glad oppervlak en een egaal aspect. Eventueel zijn er groeiringen zichtbaar in de steen. De steen heeft vaak een ronde of ovale vorm. Een aparte groep van de Ca-fosfaatbevattende nierstenen wordt gevormd door de koraalstenen. Zij zijn een afgietsel van een deel of van het gehele bekkenkelkensysteem. Oxalaatstenen zijn meestal klein, zijn soms met meer tegelijk in een nier aanwezig en hebben een onregelmatig oppervlak. Tevens bestaat er een fijne onregelmatigheid van de röntgendoorlaatbaarheid, zodat zij een gespikkeld aspect hebben.

Röntgenologisch hebben de mengstenen kenmerken van zowel de oxalaat- als de fosfaatstenen. Het zijn echter nooit koraalstenen (Bloch 1980, Kröpelin 1980).

3. het klinische beeld

Hoewel de patiënten met Ca-fosfaatbevattende nierstenen als groep te onderscheiden zijn van de patiënten met Ca-oxalaatbevattende nierstenen, zijn deze kenmerken niet bruikbaar om een patiënt onder te brengen in één van de groepen. Alle symptomen kunnen bij beide soorten nierstenen voorkomen. Hierop wordt in hoofdstuk 5 nader ingegaan.

4.4.1 Vergelijking van de kwantitatieve chemische analyse en het rontgenologisch aspect van nierstenen

Om een indruk te krijgen van de overeenkomst tussen de kwantitatieve chemische steenanalyse en het rontgenologisch aspect van dezelfde niersteen, werden beide methoden met elkaar vergeleken.

Van 49 patiënten was een kwantitatieve chemische analyse bekend van een steen, die bij operatie was verkregen. Bij deze patiënten werd de operatie direct gevolgd door behandeling met ammoniumnitraat. Van alle patiënten was tevens een rontgenologische beoordeling aanwezig van dezelfde steen. Honderdtachtig maal was er een niersteenanalyse van een steen, die enige tijd voordat de behandeling met ammoniumnitraat begon, was vrijgekomen. Er was dus meestal een interval tussen steenanalyse en rontgenfoto. Een aantal van deze stenen was verkregen bij een vroegere operatie, een ander deel kwam via de natuurlijke weg. Van sommige patiënten was er een steenanalyse van een steen, die bij het begin van de behandeling was verkregen, en tevens van een vroeger tijdstip. Beide analyses werden in dit deel van het onderzoek verwerkt. Het tijdsinterval tussen het vrijkomen van de steen en de start van de behandeling met ammoniumnitraat, was in het algemeen niet meer dan 2 jaar, zodat geen rekening gehouden hoefde te worden met eventuele verandering van de steensamenstelling in dit tijdsbestek. De rontgenfoto's werden gezamenlijk beoordeeld door P. Froeling en schrijfster dezes. Om de resultaten van deze beoordeling zo min mogelijk te beïnvloeden, waren de bijbehorende klinische en biochemische gegevens niet beschikbaar tijdens de bespreking van de foto's.

Bij de vergelijking van beide onderzoeksmethoden werd uitgegaan van de indeling in fosfaatstenen, oxalaatstenen en mengstenen. In tabel 4.1 is weergegeven, hoe de relatie is tussen de niersteenanalyse en de rontgenologische beschrijving van de steen. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen de steenanalyses van stenen, die bij operatie aan het begin van de therapie zijn verkregen (links in de tabel) en de niersteenanalyse uit verleden (rechts). Uit de gegevens blijkt dat van alle stenen respectievelijk 80 en 71% rontgenologisch juist werden beoordeeld.

		kwant. niersteenanalyse van postoperatieve steen			kwant. niersteenanalyse uit het verleden		
		fosfaat	oxalaat	mengsteen	fosfaat	oxalaat	mengsteen
RÖNTGEN-	fosfaat	31	1	3	88	6	11
BEVINDINGEN	oxalaat	0	6	3	5	26	6
	mengsteen	3	0	2	15	9	14

TABEL 4.1 Vergelijking tussen kwantitatieve niersteenanalyse en röntgenaspect van stenen
links :analyse en foto van dezelfde steen en
rechts:meestal van verschillende stenen

Uitgaande van het röntgenbeeld bleek bij de fosfaatstenen respectievelijk 11 en 16% fout positief te zijn beoordeeld. Voor de oxalaatstenen was respectievelijk 33 en 30% fout positief. Aangezien deze fout positieve waarnemingen van de stenen uit het verleden en van het begin van de therapie niet verschillen, is het verantwoord om de gegevens van beide series in één groep onder te brengen. Zij zijn weergegeven in tabel 4.2

		kwantitatieve niersteenanalyse			
		fosfaat	oxalaat	mengsteen	TOTAAL
RÖNTGEN-	fosfaat	119	7	14	140
BEVINDINGEN	oxalaat	5	32	9	46
	mengsteen	18	9	16	43
	TOTAAL	142	48	39	229

TABEL 4.2 Vergelijking tussen kwantitatieve niersteenanalyse en röntgenbevindingen van 229 stenen

Hieruit komt het volgende naar voren. van alle rontgenologische beoordelingen was 73% juist. De fosfaatstenen werden in 85% juist beoordeeld. Fout-positief en fout-negatief werden respectievelijk 15 en 16% van de stenen geduid. In beide situaties werd ongeveer 2/3 hiervan gevormd door de mengstenen. Hieruit kan worden afgeleid dat 95% van de stenen, die op rontgenologische gronden als fosfaatstenen zijn beschreven, geheel of gedeeltelijk uit fosfaat zijn opgebouwd. Gezien deze gegevens is de rontgenologische steenanalyse voor fosfaatstenen goed bruikbaar. Als er geen niersteenanalyse beschikbaar is, is het toch verantwoord om de patient in te delen aan de hand van de röntgenbeschrijving van de steen. Het maken van een onderscheid tussen de oxalaat- en mengstenen bleek minder betrouwbaar. Van de oxalaatstenen bleek een juiste rontgenbeoordeling mogelijk in 67% van de gevallen. Bij de verkeerd beoordeelde stenen bleken ongeveer even veel fosfaat- als mengstenen voor te komen. Bij de als fout-positief beoordeelde stenen was de groep van de mengstenen 2x zo groot als de groep van de fosfaatstenen (respectievelijk 19 en 11%). De mengstenen leverden rontgenologisch de grootste problemen op. Slechts 41% werd rontgenologisch juist beoordeeld. De meeste verkeerd beoordeelde stenen bleken in de groep van de fosfaatstenen terecht te komen (fout-negatief: 36%, fout-positief 42%). De mengstenen waren dus rontgenologisch niet te onderscheiden van de fosfaatstenen of de oxalaatstenen.

Uit het bovenstaande is duidelijk, dat de steensamenstelling met behulp van een rontgenfoto minder nauwkeurig is vast te stellen, dan door middel van een kwantitatieve niersteenanalyse. Bij de indeling in fosfaat-, meng- en oxalaatstenen zijn de fosfaatstenen rontgenologisch goed herkenbaar. De patiënten met mengstenen komen niet als aparte groep naar voren. Om die reden kan door middel van rontgenonderzoek een indeling in niet meer dan twee groepen worden gemaakt, waarbij mengstenen worden ondergebracht bij de groep van de oxalaatstenen.

4.4.2 Indeling van de patiënten op grond van chemische of röntgenologische analyse

Als van een patiënt zowel een chemische als een röntgenologische niersteenanalyse bekend was, werd de patiënt ingedeeld aan de hand van de chemische analyse. De andere patiënten werden ingedeeld naar de röntgenologische analyse.

Als volgt werden 2 groepen gevormd:

1. patiënten met fosfaatstenen
2. overige patiënten. Deze groep is heterogeen en bestaat uit patiënten met zowel fosfaat-, -oxalaat als mengstenen. Op grond van de gegevens in tabel 4.2 zal van de patiënten zonder steenanalyse circa 26% worden gevormd door fosfaatstenen, circa 46% door oxalaatstenen en circa 28% door mengstenen. De hele groep zal vervolgens worden aangeduid als "patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen".

4.5 VORMGEVING VAN AMMONIUMNITRAAT

Ammoniumnitraat is een goed oplosbaar zout, dat in oplossing volledig is gedissocieerd. Een 15%-ige oplossing heeft een pH van 6-6,5. In vaste vorm zijn het witte kristallen, die sterk hygroscopisch zijn. Er bestaat kans op explosie, als er druk wordt uitgeoefend op de vaste stof. Door dit explosiegevaar is het niet mogelijk om ammoniumnitraat als tablet te produceren. Mengen met een inerte stof (zoals amylum) zou dit risico kunnen vermijden. De in te nemen hoeveelheden worden dan echter zo groot, dat dit op praktische bezwaren stuit. Mede daardoor werd ammoniumnitraat door ons voorgeschreven als drank. De arbitrair door ons gekozen concentratie bedroeg 15% (45 gram ammoniumnitraat per 300 ml water). Deze drank heeft een scherpe salmiakachtige smaak. Over de bijwerkingen zoals misselijkheid, braken, maagklachten en diarree is in hoofdstuk 3 mededeling gedaan. De door ons gebruikte maximale dosering van ammoniumnitraat is 3 x 20 ml, overeenkomend met 112 mmol/dag. Het wordt in opgeloste toestand bewaard bij 4°C, vanwege mogelijke bacteriegroei en in verband met de smaak.

4.6 SAMENVATTING

De vraagstelling voor het onderzoek werd geformuleerd.

De methoden om patiënten met Ca-houdende stenen in te delen werden met elkaar vergeleken. De voorkeur ging hierbij uit naar een kwantitatieve (chemische) niersteenanalyse. De röntgenfoto maakte in de meeste gevallen een duidelijk onderscheid tussen fosfaatstenen enerzijds en oxalaat- en mengstenen anderzijds. De oxalaat- en mengstenen waren röntgenologisch onvoldoende van elkaar te onderscheiden. De chemische steenanalyse genoot de voorkeur boven de röntgenologische analyse.

Op grond van de steenanalyse en het röntgenbeeld kan een verdeling van de patiënten worden gemaakt in een groep met fosfaatstenen en een groep met voornamelijk oxalaat- en mengstenen.

Tot slot werd een enkel woord gewijd aan de vormgeving van ammoniumnitraat.

DE LANGDURIGE BEHANDELING VAN PATIENTEN MET AMMONIUMNITRAAT: INDELING EN BESCHRIJVING VAN HET PATIENTENMATERIAAL

5.1 INDELING VAN DE PATIENTEN

In het onderzoek zijn 268 patiënten opgenomen. Zoals al in hoofdstuk 4 is aangegeven, is het waarschijnlijk dat de patiënten uit de andere ziekenhuizen korter zijn behandeld met ammoniumnitraat dan de groep uit Nijmegen. Bovendien bleek er minder vaak een niersteenanalyse bekend te zijn van de patiënten van elders. Daarom werd naast de indeling op grond van de steensamenstelling, tevens een onderscheid gemaakt tussen de patiënten uit Nijmegen en van "elders". Zo ontstonden 4 patiëntengroepen:

1. patiënten met fosfaatstenen uit Nijmegen
55 patiënten, 9 maal geen steenanalyse
2. patiënten met fosfaatstenen, van elders
101 patiënten, 53 maal geen steenanalyse

3. patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen, uit Nijmegen
49 patiënten, 9 x geen steenanalyse
4. patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen, van elders
63 patiënten, 41 x geen steenanalyse

5.2 BESCHRIJVING VAN DE PATIENTENGROEPEN

De anamnestiche gegevens van de in 4 groepen verdeelde patiënten zijn weergegeven in tabel 5.1.

De patiëntengroep met fosfaatstenen bestond voornamelijk uit vrouwen (75%). De leeftijd, waarop de eerste klachten optraden was voor de groep uit Nijmegen iets lager, dan voor de groep van elders (respectievelijk 34,2 en 39,4 jr). De periode met klachten, voordat de behandeling met ammoniumnitraat werd ingesteld was voor de Nijmeegse groep gemiddeld 2,5 jaar langer. De meest voorkomende eerste klacht van de patiënten werd gevormd door een zeurende pijn in de nierloges (29%), een koliek (24%) of een urineweg-infectie (27%). De beide groepen verschilden hierin onderling niet veel. In de 2 jaar voorafgaande aan de behandeling met ammoniumnitraat kwam bij 62% een stekende of zeurende pijn in de nierloges voor. Dit viel niet steeds samen met de eerste klachten van het niersteenlijden, omdat deze gemiddeld veel langer tevoren waren opgetreden (respectievelijk 9,6 en 7,1 jr). Koliëken kwamen in de 2 jaar voorafgaande aan de behandeling voor bij 28% van de patiënten. De opgegeven gemiddelde koliekfrequentie bedroeg 4,3 bij deze 41 patiënten. In Nijmegen was dit 4,4 bij 18 patiënten, variërend van 1 tot 40 kolieken. Bij de 23 patiënten van elders kwamen gemiddeld 2,9 kolieken voor (1 tot 10 kolieken). Het verlies van steentjes kwam betrekkelijk weinig voor (bij 21%). Gemiddeld werden in Nijmegen 3,7 steentjes uitgeplast (16 patiënten), elders werden gemiddeld 6,0 steentjes uitgeplast (eveneens 16 patiënten). Er was weinig verschil tussen de frequentie van de meest voorkomende klachten als eerste klacht en in de 2 jaar voor het begin van de behandeling met ammoniumnitraat. Urineweginfecties kwamen in de periode van 2 jaar vrij veel voor in deze groep (bij 69%). Ongeveer de helft van deze infecties werd door *Proteus* veroorzaakt. Een deel van de patiënten maakte een pyelitis door. De oriënterende voedingsanamnese, waarbij vooral geïnformeerd werd naar het gebruik van veel calcium- en oxalaathoudende producten, leverde bij de meeste patiënten geen bijzonderheden op.

	FOSFAATSTENEN			VVL OXALAAT- EN MENGSTENEN		
	Nijmegen	Elders	Totaal	Nijmegen	Elders	Totaal
Aantal patienten	55	101	156	49	63	112
Geslacht (V/M)	4/1	2,6/1	3/1	1/2,5	1/2,3	1/2,4
Gem. leeftijd bij begin klachten (jr)	34,2	39,4	37,6	31,7	32,1	31,9
Gem. duur klachten bij begin NH ₄ NO ₃ (jr)	9,6	7,1	8,0	12,1	9,9	11,0
Meest voorkomende 1 ^o klacht (%)						
zeurende pijn	22	32	29	38	33	35
koliek	31	20	24	46	38	42
urinewegsinfectie	27	27	27	0	5	3
Aantal pat. in laatste 2 jr met (%)						
zeurende pijn	59	63	62	72	70	71
koliek	34	24	28	35	55	47
evakuatie van steentjes	29	16	21	51	43	47
urinekweek positief	72	67	69	19	27	23
Proteus	30	33	32	2	5	4
pyelitis	31	40	37	8	8	8
Familie-anamnese positief (%)	35	40	38	57	55	56
Voedingsanamnese positief (%)	17	21	20	36	18	25
Med. behandeling i.h. verleden (%)						
geen	55	84	74	55	70	63
thiazides	9	6	7	25	16	20
antibiotica	13	5	8	4	3	4
Aantal operaties i.h. verleden:						
lusextracties	4	19	23	4	11	15
ureterotomieën	27	36	63	19	22	41
pyelotomieën	33	81	114	35	62	97
pyelonefrotomieën	47	29	76	12	7	19
nephrectomieën	12	12	24	2	3	5
overigen		1	1			

TABEL 5.1 Anamnestiche gegevens van 268 patiënten, 156 patiënten met fosfaatstenen en 112 patiënten met overwegend oxalaat- en mengstenen

De familie-anamnese was opvallend vaak positief (38%). Andere niersteen-bevorderende factoren (behalve de urineweginfecties) waren zeldzaam. Twee patiënten hadden een hyperparathyreoïdie (1 maal wel en 1 maal niet geope-reerd). Bij 7 patiënten had langdurige immobilisatie in het verleden moge-lijk een rol gespeeld en 9 maal waren de klachten in of kort na de zwanger-schap ontstaan. Weinig patiënten hadden eerder een medicamenteuze behande-ling voor het niersteenlijden voorgeschreven gekregen. De meest voorkomen-de behandelingen waren die met thiazide-diuretica en antibiotica. Negenenzeventig patiënten uit deze groep waren 301 maal geopereerd (1-8 maal). De meest voorkomende operatie was de pyelotomie.

De laboratoriumgegevens van de patiënten met fosfaatstenen staan vermeld in tabel 5.2.

	FOSFAATSTENEN											
	NIJMEGEN				ELDERS				TOTAAL			
	aantal waarn.	te laag	normaal	te hoog	aantal waarn.	te laag	normaal	te hoog	aantal waarn.	te laag	normaal	te hoog
kreatinine	55	n.v.t	38	17	100	n.v.t	79	21	155	n.v.t	117	38
alk. fosf.	52	n.v.t	50	2	79	n.v.t	74	5	131	n.v.t	124	7
urinezuur	35	n.v.t	24	11	77	n.v.t	74	3	112	n.v.t	98	14
calcium	55	2	51	2	88	4	84	0	143	6	135	2
fosfaat	54	8	46	0	84	4	80	0	138	12	126	0
Ca in 24 uurs urine	36	n.v.t	27	9	40	n.v.t	32	8	76	n.v.t	59	17
kreat klaring	38	18	20	n.v.t	29	7	22	n.v.t	67	25	42	n.v.t
min pH na NH ₄ Cl	23	n.v.t	12	11	30	n.v.t	22	8	53	n.v.t	34	19
min pH na NH ₄ NO ₃	16	n.v.t	15	1	18	n.v.t	13	5	34	n.v.t	28	6

TABEL 5.2 Laboratoriumgegevens van patiënten met fosfaatstenen, voorafgaande aan de behandeling met ammoniumnitraat

Het serum kreatininegehalte was bij 25% meer dan 100 $\mu\text{mol/l}$ (Nijmegen 30%, elders 21%). In het algemeen kwamen geen ernstige stoornissen voor in de plasmawaarden van alkalische fosfatase activiteit, urinezuur en mineralenspectrum. Slechts bij 2 van de 143 metingen bleek het plasma calciumgehalte verhoogd, dit kwam echter nooit boven 3,0 mmol/l (beide patiënten uit Nijmegen). De calciumuitscheiding werd bij deze patiëntengroep 76 maal gemeten, 17 maal bestond een hypercalciurie, gedefiniëerd als een calciumuitscheiding van meer dan 8 mmol/24 uur. De kreatinineklaring was 25 maal gestoord (< 80 ml/min), overeenkomend met 37% van de metingen (Nijmegen 50%, elders 25%). Zoals te verwachten was, daalde de urine pH na een NH_4Cl -belasting niet steeds onder de waarde van 5,4 (19 maal). De pH van 5,4 werd 6 maal niet bereikt na belasting met ammoniumnitraat. Op het gebruik van normaalwaarden en de bepalingen van verschillende ziekenhuizen wordt in hoofdstuk 8 nader ingegaan.

Naast de niersteensamenstelling en de röntgenologische verschijningsvorm van de stenen, worden de patiënten ook anderszins gekenmerkt. Onder andere uit het Proefschrift van Froeling (1978) komt naar voren, dat bij patiënten met overwegend fosfaatbevattende stenen de volgende kenmerken aanwezig zijn:

1. vaker bij vrouwen
2. vaker urineweginfecties
3. vaker verminderde nierfunctie ten gevolge van het niersteenlijden
4. vaker pyelonefritische veranderingen op het I.V.P.

De patiënten met voornamelijk oxalaatbevattende nierstenen hebben de volgende eigenschappen:

1. vaker bij mannen
2. vaker familiair voorkomen
3. vaker kolieken en uitplassen van steentjes
4. vaker hypercalciurie
5. röntgenologisch, behoudens de stenen, meestal geen bijzondere kenmerken

De bovenbeschreven patiëntengroep met fosfaatstenen voldeed grotendeels aan deze criteria met betrekking tot het geslacht, de urineweginfecties en de verminderde nierfunctie. De Nijmeegse groep had relatief vaker een gestoorde nierfunctie dan de patiënten van elders. Zij hadden ook een langere

voorgeschiedenis, waardoor dit verschil kan worden verklaard. Wat opvalt is het grote aantal patiënten, dat kolieken heeft gehad, al of niet gepaard gaande met het uitplassen van steentjes. Tevens was de familie-anamnese opvallend vaak positief. Deze gegevens suggereren, dat het niersteenlijden bij deze patiënten oorspronkelijk door oxalaatstenen is veroorzaakt en later, bijvoorbeeld na een infectie, is overgegaan in fosfaatstenen. Gezien het feit, dat de groep voornamelijk uit vrouwen bestaat, zou hieruit kunnen worden geconcludeerd dat het optreden van een niersteenkoliek bij de vrouw een slechtere prognostische betekenis heeft, dan bij de man. De patiënten werden vaak geopereerd. Gemiddeld vonden 1,9 operaties plaats met een spreiding van 0 tot 8 operaties. De nadruk lag zoals te verwachten op de grotere operaties zoals pyelotomie en pyelonefrotomie. In totaal werden 24 nieren opgeofferd als gevolg van het steenlijden.

Van de patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen staan de anamnestische gegevens eveneens vermeld in tabel 5.1. De totale groep telde 112 patiënten, waarvan het merendeel uit mannen bestond. De leeftijd waarop zij voor het eerst klachten kregen, was voor de patiënten uit Nijmegen en van elders gelijk (respectievelijk 31,7 en 32,1 jaar). Ook bij deze groep hadden de Nijmeegse patiënten gemiddeld een langere voorgeschiedenis dan de patiënten van elders (respectievelijk 12,1 en 9,9 jaar). Het begin van klachten werd vooral gevormd door een zeurende pijn in de nierloges (35%) of het optreden van een koliek (42%). In de 2 jaar voorafgaande aan de therapie hadden veel patiënten zeurende pijn in de nierloges (71%), bij 47% waren kolieken opgetreden. Gemiddeld hadden de Nijmeegse patiënten 3,7 kolieken met een spreiding van 1 tot 10. De patiënten van elders hadden gemiddeld 8,7 kolieken, met een spreiding van 1 tot 40. In de 2 jaar voor de behandeling werden in Nijmegen door 25 patiënten gemiddeld 4,9 steentjes uitgeplast, elders werden door eveneens 25 patiënten 3,9 steentjes uitgeplast. Urineweginfecties en pyelitis waren bij deze patiëntengroep minder frequent (bij 23 respectievelijk 8%).

De familie-anamnese was positief bij 56% van de patiënten, de voedings-anamnese was meestal normaal (75%). Andere oorzakelijke factoren waren ook hier betrekkelijk zeldzaam. Zes patiënten waren tevoren langdurig gemobiliseerd geweest. Hyperparathyreoïdie kwam bij deze patiënten niet voor. De meeste patiënten waren tevoren nooit medicamenteus behandeld

in verband met het niersteenlijden. Twintig procent had te eniger tijd thiazide-diuretica voorgeschreven gekregen.

Hoewel niet verwacht, waren bij deze groep patiënten toch vrij veel operaties verricht (177 maal bij 82 patiënten). Het gemiddelde aantal operaties was 1,7 per patiënt variërend van 0 tot 10. De meest frequente operatie was ook hier de pyelotomie. Bij 5 patiënten moest een nefrectomie worden verricht.

Uit de laboratoriumuitslagen, die in tabel 5.3 zijn weergegeven bleek, dat 12 maal een serum kreatinine van meer dan 100 $\mu\text{mol/l}$ bestond (11%), dit is beduidend minder dan in de groep met fosfaatstenen. In het algemeen waren de waarden van alkalische fosfatase activiteit, urinezuur en mineralenspectrum niet afwijkend. Hypercalciurie werd bij 22 patiënten gevonden, waarvan 14 maal in Nijmegen en 8 maal elders. Ook in deze groep was de NH_4Cl -belasting een aantal malen gestoord (11 maal). Twee maal werd na belasting met ammoniumnitraat de pH van 5,4 niet bereikt.

	VNL OXALAAT- EN MENGSTENEN											
	NIJMEGEN				ELDERS				TOTAAL			
	aantal waarn.	te laag	normaal	te hoog	aantal waarn.	te laag	normaal	te hoog	aantal waarn.	te laag	normaal	te hoog
kreatinine	49	n v t	45	4	60	n v t	52	8	109	n v t	97	12
alk fosf	48	n.v t	46	2	44	n.v t	42	2	92	n.v t	85	7
urinezuur	28	n v t	19	9	54	n v t	49	5	82	n.v t	68	14
calcium	49	0	47	2	61	0	60	1	110	0	107	3
fosfaat	48	13	35	0	61	13	48	0	109	26	83	0
Ca in 24 uren urine	41	n v t	27	14	39	n.v t	31	8	80	n.v t	58	22
kreat klaring	39	3	36	n v t	33	3	30	n v t	72	6	66	n.v.t
min pH na NH_4Cl	24	n v t	16	8	21	n v t	18	3	35	n v t	24	11
min pH na NH_4NO_3	17	n v t	16	1	5	n v t	4	1	22	n v t	20	2

TABEL 5.3 Laboratoriumgegevens van patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen, voorafgaande aan de behandeling met ammoniumnitraat

De groep met voornamelijk oxalaat- en mengstenen voldeed, evenals de groep met fosfaatstenen, aan de criteria die daarvoor werden opgesteld (zie eerder in dit hoofdstuk). Deze soort stenen bleken frequent gepaard te gaan met klachten. Dit gold voor de groep uit Nijmegen en van elders en kwam zowel lang als kort voor de start van de behandeling voor. Bij de patiënten van elders werd in tegenstelling tot de Nijmeegse patiënten betrekkelijk vaak een positieve kweek gevonden. Dit wordt onder andere verklaard door het ontbreken van een aantal steenanalyses waardoor er patiënten met fosfaatstenen deel uitmaken van deze groep. Mogelijk wordt hierdoor ook het vrij grote aantal pyelotomieën, dat werd verricht, verklaard. Anderzijds is het patiëntenmateriaal geselecteerd doordat veel patiënten met een lange voorgeschiedenis zijn opgenomen.

5.3 SAMENVATTING

Naast een indeling van de patiënten in een groep met fosfaatstenen en voornamelijk oxalaat- en mengstenen, werd een onderscheid gemaakt tussen de Nijmeegse en niet-Nijmeegse patiënten. De anamnestiche gegevens van de zo ontstane 4 patiëntengroepen werden vervolgens weergegeven.

DE LANGDURIGE BEHANDELING VAN PATIENTEN MET AMMONIUMNITRAAT: RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK

6.1 BESCHRIJVING VAN HET ONDERZOEK

Nadat de patiënten in het onderzoek waren opgenomen werden zij vervolgd tot 1 juli 1980. De patiënten uit Nijmegen werden door 2 specialisten gecontroleerd. Bij de patiënten van elders bleef de eigen specialist hoofdbehandelaar. Bij beiden vond controle plaats, zo vaak als de behandelend specialist dit noodzakelijk vond. Tijdens de poliklinische controle werd steeds informatie verzameld over klachten ten gevolge van het niersteenlijden (zeurende pijn, kolieken, uitplassen van steentjes), klinische verschijnselen passend bij een urineweginfectie en eventuele bijwerkingen van de therapie. Het laboratoriumonderzoek had betrekking op de nierfunctie, het mineralenspectrum, de urine pH en de urinekweek. Röntgenologische controle van de nierstenen vond plaats middels buikoverzichtsfoto's. De beoordeling van deze röntgenfoto's werd evenals de beoordeling van de uitgangsfoto's

verricht door P Froeling en E Bruyns. Hierbij waren de klinische gegevens van de patiënt niet beschikbaar, met uitzondering van de datum, waarop de behandeling met ammoniumnitraat begon en de eventuele data, waarop een operatie plaatsvond. De foto's gemaakt in de behandelingsperiode werden steeds vergeleken met de uitgangsfoto, waarbij beide nieren apart werden geëvalueerd. Als de niersteen was veranderd in aantal en/of grootte, werd de foto waarop deze verandering het eerst zichtbaar was, als nieuwe uitgangsfoto genomen. Ook na een operatie wegens nierstenen werd deze procedure gevolgd. Stenen, gelegen in de ureter, werden niet betrokken bij de vervolggegevens.

De meeste patiënten namen tot 1 juli 1980 deel aan het onderzoek. Er werd gestreefd naar een onafgebroken behandeling. Sommigen onderbraken de therapie voor kortere of langere tijd om uiteenlopende redenen. Allen werd tenminste 1½-2 jaar vervolgd.

De dosering van ammoniumnitraat bedroeg maximaal 9 gram/dag. De dosis werd verminderd als er bijwerkingen optraden (metabole acidose of maagklachten) of als met een lagere dosis een urine pH van minder dan 6 werd bereikt. Bij een gestoorde nierfunctie werd de dosis eveneens aangepast. Als vanwege een urineweginfectie of bacteriurie antibacteriële middelen waren voorgeschreven, werd dit genoteerd. Deze behandeling stond echter los van de behandeling met ammoniumnitraat.

6.2 PATIENTENCONTROLE MIDDELS NITRAATBEPALINGEN IN URINE

De behandeling met ammoniumnitraat is doorgaans langdurig, waardoor de therapietrouw van de patiënt een probleem kan zijn. Bovendien heeft de behandeling een profylactisch karakter, waarbij de patiënt vaak weinig of geen klachten heeft. Tenslotte is de vorm waarin ammoniumnitraat wordt ingenomen niet ideaal. Bij de beoordeling van de resultaten van het onderzoek is het van belang om enig inzicht te hebben in de therapietrouw van de patiënt. Zoals bij elke (medicamenteuze) behandeling speelt ook de begeleiding van de behandelend arts een belangrijke rol bij het welslagen van de therapie. Van de patiënten, die in Nijmegen werden gecontroleerd, werd één- of meermaal 24-uurs urine verzameld voor bepaling van de nitraathoeveelheid. Bij de patiënten van elders werd volstaan met een willekeurige urineportie, waarin in Nijmegen de nitraatconcentratie werd nagegaan.

6.2.1 Vaststellen van de grens van nitraatconcentratie- en uitscheiding tussen normalen en gebruikers van ammoniumnitraat

Voornameijk via de voeding wordt dagelijks een geringe hoeveelheid nitraat opgenomen. De uitscheiding vindt grotendeels plaats met de urine, zodat daar steeds nitraat in zal worden gevonden. Bij een referentiepopulatie (= "normale" populatie) is de nitraatconcentratie- en uitscheiding dus wisselend en hangt af van de urineproductie en van de aard van het voedsel. Om de grens te kunnen vaststellen, waarboven een nitraatconcentratie- of uitscheiding in urine met grote waarschijnlijkheid is toe te schrijven aan de inname van ammoniumnitraat en dus niet meer uit het voedsel afkomstig kan zijn, gingen wij de nitraatuitscheiding na bij een groep patiënten die om uiteenlopende redenen in het ziekenhuis verbleven en die geen ammoniumnitraat kregen voorgeschreven. Allen gebruikten de normale ziekenhuismaaltijden. Die gegevens zijn vermeld in tabel 6.1.

pat nr	NO ₃ mmol/l	NO ₃ mmol/24h	pat nr	NO ₃ mmol/l	NO ₃ mmol/24h
1	1,4	2,8	13	1,1	5,2
2	2,5	3,3	14	0,6	1,4
3	2,3	3,1	15	0,3	1,1
4	4,4	5,7	16	1,7	2,8
5	2,0	2,1	17	0,5	1,2
6	1,4	2,5	18	3,5	3,3
7	0,9	1,5	19	2,9	3,9
8	0,4	1,3	20	-	2,4
9	0,4	1,1	21	0,9	2,2
10	0,6	1,4	22	1,6	2,5
11	0,3	1,1	23	0,7	3,2
12	0,3	2,7	24	3,4	3,3

TABEL 6.1 De nitraatuitscheiding in urine bij 24 proefpersonen met een normaal dieet en zonder inname van extra nitraat

Met behulp van een aselekte steekproef werd van elke patiënt 1 waarneming getrokken. Van de zo verkregen referentiepopulatie werd getoetst of de variabelen normaal verdeeld waren. Bij de nitraathoeveelheden in 24-uurs urine bleek geen reden aanwezig om deze aanname te verwerpen, bij de nitraatconcentratie was enige twijfel. Om die reden werd deze grens als een benadering beschouwd. Van de gegeven waarden werd vervolgens het 95%-percentiel geschat (P95). Om er zeker van te zijn dat niet meer dan 5% van de referentiewaarden boven deze grens viel, werd tevens de alarm- of buitengrens van P95 bepaald (Rümke 1972 a/b). Als buitengrens werd voor de nitraathoeveelheid in 24-uurs urine een waarde van 5,41 mmol/24h gevonden. De buitengrens voor nitraat in een portie urine werd bij benadering vastgesteld op 4,23 mmol/l.

Deze grenzen werden vervolgens gebruikt om vast te stellen of de patiënt het ammoniumnitraat innam. Immers, boven deze grenzen komt hoogstens 5% van de referentiepopulatie voor en zal de gevonden waarde moeten worden toegeschreven aan de inname van een extra hoeveelheid nitraat.

6.2.2 Nitraatconcentratie- en uitscheiding bij patiënten tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat

Van 87 patiënten uit Nijmegen en van 66 patiënten van elders werden één of meer nitraatbepalingen in urine verricht in een periode dat zij geacht werden ammoniumnitraat in te nemen. Van 57% (153/268) van de totale patiëntengroep kon hiermee een indruk worden verkregen over de werkelijke inname van ammoniumnitraat (Nijmegen 84%, elders 40%). Van deze 153 patiënten hadden 134 patiënten uitsluitend een nitraatconcentratie- of uitscheiding, die boven de grens van 4,23 mmol/l of 5,41 mmol/24h lag (=88%). Bij 12 patiënten werden uitkomsten boven en onder de gestelde grenzen gevonden en bij 7 patiënten (5%) werden uitsluitend waarden onder de gestelde grens gevonden. In totaal werden 337 bepalingen verricht (265 bepalingen in 24-uurs urine, 72 bepalingen in urineporties). Het aantal bepalingen per patiënt varieerde van 1 (74 patiënten) tot 8. Negentig % van de metingen (302/337) gaf een uitslag die boven de gestelde grenzen lag (241 van 265 metingen in de 24-uurs urine waren hoger dan 5,41 mmol/24h en 61 van 72 bepalingen in porties waren hoger dan 4,23 mmol/l). De metingen bij de patiënten werden in alle fases van de behandelingsperiode verricht, zodat gezien de uitkomsten kan worden geconcludeerd, dat de therapietrouw van de patiënt (en van de arts) goed genoemd mag worden.

6.3 RESULTATEN

Bij de bewerking van de resultaten zijn de gegevens van de behandelingsperiode vergeleken met die uit de periode vóór behandeling. Van een deel der klachten is tevens bekend of ze in de 2 jaar voorafgaande aan de behandeling zijn voorgekomen. De gegevens uit deze periode zijn vergeleken met een even lange periode van behandeling. Aangezien de resultaten van deze gegevens weinig verschillen van die van de totale voorgeschiedenis en behandelingsperiode, worden zij verder niet vermeld.

Sommige patiënten hebben de behandeling om uiteenlopende redenen voor kortere of langere tijd onderbroken. Deze patiënten zijn in 2 groepen verdeeld. De ene groep heeft de behandeling korter dan 3 maanden gestaakt, de tweede groep heeft de behandeling meer dan 3 maanden onderbroken. De gegevens van de onafgebroken behandelingsperiode die als de belangrijkste wordt beschouwd, zal het meest uitvoerig aan de orde komen.

In het onderzoek wordt van een recidief gesproken bij aangroei van een bestaande steen en bij nieuwvorming in een nier zonder stenen.

De volgende parameters zijn in het onderzoek nagegaan:

1. het klachtenpatroon. Er werd gelet op het voorkomen van zeurende pijn, kolieken of uitplassen van steentjes.
2. de röntgenfoto's. De groei of nieuwvorming van stenen werd vergeleken met de uitgangsfoto (zie eerder).
3. het aantal operaties. Er werd een onderscheid gemaakt tussen de operaties die verricht werden wegens een al aanwezige steen, die niet in grootte was toegenomen en de operaties, die wegens groei of nieuwvorming van stenen werd verricht.
4. de nierfunctie werd gecontroleerd door meting van het serum kreatininegehalte. De eerste en laatste meting werden met elkaar vergeleken en een verandering werd aangegeven als een procentuele toe- of afname ten opzichte van de uitgangswaarde. De verandering werd onderverdeeld in a. $\leq 15\%$, b. 15-30%, c. 30-50%, d. $> 50\%$. Een verandering van minder dan 15% werd niet als een toe- of afname beschouwd. Vervolgens werd het verloop van de nierfunctie nagegaan, waarbij als norm dezelfde procentuele stijging of daling werd gehanteerd. Nagegaan werd waardoor een tussen-tijdse (tijdelijke) verandering kon worden veroorzaakt.

5. het voorkomen van urinegewinfecties werd onder andere vastgesteld door middel van een urinekweek. Tevens werd geïnformeerd naar het voorkomen van koorts.

6.3.1 Resultaten van de behandeling bij patiënten met overwegend fosfaat- bevattende nierstenen

Van 55 patiënten in Nijmegen hadden 41 patiënten stenen bij het begin van de behandeling. Van deze groep hadden 16 patiënten dubbelzijdig stenen.

aantal patiënten	FOSFAATSTENEN	
	NIJMEGEN	ELDERS
totaal	55	101
gem. beh. duur (mnd)	43	25
behandeling < 3 mnd onderbroken	4	11
gem. follow-up vanaf onderbreking (mnd)	34	19
behandeling > 3 mnd onderbroken	5	11
gem. follow-up vanaf onderbreking (mnd)	27	22

TABEL 6.2 Aantal patiënten met fosfaatstenen, de gemiddelde onafgebroken behandelingsduur (in maanden) en het aantal patiënten dat de behandeling minder of meer dan 3 maanden onderbrak met de gemiddelde follow-up (in maanden vanaf de onderbreking)

De gemiddelde onafgebroken behandelingsduur bedroeg 43 maanden (± 24 SD). Vier patiënten onderbraken de therapie minder dan 3 maanden en 5 patiënten staakten de behandeling meer dan 3 maanden, zij werden gemiddeld respectievelijk 34 ± 7 en 27 ± 12 maanden vervolgd.

Van de 101 patiënten van elders hadden 53 nierstenen bij het begin van de therapie, waarvan 10 patiënten dubbelzijdig stenen hadden. Deze patiënten werden gemiddeld 25 maanden (± 16 SD) onafgebroken behandeld. Elf patiënten onderbraken de therapie minder dan 3 maanden, eveneens 11 patiënten onderbraken de therapie meer dan 3 maanden. Zij werden gemiddeld respectievelijk 19 ± 13 en 22 ± 14 maanden vervolgd.

6.3.1.1 Effecten op het klachtenpatroon

FOSFAATSTENEN			
VOOR THERAPIE	TIJDENS THERAPIE		
	zeurende pijn	kolieken	uitplassen v. steentjes
NIJMEGEN (n=55)			
steen in de nier + 41	16	11	16
- 14	10	1	0
zeurende pijn + 32	19		
- 23	7		
kolieken + 18		8	
- 35		4	
uitplassen van + 24	4	7	11
steentjes - 31			5
ELDERS (n=101)			
steen in de nier + 53	15	4	7
- 48	21	5	9
zeurende pijn + 63	23		
- 38	13		
kolieken + 23		4	
- 78		4	
uitplassen van + 29	6	5	11
steentjes - 72			5

TABEL 6.3 De verschillende klachten voor en tijdens de onafgebroken behandeling met ammoniumnitraat bij patiënten met fosfaatstenen al of niet in relatie met stenen bij het begin van de therapie
 +: klacht of stenen aanwezig
 -: klacht of stenen afwezig, eventueel onbekend

1. zeurende pijn

Tweeëndertig patiënten uit Nijmegen hadden zeurende pijn vóór de behandeling met ammoniumnitraat. Zesentwintig patiënten klaagden hierover tijdens de behandeling, waarvan 7 alleen in het eerste half jaar. Bij 19/26 patiënten was de klacht zowel vóór als tijdens de behandeling aanwezig. Veertien patiënten hadden alleen voor de behandeling last, terwijl 7 patiënten dit alleen tijdens de behandeling hadden (1 maal gedurende minder dan $\frac{1}{2}$ jaar). Vier patiënten plasten korte tijd later een steentje uit. Bij 9 patiënten ging de zeurende pijn gepaard met een positieve urinekeek, bij 6 (andere)

patiënten was er tegelijkertijd een koortsperiode. Van de 26 patiënten die deze klacht hadden, hadden 16 patiënten een steen bij het begin van de therapie.

Drieënzestig patiënten, die elders werden gecontroleerd hadden zeurende pijn voor de behandeling met ammoniumnitraat. Tijdens de behandeling kwam dit voor bij 36 patiënten, waarvan 23 de klacht ook vóór de behandeling hadden. Bij 6 patiënten kwam alleen in de eerste 6 maanden zeurende pijn voor (3 patiënten hadden ook klachten vooraf). Door 6 patiënten werd korte tijd later een steentje uitgeplast. Bij 8 patiënten was de urinekweek positief. Drie maal kwam gelijktijdig koorts voor. Vijftien van deze 36 patiënten hadden stenen bij het begin van de therapie.

Gezien de subjectiviteit van deze klacht is geen analyse verricht van het beloop in de onderbroken behandelingsperiode.

2. kolieken

Van de 53 patiënten uit Nijmegen, waarvan dit bekend was, hadden 18 kolieken voor het begin van de therapie. Bij 6 van hen was de laatste koliek meer dan 2 jaar voor de behandeling met ammoniumnitraat geweest. Tijdens de behandeling trad bij 12 patiënten nog één- of meermalen een koliek op. Van deze 12 patiënten hadden 11 nierstenen bij het begin van de behandeling. Eén patiënt zonder aantoonbare stenen meldde gedurende een langere periode kolieken. Drie patiënten hadden alleen in het eerste half jaar van de behandeling kolieken. Alle 3 hadden ook voor de therapie kolieken gehad. Het aantal kolieken varieerde van 1 tot 3. Van de 9 andere patiënten hadden 5 patiënten zowel voor als na de start van de therapie kolieken, die ook nog voorkwamen na meer dan een half jaar behandeling. Vier patiënten kregen kolieken, terwijl zij dit vroeger niet hadden gehad. Bij die patiënten, die alleen lang voor de therapie met ammoniumnitraat kolieken hadden gehad, kwamen later geen kolieken meer voor. Bij 7 patiënten werd(en) de koliek(en) tenminste 1 maal gevolgd door het uitplassen van steentjes. Bij 5 patiënten werd röntgenologisch een verbetering vastgesteld, nadat een koliek was opgetreden. Drie patiënten hadden koorts gelijk met de koliek(en). Een samenhang ligt hier voor de hand.

Bij de 4 patiënten die de therapie minder dan 3 maanden onderbraken, was een patiënt die na de onderbreking, evenals daarvoor, kolieken had. De 5 patiënten, die de therapie meer dan 3 maanden onderbraken hadden geen van allen

kolieken voor of na de onderbreking.

Van de patiëntengroep van elders hadden 23 kolieken voor de behandeling, 4 hadden nog kolieken tijdens de behandeling. Vier andere patiënten kregen kolieken, terwijl zij dat voordien niet hadden gehad. Van 1 patiënt, die tijdens de behandeling kolieken had, was niet bekend, hoe dit voor de behandeling was. Het aantal kolieken varieerde van 1 tot 8. Van deze 9 patiënten hadden 4 patiënten stenen bij het begin van de behandeling. Bij 5 patiënten werd tenminste een maal een steen uitgeplast na het optreden van een of meer kolieken. Voor zover dit was nagegaan werd één maal een röntgenologische verbetering vastgesteld na een koliek.

Elf patiënten onderbraken de behandeling minder dan 3 maanden. Twee hadden kolieken vóór en na de onderbreking, de andere 9 patiënten hadden geen kolieken. Eveneens 11 patiënten onderbraken de therapie meer dan 3 maanden. Twee patiënten kregen kolieken tijdens of na de onderbreking, 1 patiënt had voordien ook kolieken, de andere patiënt niet.

3. uitplassen van steentjes

Van de 55 patiënten in de Nijmeegse groep waren er 24 die voor de behandeling met ammoniumnitraat steentjes hadden uitgeplast. Bij 8 van hen kwam dit meer dan 2 jaar voor de start van de behandeling voor. Tijdens de behandeling plasten 16 patiënten steentjes uit. Vijf patiënten plasten alleen in het eerste half jaar van de behandeling nog steentjes uit, 5 (andere) patiënten plasten steentjes uit, terwijl dit voordien niet had plaatsgevonden. Van de 8 patiënten, die alleen 2 jaar voor het begin van de behandeling voor het laatst steentjes hadden uitgeplast, waren er geen die dit tijdens de behandeling nog deden. Het uitplassen van steentjes ging bij 4 patiënten gepaard met zeurende pijn en bij 7 patiënten met kolieken. Het aantal uitgeplaste steentjes varieerde van 1 tot 6.

Twee van de 4 patiënten die minder dan 3 maanden geen ammoniumnitraat innamen, plasten steentjes uit na deze onderbreking. Van de patiënten, die de therapie meer dan 3 maanden onderbraken, plaste niemand in of na die tijd een steentje uit.

Van de patiënten, die elders werden gecontroleerd hadden 29 patiënten vóór de behandeling steentjes uitgeplast. Bij 9 patiënten vond dit voor het laatst plaats meer dan 2 jaar voor het begin van de behandeling.

Tijdens de behandeling waren er 16 patiënten, die steentjes uitplasten waarvan 7 patiënten stenen hadden bij het begin van de therapie. Drie patiënten plasten alleen in het eerste half jaar van de behandeling nog steentjes uit, 5 patiënten plasten steentjes uit, terwijl zij dit tevoren niet hadden gedaan. Van de (9) patiënten die 2 of meer jaren voor de behandeling voor het laatst steentjes hadden uitgeplast, plasten 4 patiënten tijdens behandeling nog steentjes uit. Bij 6 patiënten ging het uitplassen van steentjes gepaard met zeurende pijn en bij 5 met kolieken.

Vijf van de 11 patiënten die de behandeling minder dan 3 maanden onderbraken, plasten na deze onderbreking steentjes uit, 1 van hen had ook voor de onderbreking steentjes uitgeplast. Eén patiënt, die de behandeling meer dan 3 maanden onderbrak, plaste nadien steentjes uit, terwijl dit voordien niet was voorgekomen.

6.3.1.2 Effecten op de röntgenologische bevindingen

FOSFAATSTENEN							
	NIJMEGEN		ELDERS		TOTAAL		
	aantal pat.	duur tot le recidief	aantal pat.	duur tot le recidief	aantal pat.	duur tot le recidief	
met stenen	10	30,7 ± 11,9	10	14,6 ± 12,7	20	22,7 ± 14,6	
zonder stenen	0	n.v.t.	2	33 ± 4,2	2	33 ± 4,2	
totaal	10	30,7 ± 11,9	12	17,7 ± 13,6	22	23,6 ± 14,2	

TABEL 6.4 Patiënten met fosfaatstenen waarbij een recidief is opgetreden en de gemiddelde duur vanaf het begin van de behandeling tot aan het eerste röntgenologisch aangetoonde recidief (uitgedrukt in maanden)

Van de 55 patiënten met 98 nieren die in Nijmegen werden gecontroleerd, bleek bij 10 patiënten een recidief te zijn opgetreden. Deze 10 patiënten hadden allen stenen bij het begin van de behandeling. Vier patiënten hadden stenen in een nier en 6 patiënten in beide nieren. In deze groep kwam geen nieuwvorming van stenen voor in een nier zonder stenen. Een van de patiënten (met een enige nier) had kort tevoren een bacteriurie met koorts,

veroorzaakt door Proteus, doorgemaakt.

Bij deze 10 patiënten werd slechts 2 maal een operatie verricht, vanwege het recidief. Bij de andere 8 patiënten was de steengroei geen aanleiding tot operatief ingrijpen. Gemiddeld trad het recidief op na 30,7 maanden.

Bij 2 andere patiënten trad de toename op, nadat de therapie minder dan 3 maanden was gestopt, eenmaal was hiervoor een pyelotomie noodzakelijk. Bij de 5 patiënten, die de therapie langer dan 3 maanden onderbraken, kwam geen aangetoond recidief voor.

Bij de 101 patiënten met 190 nieren, die elders werden behandeld, kwam bij 12 patiënten een recidief voor, waarvan 10 patiënten nierstenen hadden bij het begin van de therapie. Het niersteenlijden was bij 3 van hen dubbelzijdig. Bij alle patiënten trad slechts in 1 nier verslechtering op.

Vijf patiënten werden 6 maal geopereerd wegens de steengroei, bij 1 van deze patiënten moest tot een nefrectomie worden besloten. De overige 7 patiënten werden niet geopereerd. Gemiddeld trad het recidief bij patiënten met concrementen bij het begin van de therapie op na 14,6 maanden. De patiënten die geen stenen hadden bij het begin van de therapie kregen het recidief na gemiddeld 33 maanden, het ging echter om slechts 2 patiënten.

Bij 2/11 patiënten die de behandeling korter dan 3 maanden onderbraken, trad een recidief op, 1 maal was hiervoor een nefrectomie noodzakelijk.

Van de 11 patiënten die de behandeling meer dan 3 maanden staakten, hadden 3 patiënten een recidief. Eén patiënt werd als gevolg hiervan geopereerd.

6.3.1.3 Effecten op het aantal operaties

De 55 patiënten met fosfaatstenen uit Nijmegen waren voor de behandeling met ammoniumnitraat 123 maal geopereerd. Tijdens de behandeling vonden 17 operaties plaats bij 16 patiënten, waarvan slechts 2 operaties werden verricht vanwege een steen die tijdens de behandeling in grootte was toegenomen. Het aantal operaties per patiënt, dat voor behandeling was uitgevoerd, varieerde van 0-8, tijdens behandeling van 0-2. Omdat de duur van de voorgeschiedenis en van de behandeling uiteenliepen, werd berekend, hoeveel operaties per patiënt per jaar werden uitgevoerd. Deze getallen zijn in de verschillende groepen vergelijkbaar.

FOSFAATSTENEN						
	NIJMEGEN		ELDERS		TOTAAL	
	VOOR	TIJDENS	VOOR	TIJDENS	VOOR	TIJDENS
lusextracties	4	1	19	2	23	3
ureterotomieën	27	3	36	3	63	6
pyelotomieën	33	5(1)	81	4(2)	114	9(3)
pyelonefrotomieën	47	6(1)	29	4(2)	76	10(3)
nefrectomieën	12	2	12	4(1)	24	6(1)
heminefrectomieën	0	0	0	1	0	1
overigen	0	0	1	1(1)	1	1(1)

TABEL 6.5 Het aantal operaties bij patiënten met fosfaatstenen voor en tijdens de onafgebroken behandeling met ammoniumnitraat. De getallen tussen haakjes geven de operaties weer, die werden verricht vanwege een recidief

FOSFAATSTENEN						
	NIJMEGEN		ELDERS		TOTAAL	
	voor	tijdens	voor	tijdens	voor	tijdens
totaal aantal operaties	123	17(2)	178	19(6)	301	36(8)
gem. duur voorgeschiedenis, resp. behandeling (jr)	9,6	3,6	7,1	2,1	8,0	2,6
aantal operaties per patiënt per jaar	0,23	0,09(0,01)	0,25	0,09(0,03)	0,24	0,09(0,02)

TABEL 6.6 Het totaal aantal operaties bij patiënten met fosfaatstenen voor en tijdens de onafgebroken behandeling met ammoniumnitraat en het aantal operaties per patiënt per jaar. De getallen tussen haakjes geven de operaties weer, die werden verricht vanwege een recidief

Voor de start van de therapie met ammoniumnitraat werden 0,23 operaties per patiënt per jaar uitgevoerd, tijdens de behandeling 0,09 operaties per patiënt per jaar. Als alleen de operaties, die ten gevolge van steengroei tijdens de therapie noodzakelijk werden, worden geteld, daalt het aantal tot 0,01 operaties per patiënt per jaar.

Na het onderbreken van de therapie gedurende minder dan 3 maanden werd bij nog 2 patiënten toename van steengrootte waargenomen. Bij 1 patiënt werd om die reden een pyelotomie uitgevoerd. Bij de 5 patiënten, die de therapie langer dan 3 maanden hebben onderbroken waren geen operaties noodzakelijk.

Honderdeen patiënten van elders werden voor de behandeling 178 maal geopereerd. Tijdens de behandeling vonden 19 operaties bij 18 patiënten plaats. Slechts 5 patiënten werden 6 maal geopereerd wegens een recidief dat tijdens de behandeling was ontstaan. Voor de behandeling werden de patiënten 0-6 maal geopereerd, tijdens behandeling 0-2 maal. Per patiënt per jaar werden voor de behandeling 0,25 operaties verricht en tijdens de behandeling 0,09 operaties. Beschouwen we alleen deze 6 operaties, dan waren er tijdens behandeling 0,03 operaties per patiënt per jaar noodzakelijk.

Bij patiënten die de therapie korter dan 3 maanden onderbraken, werd eenmaal een nefrectomie verricht. Bij de 11 patiënten die de behandeling langer dan 3 maanden onderbraken, moest bij 1 patiënt een pyelonefrotomie worden uitgevoerd.

6.3.1.4 Effecten op de nierfunctie

Van alle patiënten uit Nijmegen waren tenminste 2 waarden van het serumkreatininegehalte bekend, zodat het beloop kon worden beoordeeld. Bij 35 patiënten veranderde het serumkreatininegehalte niet (dat wil zeggen stijging of daling minder dan 15%). Bij 15 van hen trad een tijdelijke toename van het kreatininegehalte op van 15-30%. Zover bekend waren hiervoor de volgende mogelijke redenen: toename van de steengrootte 2 maal, operatie 2 maal, bij herhaling positieve kweek 2 maal, kolieken en uitplassen van steentjes 2 maal. Een tijdelijke stijging van 30-50% trad bij 3 patiënten op, de reden hiervoor was niet duidelijk. Eveneens 3 patiënten hadden tijdelijk een toename van het serumkreatininegehalte van meer dan 50%, 1 maal na kolieken en

FOSFAATSTENEN			
aantal patiënten met	NIJMEGEN	ELDERS	TOTAAL
geen verandering begin-eind (tot.)	35	56	91
tijdens beloop constant	14	37	51
tijdelijke stijging 15-30%	15	15	30
" " 30-50%	3	1	4
" " >50%	3	3	6
blijvende stijging (tot.)	9	22	31
15-30%	4	13	17
30-50%	4	7	11
>50%	1	2	3
blijvende daling (tot.)	11	6	17
15-30%	7	6	13
30-50%	3	0	3
>50%	1	0	1
onbekend	0	17	17

TABEL 6.7 De relatieve verandering van het serumkreatininegehalte bij patiënten met fosfaatstenen tijdens de onafgebroken behandeling met ammoniumnitraat. Geen verandering: schommeling < 15% ten opzichte van de uitgangswaarde

uitplassen van steentjes, 1 maal na urineweginfecties en operatie en 1 maal na een nefrectomie.

Vier patiënten hadden aan het eind van de behandelingsperiode een verslechtering van de nierfunctie van 15-30%. Bij 1 patiënt werd de toename geconstateerd na een operatie. Vier patiënten hadden een (definitieve) nierfunctievermindering van 30-50% ten opzichte van de uitgangssituatie, een maal werd dit postoperatief vastgesteld en 2 maal was bij herhaling een positieve urinekweek aanwezig. Eén patiënt had ernstige verslechtering van de nierfunctie (toename meer dan 50%) die werd veroorzaakt door recidiveren van het steenlijden, Proteusbacteriurie en 2 operaties die in deze periode moesten worden verricht.

Verbetering van de nierfunctie trad op bij 11 patiënten. Zeven maal betrof het een afname van het serumkreatininegehalte van 15-30%, 4 maal werd deze verbetering na een operatie geconstateerd. Een verbetering van 30-50% werd bij 3 patiënten vastgesteld, 2 maal na een operatie. Eén patiënt had na 2 operaties een afname van het serumkreatininegehalte van meer dan 50%. Zeventien patiënten hadden voor therapie een serumkreatinine van meer dan 100 micromol/l. Bij 3 patiënten daalde het kreatininegehalte tot onder deze waarde en bij eveneens 3 patiënten steeg het kreatininegehalte tot boven deze waarde.

Van de 101 patiënten van elders was het beloop van de nierfunctie bekend bij 84 patiënten. Van 56 patiënten veranderde de nierfunctie uiteindelijk niet. Vijftien patiënten hadden een tijdelijke toename van het kreatininegehalte tussen 15 en 30%, eenmaal werd een toename van steengrootte geconstateerd, 4 maal werd bij herhaling een positieve kweek geconstateerd (3 maal door Proteus veroorzaakt) en 1 patiënt had kolieken en verloor steentjes. Bij 1 patiënt trad een tijdelijke stijging van 30-50% op, die na een nefrectomie werd geconstateerd. Drie patiënten hadden een tijdelijke stijging van meer dan 50%, bij 1 patiënt werd dit kort na een operatie gemeten.

Dertien patiënten hadden een blijvende toename van het kreatininegehalte van 15-30%, 4 maal trad een toename van steengrootte op, 5 maal werd bij herhaling een positieve urinekweek gevonden (3 maal Proteus) en 2 maal werd de toename kort na operatie vastgesteld (waarvan 1 maal nefrectomie). Zeven patiënten hadden aan het eind van de behandelingsperiode een toename van het kreatininegehalte van 30-50%, eenmaal werd bij herhaling een positieve kweek gevonden, en eenmaal werd een toename van de steengrootte vastgesteld. Twee patiënten hadden zonder duidelijke reden een stijging van meer dan 50%. Een verbetering van de nierfunctie (kreatininedaling 15-30%) trad bij 6 patiënten op.

Voor de behandeling met ammoniumnitraat hadden 21 patiënten een serumkreatininegehalte dat meer dan 100 $\mu\text{mol/l}$ bedroeg. Bij 6 patiënten daalde het kreatininegehalte tot onder 100 $\mu\text{mol/l}$ en bij 10 patiënten trad een stijging op tot boven deze waarde.

6.3.1.5 Effecten op het voorkomen van urineweginfecties

Bij 39 van de 55 patiënten uit Nijmegen was bekend dat zij een bacteriurie hadden doorgemaakt voor de behandeling met ammoniumnitraat, bij 16 patiënten

was eveneens koorts opgetreden.

Gedurende de behandelingsperiode werd bij 29 patiënten een- of meermalen een bacteriurie vastgesteld. Van deze 29 patiënten hadden 24 patiënten stenen bij het begin van de therapie. Bij 12 patiënten ging de bacteriurie gepaard met koorts. Zeven maal betrof het patiënten bij wie voordien geen bacteriurie bekend was. Bij 2 van hen trad alleen in het eerste half jaar een infectie op. In de urinekweek werd bij 10 van de 29 patiënten een *Proteus* gevonden. Van deze 10 patiënten hadden 6 stenen bij het begin van de therapie. Bij de patiënten uit Nijmegen werden in totaal 563 urinekweken verricht, 336 maal bleek deze negatief te zijn. De meeste positieve kweken leverden *E. coli* op (94/227). De andere kweken leverden voornamelijk *Proteus* (26 maal), *Pseudomonas* of mengflora op. Koorts kwam in alle groepen voor, het vaakst bij *E. coli* als verwekker (10/94).

Van de patiënten, die elders werden gecontroleerd was het bekend dat 67/101 voor de behandeling een positieve urinekweek hadden gehad. Bij 40 patiënten was eveneens koorts opgetreden.

Zevenendertig patiënten hadden tijdens de behandeling een- of meermalen een positieve urinekweek. Bij 10 van hen kwam tevens koorts voor. Vierentwintig patiënten hadden stenen bij het begin van de therapie. Van de 37 patiënten die tijdens behandeling een bacteriurie doormaakten, werd bij 10 patiënten onder andere *Proteus* gekweekt. Zes van deze 10 patiënten hadden stenen in de nier (en) bij het begin van de therapie. Bij deze patiënten werden in totaal 369 urinekweken verricht, deze was 275 maal negatief. In ongeveer de helft (43/94) van de positieve kweken werd *E. coli* gevonden, 12 maal werd *Proteus* gekweekt. Koorts kwam slechts 7 maal voor.

6.3.2 Resultaten van de behandeling bij patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen

De groep bestond in totaal uit 112 patiënten. Negenenveertig patiënten werden in Nijmegen gecontroleerd, van hen hadden 38 patiënten stenen bij het begin van de behandeling. Het niersteenlijden was bij 18 patiënten dubbelzijdig.

VNL. OXALAAT-en MENGSTENEN		
aantal patiënten	NIJMEGEN	ELDERS
totaal	49	63
gem. beh. duur (mnd)	43	25
behandeling \leq 3 mnd onderbroken	2	5
gem. follow-up vanaf onderbreking (mnd)	40	30
behandeling $>$ 3 mnd onderbroken	5	6
gem. follow-up vanaf onderbreking (mnd)	20	29

TABEL 6.8 Aantal patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen, de gemiddelde onafgebroken behandelingsduur (in maanden) en het aantal patiënten dat de behandeling minder of meer dan 3 maanden onderbrak, met de gemiddelde follow-up (in maanden vanaf de onderbreking)

De patiënten werden gemiddeld 43 maanden (\pm 18 maanden SD) behandeld. Twee patiënten onderbraken de behandeling minder dan 3 maanden en 5 patiënten meer dan 3 maanden. Zij werden respectievelijk 40 ± 30 en 20 ± 17 maanden vervolgd (zie tabel 6.8).

Van de 63 patiënten, die elders werden gecontroleerd, hadden 39 patiënten stenen bij het begin van de behandeling. Bij 13 van hen was het niersteenlijden dubbelzijdig. De gemiddelde behandelingsduur was 25 maanden (\pm 15 maanden SD). Vijf patiënten onderbraken de therapie minder dan 3 maanden en 6 patiënten onderbraken de therapie meer dan 3 maanden, zij werden gemiddeld 30 ± 14 en 29 ± 15 maanden vervolgd.

6.3.2.1 Effecten op het klachtenpatroon

VNL OXALAAT- en MENGSTENEN				
VOOR THERAPIE	TIJDENS THERAPIE			
	zeurende pijn	kolieken	uitplassen v. steentjes	
NIJMEGEN (n=49)				
steen in de nier + 38	31	12	22	
- 11	4	2	3	
zeurende pijn + 34	26			
- 15	9			
kolieken + 15		7		
- 34		7		
uitplassen van steentjes + 31	11	13	21	
- 18			4	
ELDERS (n=63)				
steen in de nier + 39	17	10	18	
- 24	9	7	6	
zeurende pijn + 44	21			
- 19	5			
kolieken + 33		13		
- 30		4		
uitplassen van steentjes + 37	7	12	20	
- 26			4	

TABEL 6.9 De verschillende klachten voor en tijdens de onafgebroken behandeling met ammoniumnitraat bij patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen, al of niet in relatie met stenen bij het begin van de therapie
 +: klacht of stenen aanwezig
 -: klacht of stenen afwezig, eventueel onbekend

1. zeurende pijn

Zeurende pijn kwam voor bij patiënten die dit voor de behandeling wel en niet hadden gehad. De meeste patiënten die hierover klaagden, hadden stenen bij het begin van de behandeling met ammoniumnitraat. 18/61 Patiënten (Nijmegen en elders) plasten een steentje uit nadat zeurende pijn was opgetreden.

2. kolieken

De meeste patiënten, waarbij kolieken optraden, hadden stenen bij het begin van de therapie. Bij een groot aantal van hen werd(en) de koliek(en) gevolgd door het uitplassen van steentjes.

De 2 patiënten uit Nijmegen, die de therapie minder dan 3 maanden onderbraken, hadden nadien geen kolieken. Van de 5 patiënten, die de behandeling meer dan 3 maanden onderbraken, hadden 2 patiënten kolieken voor, tijdens en na de onderbreking van de therapie.

Eén van de 5 patiënten van elders, die de behandeling minder dan 3 maanden onderbrak, had kolieken na deze onderbreking. Van de 6 patiënten, die de behandeling meer dan 3 maanden onderbraken, kregen 2 patiënten kolieken, de ene patiënt aan het eind van de periode zonder therapie, de andere patiënt had voor en na de onderbreking kolieken.

3. uitplassen van steentjes

Circa tweederde van de patiënten uit deze groep plaste steentjes uit voor de behandeling met ammoniumnitraat en bijna de helft van hen deed dit tijdens de behandeling. Het merendeel van deze patiënten had steentjes in de nier (en). Meestal werd deze klacht voorafgegaan door zeurende pijn of kolieken.

Van de 2 patiënten uit Nijmegen, die de behandeling minder dan 3 maanden onderbraken, plaste 1 patiënt steentjes uit, zowel voor als na deze onderbreking. Eveneens 1 van de 5 patiënten die de behandeling meer dan 3 maanden onderbrak, plaste steentjes uit voor, tijdens en na de onderbreking.

Van de 5 patiënten van elders, die de therapie korter dan 3 maanden onderbrak, plaste 1 patiënt een steentje uit na deze onderbreking. Eén van de 6 patiënten die de behandeling langer dan 3 maanden onderbrak, plaste steentjes uit voor, tijdens en na deze onderbreking.

6.3.2.2 Effecten op de röntgenologische bevindingen

De 49 patiënten in Nijmegen hadden 96 nieren, 66 nieren bevatten stenen bij het begin van de therapie. Bij 12 patiënten trad een recidief op in 14 nieren. Drie patiënten moesten wegens de toename van de stenen worden geopereerd (3 maal pyelotomie). Het recidief trad op na gemiddeld 21,5 maanden (zie tabel 6.10). Bij de patiënten met stenen duurde het langer (23,4 maanden) dan bij de patiënten zonder stenen aan het begin van de therapie (12.0 maanden).

VNL OXALAAT-en MENGSTENEN						
	NIJMEGEN		ELDERS		TOTAAL	
	aantal pat.	duur tot 1e recidief	aantal pat.	duur tot 1e recidief	aantal pat.	duur tot 1e recidief
met stenen	10	23,4 ± 11,3	6	21,5 ± 15,6	16	22,7 ± 12,6
zonder stenen	2	12,0 ± 4,2	2	13,5 ± 2,1	4	12,8 ± 2,9
totaal	12	21,5 ± 11,2	8	19,9 ± 13,7	20	20,9 ± 11,9

TABEL 6.10 Patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen waarbij een recidief is opgetreden en de gemiddelde duur vanaf het begin van de behandeling tot aan het eerste röntgenologisch aangetoonde recidief (uitgedrukt in maanden)

De patiënten die de therapie minder dan 3 maanden stopten, hadden in of na deze periode geen toename van steengrootte. Van de 5 patiënten, die de behandeling meer dan 3 maanden onderbraken, had 1 patiënt een toename van steengrootte, die een pyelotomie noodzakelijk maakte.

De 63 patiënten van elders bezaten nog 123 nieren. Tijdens behandeling trad bij 8 patiënten een recidief op. Zes van de 8 patiënten hadden een steen in de nier(en) bij het begin van de therapie. Vier patiënten werden 1 maal geopereerd wegens het recidief. Bij 1 patiënt werd in de behandelingsperiode (33 maanden) 5 maal ingegrepen (1 maal lusextractie, 3 maal ureterotomie, 1 maal pyelotomie). Ook na het staken van de behandeling werd bij deze patiënt nog 2 maal ingegrepen (1 maal lusextractie, 1 maal pyelonefrotomie) in 18 maanden. Het recidief bij de patiënten met stenen bij het begin van de therapie trad op na gemiddeld 21,5 maanden, bij de patiënten zonder stenen na gemiddeld 13,5 maanden.

Van de 5 patiënten, die de behandeling korter dan 3 maanden onderbraken, had 1 patiënt een toename van steengrootte na deze onderbreking.

Drie patiënten, die de behandeling langer dan 3 maanden onderbraken, hadden in of na deze periode een toename van de steengrootte, 1 maal was een ureterotomie noodzakelijk.

6.3.2.3 Effecten op het aantal operaties

VNL OXALAAT- en MENGSTENEN						
	NIJMEGEN		ELDERS		TOTAAL	
	VOOR	TIJDENS	VOOR	TIJDENS	VOOR	TIJDENS
lusextracties	4	3(1)	11	2(1)	15	5(2)
ureterotomieën	19	4	22	3(3)	41	7(3)
pyelotomieën	35	4(3)	62	9(4)	97	13(7)
pyelonefrotomieën	12	3	7	2(1)	19	5(1)
nefrectomieën	2	0	3	0	5	0

TABEL 6.11 Het aantal operaties bij patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen voor en tijdens de onafgebroken behandeling met ammoniumnitraat. De getallen tussen haakjes geven de operaties weer, die werden verricht vanwege een recidief

VNL OXALAAT- en MENGSTENEN						
	NIJMEGEN		ELDERS		TOTAAL	
	voor	tijdens	voor	tijdens	voor	tijdens
totaal aantal operaties	72	14(4)	105	16(9)	177	30(13)
gem. duur voorgeschiedenis, resp. behandeling (Jr)	12,1	3,6	9,9	2,1	11,0	2,8
aantal operaties per patiënt per jaar	0,12	0,08(0,02)	0,17	0,12(0,07)	0,14	0,10(0,04)

TABEL 6.12 Het totaal aantal operaties bij patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen voor en tijdens de onafgebroken behandeling met ammoniumnitraat en het aantal operaties per patiënt per jaar. Getallen tussen haakjes geven de operaties weer, die werden verricht vanwege een recidief

Het absolute aantal operaties bleek in beide groepen duidelijk af te nemen, er zijn echter grote verschillen tussen de lengte van de voorgeschiedenis en de duur van de behandelingsperiode.

Per patiënt per jaar liep het aantal operaties sterk terug, hoewel de daling minder duidelijk was, dan bij de patiënten met fosfaatstenen.

Bij de patiënten uit Nijmegen en van elders die de therapie minder dan 3 maanden onderbraken, werden tijdens of na de onderbreking geen operaties verricht. Van de patiënten, die de behandeling meer dan 3 maanden onderbraken moesten 2 patiënten wegens een recidief worden geopereerd.

6.3.2.4 Effecten op de nierfunctie

VNL OXALAAT- en MENGSTENEN			
aantal patiënten met	NIJMEGEN	ELDERS	TOTAAL
geen verandering begin-eind (tot.)	34	42	76
tijdens beloop constant	16	31	47
tijdelijke stijging 15-30%	15	10	25
" " 30-50%	3	1	4
" " >50%	0	0	0
blijvende stijging (tot.)	10	8	18
15-30%	10	5	15
30-50%	0	2	2
>50%	0	1	1
blijvende daling (tot.)	5	2	7
15-30%	5	2	7
30-50%	0	0	0
>50%	0	0	0
onbekend	0	11	11

TABEL 6.13 De relatieve verandering van het serum kreatininegehalte bij patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen tijdens de onafgebroken behandeling met ammoniumnitraat. Geen verandering: schommeling < 15% ten opzichte van de uitgangswaarde

Bij het merendeel van de patiënten trad uiteindelijk geen verandering van de nierfunctie op. Bij die patiënten, waar een blijvende verandering werd geconstateerd, was deze doorgaans gering.

Zowel aan het begin als aan het eind van de behandelingsperiode waren er 11 patiënten met een serumkreatininegehalte dat hoger was dan 100 micromol per liter (Nijmegen 3 patiënten, elders 8 patiënten).

6.3.2.5 Effecten op het voorkomen van urineweginfecties

Urineweginfecties komen bij patiënten met voornamelijk oxalaatbevattende nierstenen minder frequent voor dan bij patiënten met fosfaatbevattende stenen. Verwacht mag worden, dat het effect van de therapie met ammoniumnitraat dan ook minder opvallend zal zijn. In de patiëntengroep uit Nijmegen werd slechts bij 3 van de 49 patiënten een urineweginfectie vastgesteld vóór de behandeling met ammoniumnitraat. Tijdens de behandeling werd bij 13 patiënten een- of meermalen een positieve kweek gevonden. Twee maal ging de infectie gepaard met koorts. Bij 10/13 patiënten waren restconcrementen aanwezig bij het begin van de therapie.

Er werden in totaal 364 urinekweken verricht, waarvan 281 negatief waren. De meest voorkomende verwekkers waren *E. coli* (26/83) en *Pseudomonas* (16/83). *Proteus* kwam niet voor.

Bij de patiënten van elders kwam voor de behandeling met ammoniumnitraat bij 13/63 een urineweginfectie voor. Tijdens de behandeling maakten 8 patiënten een- of meermalen een bacteriurie door, waarvan 1 patiënt alleen in het eerste half jaar. Deze patiënt had toen een bacteriurie met *Proteus*. Twee van de patiënten, die een infectie doormaakten, hadden stenen bij het begin van de therapie (waarvan 1 patiënt ook *Proteus* had).

Bij deze patiënten werden 126 urinekweken verricht, waarvan 110 kweken negatief waren. In de positieve kweken werden voornamelijk *E. coli* (4 maal), *Proteus* (4 maal) en *Pseudomonas* (2 maal) gevonden.

6.3.3 De urine pH tijdens onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat

De urine pH werd tijdens een bezoek aan de polikliniek gecontroleerd. De patiënt kon met behulp van stickjes de controle eveneens zelf thuis uitvoeren. Hierbij werd geadviseerd op meerdere tijdstippen van de dag te meten. Het gebruik van de stickjes werd met de patiënt tevoren besproken.

Op deze wijze was het mogelijk het effect van de behandeling op de urine pH na te gaan. Een stijging van de pH kon hiermee tijdig worden opgespoord, zodat maatregelen konden worden genomen (dosis van ammoniumnitraat verhogen, bacteriurie bestrijden). Onder controle van de urine pH kon de dosis van ammoniumnitraat eveneens worden verminderd. De dosis werd langs deze weg aangepast aan de behoefte van de individuele patiënt.

Van de 268 patiënten, die in het onderzoek waren opgenomen, was van 254 patiënten tenminste 1 maal een urine pH bekend (95%). Het betrof de metingen die op de polikliniek waren verricht in verse urine. In Nijmegen werd de pH steeds met een pH-electrode gemeten, elders werd een pH-electrode of pH-stickje gebruikt. Het aantal metingen per patiënt varieerde van 1 tot 19 (gemiddeld 6,8). Als grenswaarde werd een pH van 6,5 aangehouden.

Van de 254 patiënten was bij 158 patiënten de pH altijd kleiner dan 6,5. De 96 patiënten waarbij een- of meer malen een verhoogde pH werd gemeten waren als volgt over de groepen verdeeld:

Nijmegen fosfaatstenen: 23 patiënten

Elders fosfaatstenen: 30 patiënten

Nijmegen oxalaatstenen: 25 patiënten

Elders oxalaatstenen: 18 patiënten

Er was slechts 1 patiënt, bij wie de pH nooit onder 6,5 kwam, de nitraat-concentratie was ruim boven de gestelde grens.

In totaal werd 1731 maal de pH gemeten, 1508 maal was de uitkomst kleiner dan 6,5. De reden voor een te hoge urine pH was onder andere dat te weinig ammoniumnitraat werd ingenomen. Bij een klein aantal patiënten kwam een te hoge urine pH alleen in het begin van de behandeling voor. Dit had bij geen enkele patiënt effect op de groei of nieuwvorming van stenen. Bij de patiënten, die in de loop van de behandeling een verhoogde urine pH hadden, kwam 14 maal een groei of nieuwvorming van stenen voor. Dit werd gelijk met of kort na deze pH-meting geconstateerd. Bij 12 patiënten betrof het aangroei van een al aanwezige steen, 2 maal ontstonden stenen in een steenvrije nier. Vijf maal was een operatie noodzakelijk vanwege het recidief (4 maal na toename van de steengrootte en 1 maal van een nieuw gevormde steen).

De patiënt bij wie de pH nooit onder de 6,5 kwam, had wel aangroei van stenen, maar een operatie was niet noodzakelijk. Honderdvierenzestig maal was van dezelfde urine een pH en positieve kweek bekend. De gegevens staan vermeld in tabel 6.14.

aantal urinekweken met:	pH < 6,5	pH > 6,5
E. coli	56	21
Proteus	7	7
andere bact.	61	12
totaal	124	40

TABEL 6.14 De urinekweken en gelijktijdig gemeten urine pH, verdeeld naar waarden boven en onder 6.5

Het merendeel van de positieve kweken ging gepaard met een pH van minder dan 6,5 (76%). Bij bacteriurie door E. coli kwam vaker een pH van minder dan 6,5 voor, dan daarboven. Een bacteriurie door Proteus ging even vaak gepaard met een pH boven als onder 6,5.

6.4 DISCUSSIE EN CONCLUSIES

In de literatuur worden de Ca-fosfaat en Ca-oxalaatstenen vaak als één groep beschouwd, ondanks hun verschil in klinische presentatie en wijze van behandelen. Bij het beoordelen van de waarde van een profylactische behandeling is het van belang dit onderscheid wel te maken. Zoveel als mogelijk is, zal dan ook dit onderscheid bij de bespreking van de literatuurgegevens worden gehanteerd. Bij de patiënten met Ca-fosfaatstenen is de röntgenfoto de belangrijkste parameter bij het vaststellen van een recidief. Bij patiënten met Ca-oxalaatstenen spelen kolieken en uitplassen van steentjes een rol naast de beoordeling van röntgenfoto's en de noodzaak tot operatie.

6.4.1 De waarde van de gebruikte parameters

Het effect van de langdurige behandeling met ammoniumnitraat werd geëvalueerd naar aanleiding van zowel subjectieve als objectieve parameters. Alle klachten, die als gevolg van het niersteenlijden optreden zijn afhankelijk van de beleving van de patiënt en van de interpretatie, die de behandelend arts daaraan geeft. Dit geldt in hoge mate voor het beoordelen

van een klacht als zeurende pijn, maar ook voor het optreden van kolieken. Zelfs het uitplassen van steentjes kan worden overgewaardeerd, dan wel aan de aandacht ontsnappen. Het beloop van de klachten zou het beste kunnen worden beoordeeld in een dubbelblind onderzoek. Litteratuurgegevens hierover ontbreken echter. Ook dit onderzoek werd niet dubbelblind opgezet. Hoewel de röntgenologische beoordeling van nierstenen een meer objectieve maat is, is zij eveneens afhankelijk van de interpretatie van de arts. De ervaring met het bekijken van dergelijke foto's speelt een belangrijke rol. De kwaliteit van de achtereenvolgende foto's van een patiënt kan verschillend zijn. Onder andere door overprojectie van darmgassen kunnen vooral kleine steentjes aan de waarneming worden onttrokken. Het beoordelen van meer dan 2 achtereenvolgende foto's van 1 patiënt kan dit probleem gedeeltelijk ondervangen. Grote verschillen in de steenomvang zullen zonder moeite worden opgemerkt. Een kleine verandering daarentegen is soms moeilijk te herkennen, vooral als de steen van plaats is veranderd. Een vormverandering kan zowel worden veroorzaakt door een verandering van grootte als door een veranderde positie. Immers, een röntgenfoto is een tweedimensionale weergave van een driedimensionaal gegeven.

Het aantal operaties dat een patiënt heeft ondergaan wegens het niersteenlijden is niet aan discussie onderhevig. Wel is de indicatie tot het uitvoeren van een operatie of het besluit tot een bepaald type operatie afhankelijk van de behandelend uroloog. Zijn ervaring en inzichten met betrekking tot een bepaalde ingreep zijn hierbij doorslaggevend. Ook de mening van de patiënt over de noodzaak of de wenselijkheid van een operatieve ingreep spelen een rol bij het bepalen van de indicatie. Ondanks deze factoren geven het aantal operaties en de aard van de verrichte operaties een goed beeld van de ernst van het niersteenlijden en de resultaten van een behandeling.

Voor het bepalen van de nierfunctie is het serumkreatinine een goede maat. Als variabele bij een zelfde patiënt kan een verandering hiermee goed worden gedocumenteerd. De uitkomsten van de urinekweek zijn vooral afhankelijk van de wijze van afnemen, bewaren en vervoeren. De grens, waarboven men van een positieve kweek spreekt, is arbitrair. De klachten ten gevolge van een urineweginfectie, zijn evenals de klachten ten gevolge van het niersteenlijden, gedeeltelijk afhankelijk van interpretatie.

Samenvattend blijken aan alle genoemde parameters nadelen verbonden voor een optimale evaluatie van de effecten van een onderhoudsbehandeling met

ammoniumnitraat. De best bruikbare criteria zijn de röntgenbevindingen, het aantal verrichte operaties en het serumkreatininegehalte.

6.4.2 Conclusies naar aanleiding van het eigen patiëntenmateriaal en vergelijking met gegevens uit de literatuur

I. Patiënten met fosfaatbevattende nierstenen

Zeurende pijn komt voor bij patiënten met stenen in de nier(en), maar kan ook het gevolg zijn van een urineweginfectie. Een behandeling met ammoniumnitraat zal daarom niet altijd een vermindering van de klacht teweegbrengen. In de door ons onderzochte patiëntengroep zagen wij wel enige afname van het aantal patiënten, dat hierover klaagde. De klacht trad ook op bij patiënten die dit voorheen niet hadden gehad. Er was in dit opzicht geen belangrijk verschil tussen de patiënten uit Nijmegen en van elders.

Kolieken en uitplassen van steentjes kwam bij deze patiëntengroep nog betrekkelijk vaak voor. Van de patiënten die alleen voor de start van de behandeling voor de laatste keer kolieken hadden gehad, hadden slechts enkelen kolieken in de behandelingsperiode. Dit geeft steun aan de veronderstelling dat bij deze patiënten het steenlijden is begonnen met de vorming van oxalaatstenen. Gevoegd bij het feit dat de patiëntengroep voornamelijk vrouwen betreft, kan dit betekenen, dat het niersteenlijden bij hen ten gevolge van een urineweginfectie (bijvoorbeeld in de zwangerschap) is overgegaan in fosfaatstenen.

Ook tijdens de behandeling met ammoniumnitraat kwamen nog vrij vaak kolieken voor (12,8% van de patiënten) mogelijk ten gevolge van kleine fosfaaten carbonaatsteentjes. Een duidelijke verbetering onder invloed van de behandeling met ammoniumnitraat trad niet op. Hetzelfde gold voor het uitplassen van steentjes.

Het recidief wordt bij deze patiëntengroep het meest nauwkeurig beoordeeld met behulp van de röntgenfoto (buikoverzichtsopname). In de hele patiëntengroep bleek een recidief voor te komen bij 14,1% bij een gemiddelde follow-up van 2,6 jaar (Nijmegen 18,2%, follow-up 3,6 jaar, elders 11,9%, follow-up 2,1 jaar). Het recidief werd na gemiddeld 1,9 jaar vastgesteld.

	FOSFAATSTENEN					
	NIJMEGEN		ELDERS		TOTAAL	
	aantal pat.	rec. %	aantal pat.	rec. %	aantal pat.	rec. %
met stenen	41	24,4	53	18,9	94	21,3
eenzijdig	25	16,0	43	16,3	68	16,2
tweezijdig	16	37,5	10	30	26	34,6
zonder stenen	14	0	48	4,2	62	3,2
totaal	55	18,2	101	11,9	156	14,1

TABEL 6.15 Het recidiefpercentage bij patiënten met fosfaatstenen tijdens de onafgebroken behandeling met ammoniumnitraat

In de geraadpleegde literatuur waar geen profylactische maatregelen werden genomen, bleek het recidiefpercentage te variëren van circa 16 tot 40%. De onderstaande opsomming betreft patiëntenpopulaties, waarvan niet bekend was of zij stenen hadden bij het begin van het onderzoek.

Lavengood 1972 : 27% follow-up 4 jaar
Wojewski 1974 : > 22% follow-up onbekend
V Marshall 1975 : 36% follow-up 7,6 jaar
Blandy 1976 : 40% follow-up > 4 jaar
Moores 1976 : ± 40% follow-up tot 14 jaar
Wald 1978 : 26% follow-up 5,9 jaar
Resnick 1980 : ± 16% follow-up 5 jaar

In het algemeen was het recidiefpercentage in de literatuur hoger, dan in het door ons onderzochte patiëntenmateriaal. Griffith (1978b) vond bij een overzicht van de literatuur een recidief bij 30% binnen 6 jaar. Alleen Resnick (1980) kwam bij zijn onderzoek, dat slechts 44 patiënten betrof, tot vergelijkbare getallen. Hoewel de gemiddelde behandelingsduur langer is dan bij onze patiëntengroep, is de spreiding hiervan wel ongeveer vergelijk-

baar. Royle (1976) ging bij patiënten met infectiestenen na op welke termijn een recidief optrad en berekende dat dit bij patiënten met enkelzijdig steenlijden na gemiddeld 2,3 jaar en met dubbelzijdig niersteenlijden na gemiddeld 1 jaar het geval was.

Samenvattend kan worden gesteld, dat de kans op een recidief afneemt onder invloed van de profylactische behandeling met ammoniumnitraat als vergelijking met onbehandelde patiënten plaatsvindt. De tijd waarop het recidief werd geconstateerd komt overeen met gegevens uit de literatuur.

Profylaxe met behulp van Al-verbindingen werd door VF Marshall (1965) en Lavengood (1972) beschreven. Beiden vonden een recidief van circa 10% na een gemiddelde behandelingsduur van 4-5 jaar. Dit is lager, dan wat in een vergelijkbare onbehandelde groep werd gevonden (27%) en wat andere auteurs hierover meedelen. Het is ook lager dan het door ons gevonden recidiefpercentage. Zij vermelden echter geen gegevens over de nierfunctie en bij de door hen met succes behandelde patiënten werd steeds een zeer lage fosfaatuitscheiding gemeten (10-15 mmol/24h), zoals voorkomt bij een slechte nierfunctie.

Een verdeling van de patiënten op grond van het bezit van stenen bij het begin van de behandeling is van belang wegens de toegenomen kans op recidiveren bij de aanwezigheid van (rest)stenen in de nier(en). De patiënten, die geen stenen hadden bij het begin van de behandeling, bleken zelden een recidief te krijgen (Nijmegen 0%, elders 4,2%). Het recidief kwam na gemiddeld 2,8 jaar (33 maanden). Deze resultaten zijn beter, dan bij vergelijkbare patiëntengroepen in de literatuur zonder profylaxe. Er werd een recidief gevonden bij 12 tot 26% van de patiënten (Williams 1972, Rose 1977, Sleight 1977, Wald 1978). Het betrof steeds patiënten met Ca-houdende stenen, waarbij doorgaans geen onderscheid werd gemaakt tussen oxalaat- en fosfaatbevattende stenen. De follow-up variëerde van 5 tot 11,7 jaar. De auteurs maakten geen melding van de tijd die verstreek tot aan het eerste recidief.

De patiënten uit ons onderzoek, met stenen bij het begin van de therapie, hadden een recidief in 21,3% (Nijmegen 24,4%, elders 18,9%). Het verschil tussen de patiënten uit Nijmegen en van elders wordt onder andere verklaard door het verschil in de gemiddelde duur van de behandeling.

In de litteratuur wordt bij een vergelijkbare patiëntengroep met (rest) concrementen en zonder profylactische therapie een recidief gezien in 24,4 tot 70% van de gevallen. De percentages lopen sterk uiteen onder andere omdat de patiëntengroepen klein zijn:

Singh	1975, 34%	29 patiënten
Royle	1976, 24,4%	41 patiënten
Rose	1977, 44%	27 patiënten
Sleight	1977, 70%	10 patiënten

Tevens berekende Royle dat het recidief gemiddeld al na 1-2 jaar optrad, zodat mag worden gesteld, dat profylaxe met ammoniumnitraat bij deze patiëntengroep een vermindering van het aantal recidieven te zien geeft. Het recidief komt na een even lang interval, als zonder profylactische maatregel.

Het aantal operaties tijdens de behandeling met ammoniumnitraat was veel kleiner dan voor deze behandeling (respectievelijk 36 en 301 in de hele patiëntengroep). Het verschil nam nog verder toe, als alleen de operaties die vanwege het recidief werden uitgevoerd, werden vergeleken met die uit de voorgeschiedenis (dat zijn 8 operaties). Uitgedrukt in het aantal operaties per patiënt per jaar betekende dit 0,24 vóór behandeling en 0,02 tijdens behandeling bij 156 patiënten. Deze getallen waren voor de patiënten uit Nijmegen en van elders identiek. Hieruit kan worden geconcludeerd, dat het aantal noodzakelijke operaties onder invloed van de behandeling met ammoniumnitraat sterk afneemt. De litteratuurgegevens over de noodzaak tot operatie van een recidief zijn onduidelijk, slechts incidenteel wordt hierover een opmerking gemaakt.

Het aantal patiënten, dat de behandeling korter of langer onderbrak was klein. Het onderscheid tussen een onderbreking van minder of meer dan 3 maanden werd gemaakt om te kunnen nagaan of hierdoor nog verschillen zouden optreden. De grens van 3 maanden was arbitrair.

De 15 patiënten, die de behandeling minder dan 3 maanden staakten werden vanaf de onderbreking nog gemiddeld 23 maanden vervolgd. In deze periode werd bij 4 patiënten een recidief geconstateerd (36,7%), 2 patiënten moesten worden geopereerd (0,07 operaties per patiënt per jaar).

Van de 16 patiënten die de behandeling langer dan 3 maanden onderbraken en gemiddeld eveneens 23 maanden werden vervolgd kwam bij 3 patiënten een

recidief voor (18,8%) een maal gevolgd door een operatie (0,03 operaties per patiënt per jaar). Een onderbreking van de therapie lijkt dus eerder aanleiding te geven tot het optreden van een recidief. Hierbij is het niet van belang of de onderbreking korter of langer dan 3 maanden heeft geduurd.

De nierfunctie, uitgedrukt als serumkreatinine veranderde bij het merendeel van de patiënten niet, hoewel soms aanzienlijke schommelingen voorkwamen. Aan het eind van de behandelingsperiode werd bij 17 patiënten een verbetering en bij 30 patiënten een verslechtering van de nierfunctie gezien. Zowel een verbetering als een verslechtering was in de meeste gevallen het gevolg van een operatie. Aangroei van de steen veroorzaakte 2 maal een achteruitgang van de nierfunctie. Het totaal aantal patiënten met een verhoogd serumkreatininegehalte nam iets toe (van 33 naar 37 patiënten). Bacteriurie wordt vaak in verband gebracht met de nieuwvorming of aangroei van stenen. In het beschreven patiëntenmateriaal had ongeveer de helft van de patiënten een- of meermalen een bacteriurie. Het merendeel van hen had ook stenen in de nier(en). Slechts bij een paar patiënten trad toename van steengrootte op, waarbij zowel *E. coli* (2 maal) als *Proteus* (1 maal) als verwekker werden herkend. Een verband tussen bacteriurie door *E. coli* en recidiveren van nierstenen is onwaarschijnlijk, omdat de urine pH niet wordt beïnvloed door de bacteriurie. Onze gegevens wijzen duidelijk in die richting. Ook V Marshall (1975) en Wald (1978) ontkennen een verband tussen *E. coli*-bacteriurie en recidiveren van nierstenen.

Bacteriurie door *Proteus* wordt veel meer in verband gebracht met groei of nieuwvorming van stenen (onder andere Blandy 1976, Moores 1976, Griffith 1978a) ten gevolge van de stijging van de urine pH. In ons patiëntenmateriaal kon dit verband bij slechts 1 patiënt worden aangetoond. Bij 20 patiënten werd tijdens de behandeling met ammoniumnitraat een- of meermalen *Proteus* gekweekt, zonder dat groei van de al aanwezige steen optrad. Een verband tussen beide gegevens is in dit materiaal niet aanwezig.

II. Patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen

Bij de patiënten met oxalaatbevattende nierstenen veranderde de behandeling met ammoniumnitraat weinig aan het probleem van de zeurende pijn.

Koliekten kwamen tijdens de behandeling bij minder patiënten voor, dan voor de behandeling, respectievelijk bij 31 en 47 patiënten. De koliekten kwamen zowel kort als lang na de start van de behandeling nog voor.

De meeste patiënten hadden stenen bij het begin van de therapie. Het uitplassen van steentjes nam af in dezelfde mate als de afname van de kolieken. Opvallend was, dat het aantal patiënten uit Nijmegen met kolieken en uitplassen van steentjes niet afnam, terwijl dit bij de patiënten van elders wel het geval was. Dit hangt mogelijk samen met het verschil in de gemiddelde duur van de behandeling van de beide groepen.

VNL OXALAAT- en MENGSTENEN						
	NIJMEGEN		ELDERS		TOTAAL	
	aantal pat.	rec. %	aantal pat.	rec. %	aantal pat.	rec. %
met stenen	38	26,3	39	15,4	77	20,8
eenzijdig	20	25,0	26	15,4	46	19,6
tweezijdig	18	27,7	13	15,4	31	22,6
zonder stenen	11	18,2	24	8,3	35	11,4
totaal	49	24,5	63	12,7	112	17,8

TABEL 6.16 Het recidiefpercentage bij patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen tijdens de onafgebroken behandeling met ammoniumnitraat

Een röntgenologisch aangetoond recidief kwam bij 17,8% van de patiënten voor (Nijmegen 24,5%, elders 12,7%). De patiënten die geen stenen hadden bij het begin van de therapie hadden een recidiefkans van 11,4% (Nijmegen 18,2%, elders 8,3%). Zij, die stenen hadden, hadden een recidiefkans die 2 maal zo hoog was (20,8%).

Patiënten met Ca-oxalaatbevattende nierstenen hoeven in het algemeen minder vaak geopereerd te worden, dan patiënten met Ca-fosfaatstenen. De gegevens uit de voorgeschiedenis van onze patiënten komen hiermee overeen. Het aantal operaties per patiënt per jaar was vóór de behandeling met ammoniumnitraat 0,14 (bij fosfaatstenen 0,24) en tijdens de behandeling 0,04 (fosfaatstenen 0,02). Dat betekent een duidelijke afname, die echter minder is, dan bij de patiënten met fosfaatstenen. De patiënten, die wegens

een recidief werden geopereerd kwamen zowel uit de groep die wel en geen stenen had bij het begin van de therapie.

De nierfunctie veranderde bij de meeste patiënten niet. Een verslechtering werd een enkele keer veroorzaakt door een niersteenrecidief.

Aangezien bacteriurie bij deze patiëntengroep weinig voorkwam, kon ook weinig verandering tijdens de behandeling met ammoniumnitraat worden vastgesteld.

In de literatuur komt een recidiefpercentage van circa 40 naar voren. Coe (1977a) zag binnen 3 jaar bij 43% een recidief, zijn onderzoek omvatte 460 patiënten. Williams (1963) die patiënten met Ca-houdende stenen onderzocht, zag binnen 5 jaar bij 32% een recidief. Anderzijds blijkt uit de literatuur dat het recidief bij patiënten met Ca-oxalaatstenen gemiddeld pas na meerdere jaren optreedt (Williams 1963: 9,5 jaar). Coe (1977a) berekende aan de hand van literatuurgegevens een vrij interval van gemiddeld 6,8 jaar. Rose (1977) maakte hierbij onderscheid tussen patiënten met en zonder stenen en zag het recidief na respectievelijk 9,3 en 14,5 jaar optreden.

De meest toegepaste medicamenteuze behandeling van Ca-oxalaatbevattende stenen zijn de thiazide-diuretica. Yendt (1978) beschreef de resultaten na 15 jaar behandeling bij 346 patiënten en zag een recidief bij slechts 10%. Bovendien waren er weinig bijwerkingen. Andere auteurs hebben soortgelijke ervaringen (Lockefeer 1975, Coe 1977b). Vergeleken met deze medicamenteuze therapie blijkt de behandeling met ammoniumnitraat minder goed te voldoen. Om die reden verdienen thiazide-diuretica de voorkeur bij deze vorm van nierstenen en komt het ammoniumnitraat pas in aanmerking als een andere behandeling geen resultaat oplevert. Bij sommige patiënten werd hiermee een duidelijke verbetering geconstateerd. Ook een combinatie van medicamenten kan dan worden overwogen. Dit onderzoek is niet geschikt om hierover nadere uitspraken te doen.

6.4.3 Advies met betrekking tot het gebruik van ammoniumnitraat

Naast de vraag of met de onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat de kans op niersteenrecidieven verminderd kan worden, moet ook aan de mogelijke nadelen van de behandeling aandacht worden besteed (zie hoofdstuk 3).

Het welslagen van de therapie hangt vooral samen met de subjectieve bezwaren, die hieraan zijn verbonden (maagdarmklachten, smaak). Hoewel een aanzienlijk aantal patiënten hiermee problemen heeft (circa 45%), zijn deze klachten doorgaans van tijdelijke aard. Gezien het beschreven onderzoek blijkt de behandeling wel mogelijk. De motivatie van de patiënt en de arts spelen hierbij een belangrijke rol. De beperking van het indicatiegebied zal dan ook voornamelijk op objectieve parameters kunnen berusten.

De belangrijkste indicatie voor de behandeling met ammoniumnitraat is de patiënt met Ca-fosfaatbevattende nierstenen. Hierbij worden de beste resultaten bereikt, als er geen (rest)concrementen in de nier(en) aanwezig zijn. Ondanks het feit, dat bij patiënten met (rest)concrementen meer recidieven optreden, blijkt het aantal noodzakelijke operaties zeer sterk af te nemen. Hieruit kan worden geconcludeerd, dat de groei van stenen in het algemeen geringer is, dan zonder profylactische maatregelen. De behandeling is gelijkwaardig aan die met Al-verbindingen. Gezien het feit, dat het een profylactische maatregel betreft, zal deze in het algemeen lang moeten worden voortgezet en in ieder geval tot na de tijd waarop het recidief kan worden verwacht. Uit de verzamelde gegevens komt niet duidelijk naar voren of staken van de behandeling daarna tot de mogelijkheden behoort. Profylaxe houdt tevens in, dat dit niet de enige maatregel kan zijn. Operatieve behandeling en de bestrijding van urineweginfecties nemen een belangrijke plaats in. Bij operatie dient te worden gestreefd naar een radicale verwijdering van de stenen.

Bij oxalaatbevattende stenen heeft de behandeling met ammoniumnitraat een ondergeschikte rol. Thiazide-diuretica blijken een beter effect op het niersteenlijden te hebben dan ammoniumnitraat. In geval van therapieresistentie heeft het ammoniumnitraat naast of na de andere mogelijkheden een bescheiden plaats.

De dosering van ammoniumnitraat is voornamelijk afhankelijk van de te bereiken urine pH. Onder controle van de pH kan de dosis worden verminderd. In geval van bijwerkingen of bij afname van de nierfunctie moet de dosis eveneens worden verminderd en soms moet de behandeling om deze reden worden gestaakt.

6.5 SAMENVATTING

Na een beschrijving van het onderzoek waarbij de werkwijze en de duur van de follow-up zijn aangegeven werd nader ingegaan op de patiëntencontrôle met betrekking tot de therapietrouw. Met behulp van een referentiepopulatie werd een grenswaarde van de nitraathoeveelheid of -concentratie in urine vastgesteld. Onder deze grens viel tenminste 95% van de normalen. Bij waarden boven deze grens moet derhalve worden aangenomen dat extra nitraat wordt ingenomen.

Vervolgens werden de resultaten van het onderzoek beschreven. Hierbij werd de eerder beschreven indeling (hoofdstuk 5) gehanteerd. De effecten werden zowel beoordeeld aan de hand van subjectieve klachten (zeurende pijn, kolieken, uitplassen van steentjes) als met behulp van meer objectieve parameters in de vorm van röntgenfoto's (buikoverzichtsofname), het aantal noodzakelijke operaties, de nierfunctie en het voorkomen van urineweginfecties (of bacteriurie).

Van de anamnestiche gegevens, de röntgenbeoordelingen en van de operaties werd nagegaan of er veranderingen optraden bij korte of langere onderbreking van de behandeling.

Aan de hand van de urine pH werd enerzijds een indruk verkregen van het effect van de therapie. Anderzijds was het mogelijk de dosis onder controle hiervan te verminderen.

In de discussie werden de gegevens geïnterpreteerd en vergeleken met die uit de literatuur. Daarbij is vooral ingegaan op de recidiefkans, vastgelegd op een röntgenfoto, en op de noodzaak tot operatie van het recidief. Bij de groep met voornamelijk oxalaat- en mengstenen zijn tevens de klachten (kolieken, uitplassen van steentjes) betrokken bij de effecten van de therapie.

Het belangrijkste indicatiegebied voor ammoniumnitraat blijkt de patiënt met Ca-fosfaatbevattende nierstenen. De resultaten waren beter dan zonder deze profylactische behandeling. De effecten van de behandeling met ammoniumnitraat waren vergelijkbaar met die met Al-verbindingen. De therapie kan echter niet los gezien worden van andere maatregelen zoals operatie en bestrijden van een infectie.

Bij Ca-oxalaatbevattende stenen waren de resultaten minder overtuigend. Ten opzichte van onbehandelde patiënten trad wel verbetering op, maar ten opzichte van andere medicamenteuze therapie (thiazide-diuretica) was ammoniumnitraat minder werkzaam. Ammoniumnitraat kan overwogen worden als andere maatregelen falen.

Tenslotte wordt een schematisch overzicht gegeven van de geraadpleegde literatuur met betrekking tot de kans op recidiveren (tabel 6.17).

auteur	jaar	soort nierstenen	medicamen- teuze ther	stenen bij begin onderzoek	aantal pat	gem duur follow-up (jr)	gem duur t a le rec (jr)	recidief %
RE Williams	1963	Ca-houdend	geen	onbekend	538	18,5	9,5	74
VF Marshall	1965	koraaalsteen	Al-verb	onbekend	42	4,8		9,5
RW Lavengood	1972	Ca-fosfaat	geen Al-verb	onbekend	417	4		27
				onbekend	266	3,5		11
RE Williams	1972	Ca-houdend	geen	neen	241	5		16
A Wojewski	1974	Ca-houdend	geen	onbekend	1729	onbekend	2 mnd-9 jr	>22
M Singh	1975	koraaalsteen	geen	ja	29	tot 10 jr		34
V Marshall	1975	Ca-houdend	geen	onbekend	416	7,6		36
JP Blandy	1976	Ca-houdend	geen	onbekend	292	>4		40
WK Moores	1976	koraaalsteen	geen	onbekend	62	tot 14 jr		± 40
G Royle	1976	"infectiesteen"	geen	ja	34	3,5		24,4
				neen	27	11,0	9,3	44
MB Rose	1977	Ca-houdend	geen	neen	66	11,7	14,5	12
				ja	10	onbekend		70
MM Sleight	1977	Ca-fosfaat	geen	neen	48			15
				ja	131	5,9		26
U Wald	1978	Ca-houdend	geen	neen	131	5,9		26
ER Yendt	1978	Ca-oxalaat	thiazide	onbekend	346	15		10
MI Resnick	1980	koraaalsteen	geen	onbekend	44	5		± 16
dit proefschr	1982	Ca-fosfaat	NH ₄ NO ₃	ja	94	2,6	1,9	21,3
				neen	62		2,8	3,2
		Ca-oxalaat	NH ₄ NO ₃	ja	77	1,9	20,8	
				neen	35	2,7	1,1	11,4

TABEL 6.17 Litteratuuroverzicht met betrekking tot de kans op een recidief bij patiënten met Ca-fosfaat en Ca-oxalaatbevattende stenen

DE BEHANDELING VAN URINEWEGINFECTIES MET EEN UREASEREMMER,
AL OF NIET GECOMBINEERD MET AMMONIUMNITRAAT OF
HEXAMINEMANDELAAT

7.1 INLEIDING

De symptomen van urineweginfecties zijn grotendeels afhankelijk van de lokalisatie. De belangrijkste bevinding bij een urineweginfectie is bacteriurie, waarbij uit middenstroomurine meer dan 10^5 micro-organismen per ml worden gekweekt. Wanneer de urine via een suprapubische blaaspunctie wordt verkregen, wordt een lagere grens, 10^3 micro-organismen per ml, aangehouden. Een bacteriurie kan al of niet gepaard gaan met symptomen. Alleen als de bacteriurie symptomatisch is, spreekt men van een urineweginfectie. De kans op een bacteriurie en urineweginfectie is vergroot bij misvormingen in de urinewegen, corpora aliena (catheter à demeure, steen), ingrepen in de urinewegen (catheterisatie), tijdens de zwangerschap en bij diabetes mellitus. Meestal blijkt een bacteriurie echter voor te komen, zonder dat afwijkingen in de urinewegen kunnen worden vastgesteld. Vrouwen hebben vaker een bacteriurie dan mannen. Van de schoolgaande meisjes heeft 5% ten-

minste één keer bacteriurie (Kunin 1970). De volgende piek komt voor bij vrouwen in de reproductieve leeftijd en daarbij vooral in de zwangerschap (Norden 1968, Aarnoudse 1978). In de loop van het leven stijgt de frequentie geleidelijk tot 10-15% bij 60-jarigen. Bij mannen onder de 50 jaar is bacteriurie een zeldzaam verschijnsel. Na deze leeftijd treedt een duidelijke toename op, die voornamelijk wordt veroorzaakt door obstructie van de urinewegen (prostaathypertrofie) en prostatitis.

In het merendeel der gevallen wordt een bacteriurie (zowel bij vrouwen als bij mannen) veroorzaakt door *E. coli* (80-90%) (Kraft 1977, Riff 1978). Een bacteriurie kan recidiveren, chronisch worden of een urineweginfectie veroorzaken. Een urineweginfectie moet steeds behandeld worden. Hierop wordt nader ingegaan onder 7.1.1. Behandeling van bacteriurie, die gericht is op het voorkomen van schade aan de nier, is meestal niet noodzakelijk. De literatuur hierover is echter tegenstrijdig (Editorial Lancet 1979).

Zowel bij mannen als bij vrouwen is veel studie verricht naar methoden om bacteriurie te bestrijden. Onderhoudsbehandeling met lage doses antibiotica/uroseptica is en wordt op grote schaal voorgeschreven. Na staken van deze behandeling wordt bijna steeds een recidief van de bacteriurie gezien binnen 3 maanden. Een vergelijking tussen groepen patiënten met een bacteriurie, die wel of geen onderhoudsbehandeling kregen, toonde aan dat er geen verschil ontstond in de nierfunctie. De groep die geen onderhoudsbehandeling had, had iets vaker een klinisch recidief (Freeman 1975).

Asscher (1973) vervolgde een groep van 96 niet zwangere vrouwen met bacteriurie gedurende 3-5 jaar. Hij vergeleek het voorkomen van hoge bloeddruk, verslechtering van nierfunctie en littekenvorming in de nier met een controlegroep (zonder bacteriurie). Hierbij waren geen verschillen aantoonbaar. Ook in deze studie bleek bij vrouwen met bacteriurie vaker een urineweginfectie op te treden.

Gower (1973) kwam eveneens tot de conclusie, dat bacteriurie bij volwassenen geen aanleiding gaf tot progressief nierfunctieverlies. Ook als er aanwijzingen waren voor littekenvorming in de nier, nam hij geen verandering van de nierfunctie waar ten gevolge van de bacteriurie. Het is dan ook de vraag of bij een chronische of recidiverende bacteriurie, die niet gepaard gaat met verschijnselen en waarbij geen afwijkingen in de urinewegen zijn aangetoond, een onderhoudsbehandeling zinvol is. Ook pyelonefritische veranderingen op het IVP maken geen onderhoudsbehandeling nodig.

Kass (1969) kwam tot de conclusie, dat er bij niet-zwangere volwassenen geen directe relatie bestond tussen het voorkomen van bacteriurie of urineweginfectie en de ernst van de microscopische afwijkingen in de nier. Bij een klein deel van de patiënten met een bacteriurie blijkt een anatomische afwijking te bestaan. Omdat deze combinatie vaker gepaard gaat met urineweginfecties en er tevens achteruitgang van de nierfunctie kan optreden, is naar methoden gezocht om patiënten met een verhoogd risico op te sporen. Gillenwater (1979) deed een prospectief onderzoek bij 14.000 kinderen en vond bij 1,1% een chronische bacteriurie. Zeven van de 60 kinderen, die verder onderzocht werden, bleken een afwijking van de urinewegen te hebben, die behandelbaar was. Een dergelijke uitkomst rechtvaardigt geen groots opgezet preventief onderzoek. Wel is het zinvol om nader onderzoek te doen als tenminste 2 maal een bacteriurie is vastgesteld.

Een aparte groep wordt gevormd door zwangere vrouwen. Bij hen geeft een bacteriurie of urineweginfectie vaker aanleiding tot complicaties in of na de zwangerschap (Kass 1969, Aarnoudse 1978). Ook voor bacteriurie door *Proteus* moet een uitzondering worden gemaakt. Bij beide problemen is een meer agressieve benadering gewenst.

7.1.1 De behandeling van urineweginfecties in het algemeen

Een cystitis en pyelonefritis zijn door hun symptomatologie doorgaans goed te onderscheiden. Soms kunnen cystitisklachten echter gepaard gaan met een ontsteking van de hogere urinewegen. Aangezien de behandeling van beide aandoeningen verschillend is, is het van belang om ook onderscheid te kunnen maken op andere dan klinische gronden. Door middel van dubbelzijdige uretercatheterisatie of blaaswassing kan de localisatie met zekerheid worden vastgesteld. Vanwege de invasiviteit van beide methoden zijn zij vrijwel nooit bruikbaar. Om die reden zijn indirecte methoden ontwikkeld. Goede resultaten worden beschreven van de techniek van de antibody-coating van bacteriën. Met behulp van een immunofluorescentietechniek kunnen antilichamen, die zich aan het bacterie-oppervlak gehecht hebben, worden aangetoond. Deze antilichamen blijken vooral voor te komen bij die bacteriën, die een ontsteking in het pyelum hebben veroorzaakt. Volgens Mundt (1979) is de gevoeligheid van deze methode 83,1%. Beeuwkes c.s. (1980) vonden een overeenkomst tussen het voorkomen van een zogenaamde "hoge" urineweginfectie en een positieve test van 90%.

Bij een urineweginfectie, die in het merendeel der gevallen door de gevoelige *E. coli* wordt veroorzaakt, is de keuze van het antibacteriële middel meestal niet moeilijk. Over de gewenste duur van de behandeling bestaan in de literatuur vele opvattingen.

Bij een acute cystitis bestaat meestal een oppervlakkige ontsteking. De symptomen verdwijnen doorgaans binnen enkele dagen. Het is niet duidelijk of deze tijd door het voorschrijven van antibacteriële middelen wordt bekort. Bij de behandeling speelt vooral de concentratie van het middel in urine een grote rol. Helm (1979) toonde bij proefdieren aan, dat het bacterie-aantal in urine snel daalde na een eenmalige hoge dosis van een antibioticum. Bij controle na enkele dagen werden geen bacteriën meer gevonden. De meeste auteurs adviseren een behandeling van 3-10 dagen (o.a. Riff 1978, Montgomerie 1978). Er bestaat echter een tendens om steeds korter te behandelen (Bailey 1977, 1978, Rubin 1980). Fang (1978) stelde de localisatie van de infectie onder andere vast door middel van antibody-coating en zag bij cystitis goede resultaten na een eenmalige dosis van amoxicillin.

Een klein aantal patiënten met cystitisklachten blijkt een negatieve urinekweek te hebben. De symptomen verdwijnen eveneens na enkele dagen. Dit zogenaamde urethrasyndroom wordt vaak behandeld als een cystitis (Stamey 1972).

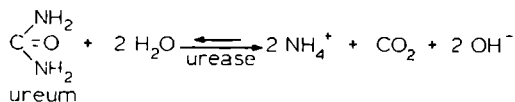
Bij een pyelonefritis is de infectie doorgedrongen tot in het nierweefsel. Uit onderzoek bij ratten is bekend, dat hierbij vorming van micro-abcesjes kan plaatsvinden (Hepinstall 1964). Bij de behandeling van een acute pyelonefritis zal vooral de weefselconcentratie van het antibioticum het resultaat bepalen. Een eenmalige dosis is dan ook niet voldoende om het gewenste effect te bereiken (Fang 1978). De meeste auteurs adviseren een behandeling van 7 tot 21 dagen. De keuze van het antibacteriële middel moet bij voorkeur worden gemaakt aan de hand van het resistentiespectrum (Levison 1972, Stamey 1972, Riff 1978).

Er zijn een paar omstandigheden, waarbij een bacteriurie wel behandeling behoeft. Een al of niet bij toeval gevonden bacteriurie bij zwangeren moet altijd met een therapeutische dosis van een antibacteriële middel worden behandeld. Ten gevolge van de hormonale veranderingen door de zwangerschap is het bekken-kelkensysteem meer hypotoon. Tevens blijkt deze groep vrouwen een meer alkalische urine te hebben (Asscher 1966). Een bacteriurie (of urineweginfectie) geeft sneller aanleiding tot complicaties in of na de graviditeit, zoals vroeggeboorte, nierfunctieverlies en steenvorming (onder andere Kass 1969).

Bacteriurie door *Proteus* moet eveneens behandeld worden. De *Proteus* heeft een grotere invasiviteit dan *E. coli*, waardoor meer kans bestaat op nierfunctieverlies ten gevolge van vorming van abcesjes in het nierparenchym. Ingrepen, verricht aan de urinewegen (bijvoorbeeld cystoscopie) gaan frequent gepaard met een tijdelijke bacteriurie. In sommige situaties kan een kortdurende profylactische behandeling, die al voor de ingreep dient te beginnen, noodzakelijk zijn (Kaye 1972). De voorkeur gaat bij een onderhoudsbehandeling uit naar nitrofurantoïne en trimethoprim-sulfa. Beide middelen hebben in de gegeven dosering weinig of geen invloed op de darmflora, terwijl de bacteriurie wel wordt bestreden (Stamey 1977, Harding 1974, 1979). Ook patiënten met een verblijfscatheter hebben meestal een bacteriurie. Hoewel velen een onderhoudsbehandeling adviseren, lijkt behandeling alleen noodzakelijk als er tevens koorts bestaat.

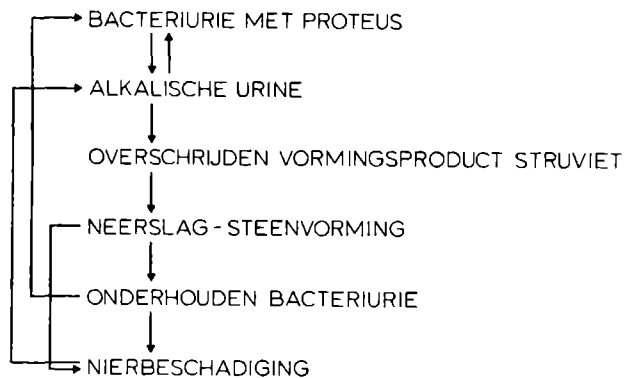
7.1.2 De behandeling van urineweginfecties veroorzaakt door *Proteus*
 Urineweginfecties met *Proteus* treden in het algemeen op in urinewegen, waarin al afwijkingen aanwezig zijn. Voorgaande behandeling met antibiotica/uroseptica kan, wegens resistentie van de bacterie, een andere oorzakelijke factor zijn.

De *Proteus*bacterie onderscheidt zich van de meeste andere bacteriën door zijn ureaseproductie. In het bacteriologisch laboratorium wordt van de eigenschap gebruik gemaakt om de bacterie te determineren. Meer dan 99% van de *Proteus*stammen bezit deze eigenschap. Naast de *Proteus* zijn er een paar andere bacteriesoorten, die urease kunnen vormen. Het zijn sommige *Pseudomonas*-, *Staphylococcus*- en *Klebsiella*soorten. Het urease bevordert de splitsing van ureum op de volgende wijze:



Het gevolg van de ureumafbraak is dus de toegenomen vorming van OH⁻-ionen, die de urine alkalisch maken. De bacterie heeft een groei-optimum in het alkalische gebied (Topley e.a. 1975, blz 887 e.v.). Omgekeerd neemt de bacteriegroei af bij een pH die kleiner dan 6 is (Brumfitt 1962, Asscher 1966). In alkalisch milieu is ook de vorming van struvietstenen zeer wel

mogelijk. Volgens Jennis (1970) vormt meer dan 50% van de patiënten met een Proteusinfectie op den duur stenen. De stenen houden de infectie in stand, zodat een vicieuze cirkel ontstaat. Deze kan als volgt worden weergegeven (figuur 7.1).



FIGUUR 7.1 De relatie tussen bacteriurie door Proteus en nierstenen

Het is duidelijk dat behandeling hierbij niet achterwege mag blijven.

De volgende mogelijkheden zijn beschikbaar:

1. Antibiotica

Aangezien de Proteusbacterie vaak voorkomt, nadat behandeling met (meerdere) antibiotica heeft plaatsgevonden, is de bacterie doorgaans resistent tegen de gangbare middelen. De dan in aanmerking komende antibiotica, zoals gentamycine, hebben als nadeel dat zij nefrotoxisch zijn en bij onzorgvuldig gebruik een verdere nierfunctieverslechtering kunnen veroorzaken. Bij bacteriurie door Proteus geldt nog sterker, dan bij de andere bacteriuriën dat een recidief kan ontstaan na staken van de antibiotische behandeling. De kans op recidieven neemt pas af als te elimineren andere factoren worden behandeld (steenvorming, reflux, obstructie).

2. Aanzuren van de urine

Het aanzuren van de urine tijdens een actieve Proteusinfectie, die zich manifesteert door de vorming van NH_4^+ en OH^- heeft geen zin. Bij een ureum-

uitscheiding van 300 mmol per 24 uur kan de vorming van OH^- -ionen oplopen tot 600 mmol per 24 uur. De som van de endogene zuurproductie (circa 60 mmol/24h) en wat als aanzurende therapie is bedoeld (circa 100 mmol) blijft hierbij ver achter. Aanzuren van de urine komt eventueel pas in aanmerking na het bestrijden van de bacteriurie en heeft dan een profylactisch karakter.

Door middel van de ureaseremmer acetohydroxaminezuur wordt de OH^- -productie geremd, waardoor eveneens een verlaging van de urine pH optreedt. Hierop zal in het volgende deel nader worden ingegaan.

3. Steenverwijdering

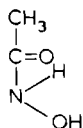
Zolang de bacteriurie met *Proteus* gepaard gaat met een steen in de urine-wegen is elke antibiotische therapie gedoemd te mislukken. Het aantal bacteriën zal tijdens die behandeling verminderen, maar na staken snel terugkomen. Een zo mogelijk radicale verwijdering van de steen neemt dan ook een belangrijke plaats in bij de bestrijding van de bacteriurie door *Proteus*.

7.2 ACETOHYDROXAMINEZUUR

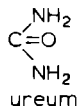
De hydroxaminezuren hebben verwantschap met hydroxyureum en hydroxyurethaan. Van deze middelen is bekend, dat zij urease kunnen remmen. Daarnaast hebben zij echter zodanig toxische eigenschappen (onder andere beenmergdepressie), dat zij als ureaseremmer niet kunnen worden gebruikt (Chaube 1966). Verschillende hydroxaminezuren zijn getest met betrekking tot hun ureaseremmende activiteiten. Gebleken is, dat naarmate de keten korter is, de ureaseremming toeneemt. De stoffen met de kortste ketens hadden echter ook de meeste bijwerkingen. Het gaat hierbij om beschadigingen van de foetus ten gevolge van toediening tijdens de zwangerschap en om teratogene effecten zoals beschreven van onder andere hydroxyureum. Uiteindelijk is het acetohydroxaminezuur als het best bruikbaar met betrekking tot werking en bijwerkingen naar voren gekomen (v Kreybig 1968, 1976, Griffith 1975).

7.2.1 Werkingsmechanisme

Het acetohydroxaminezuur (AHA) heeft enige gelijkenis met het ureum molecuule.



acetohydroxaminezuur



ureum

Het is een zwak organisch zuur met een moleculair gewicht van 75, en is goed oplosbaar in water. Vooral Griffith (1976) heeft het middel toegepast. In vitro toonde hij aan dat acetohydroxaminezuur het ureasesysteem van de Proteusbacterie remt. Twee moleculen acetohydroxaminezuur binden zich aan één molecuul urease. Waarschijnlijk gaat het acetohydroxaminezuur een competitie aan met het ureum molecuul in de urine (Griffith 1973b).

Na inname per os wordt het acetohydroxaminezuur snel geabsorbeerd. Fishbein (1973) toonde bij proefdieren aan, dat de stof zich gelijkmatig over het lichaamswater verdeelt. Er is niets bekend over binding aan eiwitten.

Wolpert (1971) toonde aan, dat circa 90% van het toegediende acetohydroxaminezuur onveranderd in de urine wordt uitgescheiden, een klein deel wordt afgebroken tot acetamide, een ander deel wordt als CO_2 uitgeademd. Bij een gestoorde nierfunctie wordt het acetohydroxaminezuur langzamer uitgescheiden.

Ten gevolge van de ureaseremming wordt het in de urine aanwezige ureum niet meer omgezet in NH_3 (en NH_4OH). Hierdoor zal de urine als groeimedium in een voor de bacterie ongunstige richting veranderen. Deze verandering leidt in het algemeen niet tot de dood van de bacterie, wel neemt de groeisnelheid af. Dit effect is zowel in het acute als in het chronische experiment waargenomen (Griffith 1978a). De effecten van het acetohydroxaminezuur zijn als volgt te rubriceren:

1. De NH_3 -concentratie en ten gevolge hiervan de OH^- -concentratie daalt (ten opzichte van de onbehandelde periode). De urine pH daalt tot waarden rond 7. Uit onderzoek van Musher (1975) en Griffith (1978a) blijkt het gebruik van acetohydroxaminezuur te resulteren in een significante pH-daling.
2. De ureumconcentratie stijgt ten opzichte van de niet behandelde periode.

3. De invasiviteit van de bacteriën in het nierparenchym neemt af. Door remmen van de urease-activiteit wordt het invasieve vermogen verminderd (McLaren 1974). Ook in studies bij ratten kan dit met behulp van immunofluorescentie worden aangetoond (Musher 1975).
4. De kans op het ontstaan of de groei van struvietstenen neemt af, omdat de urine pH niet meer zo alkalisch is (Griffith 1978a).

7.2.2 Toxische eigenschappen, bijwerkingen

De LD₅₀ bij muizen ligt bij 2,5 gr/kg na intraperitoneale toediening en bij 5 gr/kg na orale toediening (Fishbein 1966). Bij een dagelijkse dosering van 1 gr/kg werd bij de muis een cumulatieve toxiciteit waargenomen, waarbij de dood gemiddeld na 21 dagen optrad. Bij een dagelijkse dosering van 0,5 gr/kg lichaamsgewicht werden geen toxische verschijnselen waargenomen gedurende een periode van 80 dagen (Griffith 1975). Toepassing bij de mens bij de bestrijding van het (pre)-coma hepaticum toonde geen veranderingen van lever- of nierfuncties. De behandeling was echter kortdurend. De dosering bedroeg 60 mg/kg per os of 150 mg/kg rectaal (Summerskil 1968). Als het acetohydroxaminezuur bij ratten in de zwangerschap werd toegediend in de hoge dosis van 850 mg/kg lichaamsgewicht, werden uitsluitend afwijkingen bij de foetus waargenomen.

Bij de mens is bij een onderhoudsbehandeling gedurende 2-12 maanden met 1-2 gram/dag in een klein aantal gevallen een hemolytische anemie waargenomen. Het verschijnsel bleek dosisafhankelijk en reversibel te zijn. Staken van de medicatie was in het algemeen niet nodig (Griffith 1978a). Wolpert (1971) maakte melding van een lichte voorbijgaande thrombopenie. Voor zover bekend is het middel niet aan zwangeren gegeven. Gezien de bevindingen bij knaagdieren, dient het acetohydroxaminezuur niet in de graviditeit voorgeschreven te worden.

7.2.3 Dosering en toepassing

Als de nierfunctie goed is, adviseert Griffith een dosis van 1 gram/dag, in 2 doseringen verdeeld. Een enkele keer werd 2 maal 1 gram gegeven, zonder dat dit aanleiding gaf tot schadelijke bijwerkingen. Bij een gestoorde nierfunctie moet de dosis worden aangepast, evenals bij het optreden van een hemolytische anemie. De wijze van doseren in deze omstandigheden is niet precies aangegeven.

In de zestiger jaren is het acetohydroxaminezuur toegepast bij de behandeling van het coma hepaticum. De hyperammonieëmie werd als oorzaak beschouwd voor het (pre)-coma. In een vergelijkend onderzoek tussen neomycine en acetohydroxaminezuur bleek het laatste middel een beter effect op de daling van de NH_4^+ -productie te hebben in de darm. Er was echter nauwelijks invloed meetbaar op de ziekteverschijnselen. Het acetohydroxaminezuur wordt voor deze indicatie niet meer gebruikt (Aoyagi 1966, Summerskill 1968).

Griffith c.s. maken sinds 1970 gebruik van het acetohydroxaminezuur bij urineweginfecties, door *Proteus* veroorzaakt. Zij pasten het middel voornamelijk toe bij patiënten, die een enkel- of dubbelzijdig niersteenlijden hadden en niet (meer) voor operatie in aanmerking kwamen. In het algemeen werd geen toename van steengroei gezien, hoewel de *Proteus* in de urine aanwezig bleef. Een enkele keer werd enige afname van de steengrootte waargenomen, de steen verdween echter nooit onder invloed van de therapie. Bij die patiënten, die geen steen in de nier hadden en wel een bacteriurie door *Proteus*, zag hij geen steenvorming (Griffith 1979). Het middel lijkt dus goed bruikbaar bij patiënten met een chronische of recidiverende bacteriurie door *Proteus*, die niet met antibiotica te bestrijden is.

De combinatie van acetohydroxaminezuur met methenamine is door Musher in vitro getest (1974a, 1976). Hierbij bleek de bacteriegroei in urine geremd te worden, door de omzetting van methenamine in formaldehyde. Ook de combinatie van acetohydroxaminezuur met antibiotica werd door Musher (1974b) in vitro getest. De gegevens waren niet conclusief. Van het gecombineerde gebruik van acetohydroxaminezuur en antibiotica zijn geen publicaties bekend.

7.3 ONDERZOEK MET ACETOHYDROXAMINEZUUR BIJ PATIENTEN

Gezien de gevens in de litteratuur zou de behandeling met acetohydroxaminezuur een aanwinst kunnen betekenen bij patiënten met een chronische bacteriurie door *Proteus*, met name als tevens struvietstenen aanwezig zijn. Als de alkaliproductie door de bacterie onder invloed van het acetohydroxaminezuur kan worden geremd, kan van een aanzurende therapie (met ammoniumnitraat) wel effect worden verwacht. Of een dergelijke combinatie resulteert in het negatief worden van de urinekweek, is niet bekend. Naar aanleiding van het onderzoek van Musher (1975) lijkt de combinatie van aceto-

hydroxaminezuur en methenamine zinnol. Het methenaminemandelaat is een combinatiepreparaat dat veel wordt voorgeschreven en waaruit in zuur milieu eveneens formaldehyde wordt gevormd. Op theoretische gronden kan van de combinatie acetohydroxaminezuur, ammoniumnitraat en methenaminemandelaat een bactericide effect worden verwacht, als de urine pH daalt onder 6.

7.3.1 Vraagstelling voor het onderzoek

De vraagstelling voor het onderzoek werd als volgt geformuleerd:

1. Veranderen de urine pH, de NH_4^+ en ureumuitscheiding en het bacterie-aantal in urine tijdens de behandeling met acetohydroxaminezuur ten opzichte van de onbehandelde periode.
2. Veranderen de urine pH en het bacterie-aantal in urine tijdens de gecombineerde behandeling met acetohydroxaminezuur en ammoniumnitraat ten opzichte van de periode met alleen acetohydroxaminezuur en ten opzichte van de onbehandelde periode.
3. Veranderen de urine pH en het bacterie-aantal in urine tijdens de gecombineerde behandeling met acetohydroxaminezuur, ammoniumnitraat en hexaminemandelaat ten opzichte van elk der andere behandelingscombinaties en ten opzichte van de onbehandelde periode.
4. Treedt er nitrosaminevorming in urine op in de onbehandelde periode, tijdens behandeling met acetohydroxaminezuur of acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat en wordt de eventuele nitrosaminevorming beïnvloed door Vit C aan de behandeling toe te voegen.
5. Worden er bijwerkingen geconstateerd tijdens de behandeling met acetohydroxaminezuur.

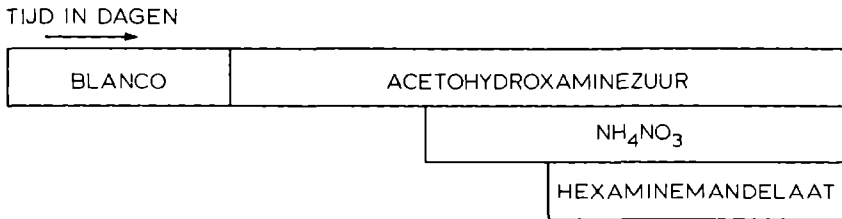
7.3.2 Patiënten en methoden

De patiënten, die voor de behandeling in aanmerking komen, moesten een chronische of recidiverende bacteriurie hebben, door *Proteus* veroorzaakt. Er werd geen onderscheid gemaakt naar de localisatie van het infect. Evenmin was de aanwezigheid van symptomen een vereiste. In dit verband was het niet van belang of de patiënt wel of geen nierstenen had. De patiënten werden tijdens het onderzoek klinisch geobserveerd op een algemene afdeling waar niet onder balanscondities werd gewerkt. Er werden geen dieetrestricties opgelegd.

Het aantal patiënten, dat geschikt bleek voor het onderzoek, was kleiner dan verwacht. In totaal namen 10 patiënten deel aan dit onderzoek. Geen van de patiënten was zwanger. Zij hadden geen klachten van een urineweginfectie. Allen waren ambulante.

Na een paar (meestal 2) dagen werd de behandeling gestart. Elke behandelingsperiode duurde 4-5 dagen. Tussen de verschillende periodes werden geen blanco dagen ingelast. De dosering van het acetoxyaminezuur bedroeg 2 maal 500 mg per dag, de dosis ammoniumnitraat 3 maal 3 gram en de dosis van het methenaminemandelat 4 maal 1 gram.

Schematisch zag het onderzoek er als volgt uit:



FIGUUR 7.2 Schematische weergave van het onderzoek bij de behandeling van bacteriurie door *Proteus* met acetoxyaminezuur, ammoniumnitraat en hexaminemandelat

Voorafgaande aan het onderzoek werd de nierfunctie, uitgedrukt als E.C.C. berekend. Tijdens het onderzoek werden dagelijks de volgende metingen verricht:

- in verse urine : bacterie-aantal
nitrosaminen
- in 24 uurs-urine: hoeveelheid
kreatinine
ureum
NH₄⁺
nitraat
pH

De 24-uurs urine werd geconserveerd met toluen en thymol, waardoor de pH en de zuuruitscheiding betrouwbaar gemeten konden worden.

Tijdens de observatieperiode werd gelet op eventuele bijwerkingen van de therapie, zoals hemolyse, thrombopenie en subjectieve klachten.

De patiëntengegevens zijn weergegeven in tabel 7.1.

patient nr	geslacht	leeftijd tijdens onderzoek	nierfunctie (E.C.C.) ml/min	stenen in 1 of 2 nieren	bijzonderheden
1	V	55	30	bdz	-
2	M	72	50	geen	maagcarcinoom
3	V	45	100	rechts	-
4	M	37	85	bdz	Dwarslesie Th1 Brickerluis
5	M	48	150	geen	-
6	M	54	125	rechts	-
7	M	72	75	geen	-
8	M	41	135	geen	-
9	V	52	125	rechts	-
10	V	39	25	bdz	-

TABEL 7.1 Gegevens van de patiënten, die zijn behandeld met acetohydroxaminezuur, ammoniumnitraat en hexamine-mandelaat

Het betrof 4 vrouwen en 6 mannen met een gemiddelde leeftijd van 51,5 jaar (37-72 jaar). De gemiddelde E.C.C. bedroeg 90 ml/min. Naar later bleek, had patiënt no. 2 tevens een maagcarcinoom. Patiënt no. 4 had een traumatische dwarslesie ter hoogte van Th I. Bij hem was een uniederivatatie volgens Bricker aangelegd. Vanwege het kleine aantal waarnemingen zijn de gegevens niet statistisch bewerkt.

7.3.3 Resultaten

7.3.3.1 De verandering van de urine pH, de NH_4^+ - en ureumuitscheiding en het bacterie-aantal in urine ten gevolge van de behandeling met acetohydroxaminezuur.

pat nr	urine pH				
	blanco	AHA	AHA + NH_4NO_3	Δ blanco en AHA	Δ AHA en AHA + NH_4NO_3
1	6,7 ± 0,8	6,7 ± 0,3	n.v	0	n.v
4	8,0 ± 1,0	7,1 ± 0,3	n.v	0,9	n.v
5	6,6 ± 0,2	6,2 ± 0,4	5,2 ± 0,1	0,4	1,0
6	5,5 ± 0,1	6,3 ± 0,4	5,0 ± 0,1	-0,8	1,3
7	8,6	6,8 ± 0,7	6,2 ± 0,6	1,8	0,6
8	8,9	7,9 ± 0,4	5,9 ± 0,3	1,0	2,0
9	7,0	6,7 ± 0,4	5,9 ± 0,5	0,3	0,8
10	7,7 ± 0,1	7,3 ± 0,2	n.v	0,4	n.v

TABEL 7.2 De gemiddelde urine pH in urine van 8 patiënten voor en tijdens de behandeling met acetohydroxaminezuur en acetohydroxaminezuur en ammoniumnitraat en de verandering van de pH in de verschillende perioden

In tabel 7.2 zijn de gemiddelden (\pm SD) van de urine pH voor en tijdens behandeling met acetohydroxaminezuur genoteerd (kolom 2 en 3). Uit de gegevens komt naar voren, dat de gemiddelde urine pH bij 6 van de 8 patiënten daalde tijdens de behandeling met acetohydroxaminezuur. De daling was groter, naarmate de (gemiddelde) pH in de uitgangssituatie hoger was.

pat nr	NH ₄ ⁺ mmol/24h		
	blanco	AHA	verschil tussen blanco en AHA
1	58,7 ± 8,1	31,1 ± 14,0	27,6
2	154,5 ± 81,3	22,1 ± 2,6	132,4
3	13,0 ± 8,3	19,2 ± 3,8	-6,2
4	210,9 ± 92,6	30,9 ± 19,1	180,0
5	68,6 ± 1,9	46,5 ± 2,1	22,3
6	40,3 ± 5,5	39,0 ± 4,7	1,3
7	87,7	52,5 ± 10,0	35,2
8	265,7 ± 31,8	99,8 ± 23,8	165,9
9	90,6 ± 7,0	41,4 ± 5,4	49,2
10	101,5 ± 19,7	71,5 ± 0,2	30,0

TABEL 7.3 De gemiddelde NH₄⁺-uitscheiding in urine van 10 patiënten voor en tijdens de behandeling met acetohydroxaminezuur en de afname onder invloed van de behandeling met acetohydroxaminezuur

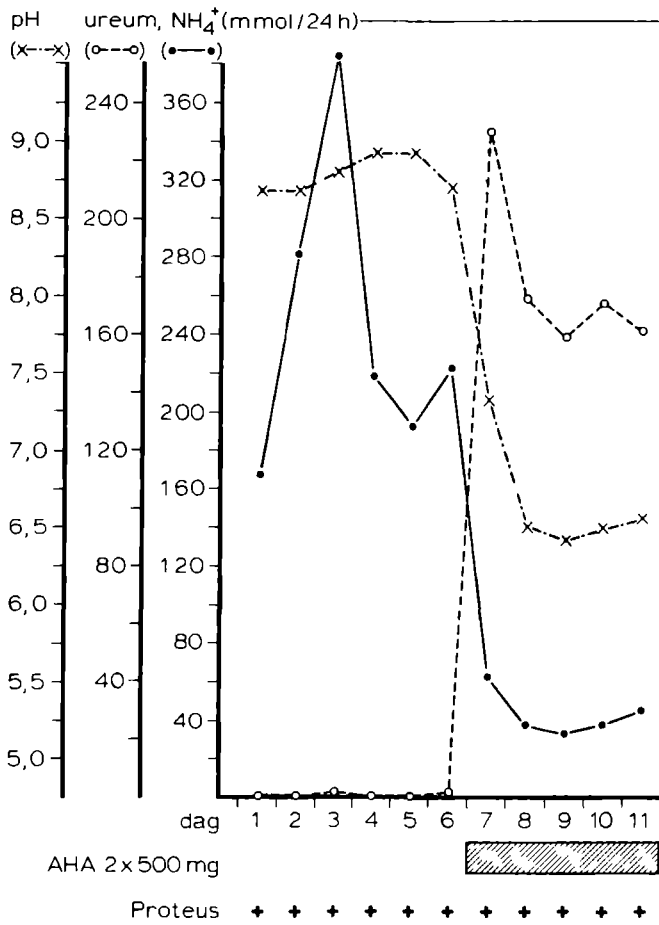
Tabel 7.3 toont de gemiddelde NH₄⁺-uitscheiding voor en tijdens de behandeling met acetohydroxaminezuur. Bij 9 van de 10 patiënten trad een daling op tijdens de behandeling met acetohydroxaminezuur, die gemiddeld 63,5 mmol/24h bedroeg. De daling was het grootste bij de patiënten, die een hoge uitgangswaarde hadden. Bij 8 van de 10 patiënten kwam de NH₄⁺-uitscheiding binnen normale grenzen. Bij 2 patiënten (no. 8 en 10) bleef de NH₄⁺-uitscheiding tijdens acetohydroxaminezuur aan de hoge kant. Mogelijk is de dosis acetohydroxaminezuur voor hen onvoldoende geweest.

ureum mmol/24h			
pat nr	blanco	AHA	verschil tussen blanco en AHA
1	298 ± 67	292 ± 83	-6
2	126 ± 9	250 ± 41	124
3	173	220 ± 38	47
4	16 ± 28	157 ± 35	141
5	400 ± 45	313 ± 80	-87
6	334 ± 55	322 ± 59	-12
7	129 ± 4	265 ± 56	137
8	146 ± 13	314 ± 11	168
9	319 ± 72	301 ± 26	-18
10	273 ± 10	295 ± 18	22

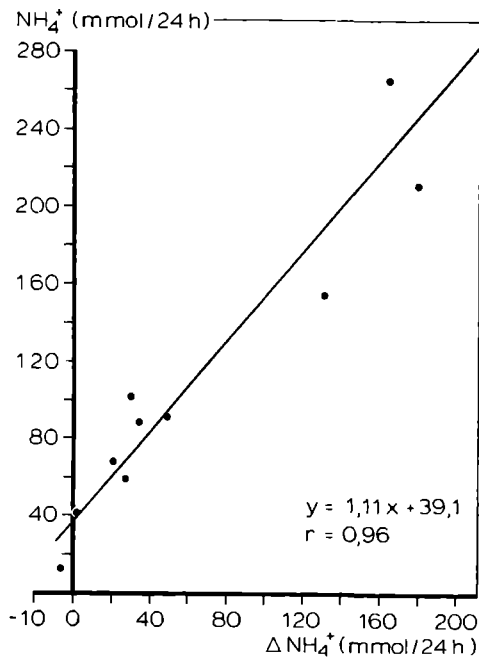
TABEL 7.4 De gemiddelde ureumuitscheiding in urine van 10 patiënten voor en tijdens de behandeling met acetohydroxaminezuur en de toename onder invloed van de behandeling met acetohydroxaminezuur

In tabel 7.4 zijn op dezelfde wijze de gemiddelde waarden van de ureumuitscheiding vermeld. Onder invloed van de behandeling met acetohydroxaminezuur trad bij 6 van de 10 patiënten een stijging op. Deze resultaten waren wat minder uitgesproken dan van de NH_4^+ -uitscheiding en van de urine pH. Die patiënten, die de grootste daling van de pH en van NH_4^+ -uitscheiding hadden, hadden ook de sterkste stijging van de ureumuitscheiding.

In figuur 7.3 zijn de verandering van de NH_4^+ - en ureumuitscheiding en van de urine pH van een patiënt, die een Proteusinfektie met hoge ureaseproductie had, weergegeven (patiënt 4).



FIGUUR 7.3 De verandering van de NH_4^+ - en ureumuitscheiding en de urine pH in urine onder invloed van de behandeling met acetoxyaminezuur bij een patiënt met bacteriurie door Proteus



FIGUUR 7.4 De gemiddelde NH_4^+ -uitscheiding in urine voor behandeling (y-as) en de gemiddelde daling (ΔNH_4^+) tijdens het gebruik van acetohydroxaminezuur bij 10 patiënten met een bacteriurie door *Proteus*

Om het ureaseremmende effect van acetohydroxaminezuur weer te geven, zijn in figuur 7.4 bij deze 10 patiënten de verandering van de NH_4^+ -uitscheiding en bij de NH_4^+ -uitscheiding in de blanco periode tegen elkaar uitgezet. Er blijkt een duidelijke correlatie te bestaan tussen de beide parameters. De correlatie-coëfficiënt bedraagt 0,96. Als het ureasesysteem voor 100% zou zijn geremd was de hellingshoek 45° . Blijkbaar wordt bij de gekozen dosering niet alle urease geremd. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door de patiënten met een zeer hoge initiële NH_4^+ -uitscheiding, waarbij 1 gram acetohydroxaminezuur misschien onvoldoende was. Het snijpunt met de y-as geeft de gemiddelde endogene NH_4^+ -productie weer, deze bedroeg gemiddeld 39,1 mmol/24h.

Van de 10 patiënten werd gedurende de hele observatieperiode dagelijks een urinekweek gedaan. Alleen bij patiënt no. 1 werd de kweek negatief tijdens de behandeling met acetohydroxaminezuur. Hierbij moet worden aangetekend, dat voor de start van de behandeling slechts incidenteel een positieve kweek met *Proteus* was gevonden. De andere 9 patiënten hadden ook tijdens de therapie steeds een positieve urinekweek met *Proteus*.

7.3.3.2 De verandering van de urine pH en het bacterie-aantal in urine ten gevolge van de behandeling met acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat, vergeleken met de onbehandelde periode en met de periode met alleen acetohydroxaminezuur

Zes patiënten kregen na de behandeling met acetohydroxaminezuur, de combinatie met ammoniumnitraat voorgeschreven. De uitscheiding van NH_4^+ en ureum zijn in deze niet meer van belang, omdat het ureasesysteem niet verder wordt beïnvloed. De gegevens van de urine pH zijn vermeld in tabel 7.2, evenals de verschillen met de periode waarin alleen acetohydroxaminezuur werd voorgeschreven. De urine pH, die bij 5 patiënten werd gemeten, daalde ten opzichte van de behandeling met acetohydroxaminezuur bij alle patiënten. De grootte van de pH-daling varieëerde van 0,8 tot 2,0. Wederom trad de grootste daling op bij de patiënten met de hoogste pH in de uitgangssituatie.

Dagelijks werd een urinekweek verricht. Bij 4 patiënten bleef deze onveranderd positief, bij patiënt no. 5 en 6 werd de kweek negatief. In het algemeen leidde de gecombineerde behandeling met acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat in deze korte periode niet tot het verdwijnen van de bacteriurie.

7.3.3.3 De verandering van de urine pH en het bacterie-aantal in urine tijdens de gecombineerde behandeling met acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat + hexaminemandelaat ten opzichte van elk der andere periodes (acetohydroxaminezuur, acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat) en ten opzichte van de onbehandelde periode

Slechts bij 2 patiënten (no. 8 en 9) werd na de periode met acetohydroxaminezuur en acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat nog een periode met acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat + hexaminemandelaat toegevoegd.

De urine pH veranderde bij beiden niet meer in deze periode (vergeleken met de periode waarin acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat was gegeven).

In respectievelijk 4 en 5 dagen daalde het bacterie-aantal bij de patiënten tot 10^3 mo/ml en 3×10^4 mo/ml. Er was dus een duidelijke tendens naar verdwijnen van de bacteriurie.

Na deze klinische observatieperiode werd de behandeling bij beiden poliklinisch voortgezet.

Bij patiënt no. 8 werd de kweek na korte tijd negatief. De combinatie werd 3 maanden voortgezet. Achtereenvolgens werden eerst het hexaminemandelaat en na circa 3 maanden het acetohydroxaminezuur gestopt. De behandeling met ammoniumnitraat werd voortgezet. De urinekweek bleef hierna negatief.

Patiënte no. 9 kreeg eveneens een negatieve kweek. Bij haar werd de gecombineerde behandeling 6 weken voortgezet. Toen werd het acetohydroxaminezuur gestopt, waarna de kweek negatief bleef. De combinatie ammoniumnitraat + hexaminemandelaat werd voortgezet gedurende 6 maanden. Toen vond een koraalsteenoperatie plaats, waarna alleen nog ammoniumnitraat werd voorgeschreven. Daarna werd geen Proteus meer gekweekt.

7.3.3.4 De nitrosaminevorming in urine in de onbehandelde periode en tijdens behandeling met acetohydroxaminezuur, ammoniumnitraat, Vit C en hexaminemandelaat

Voor dit onderzoek werd gedurende 4-5 dagen Vit C aan de behandeling met acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat toegevoegd. De dosering bedroeg 2 maal 50 mg. De resultaten van dit onderzoek zijn vermeld in hoofdstuk 3 waar de bijwerkingen van het ammoniumnitraat worden besproken.

7.3.3.5 Bijwerkingen van het acetohydroxaminezuur

In het begin van de behandeling hadden 2 patiënten hoofdpijnklachten. Deze verdwenen spontaan na enkele dagen, zonder dat de dosering aangepast hoefde te worden.

Tijdens de klinische observatieperiode werden geregeld, in verband met een mogelijke hemolytische anemie, het Hb-gehalte en de LDH-activiteit bepaald. Bij geen van de patiënten werden afwijkingen vastgesteld. Evenmin werd een thrombopenie vastgesteld.

In totaal zijn 4 patiënten (no. 4, 8, 9 en 10) gedurende 1½ tot 24 maanden behandeld met acetohydroxaminezuur. De dosering bedroeg 0,5 tot 1 gram per dag. Bij patiënt no. 4 werd na een therapieduur van ruim 1 jaar een hemolyse waargenomen. Hij gebruikte toen 0,5 gram per dag. De dosering en de nierfunctie waren in de voorgaande periode niet gewijzigd. Na halveren van de dosis verdween de hemolyse. Ook in deze periode werd bij deze patiënten nooit een thrombopenie gevonden.

7.4 DISCUSSIE EN CONCLUSIES

De gegevens van 10 patiënten konden worden verzameld. Hoewel bij allen een bacteriurie met *Proteus* was aangetoond, bleken de NH_4^+ -uitscheiding en urine pH zeer wisselend te zijn. Een hoge NH_4^+ -uitscheiding ging in het algemeen gepaard met een hoge urine pH. Gezien deze variabele NH_4^+ -productie onder invloed van de *Proteus*bacterie bij de verschillende patiënten, kan worden geconcludeerd, dat het ureasesysteem in vivo niet bij alle bacteriën even actief is.

Bij een geringe urease-activiteit zal het acetohydroxaminezuur weinig resultaat opleveren. Uit de gegevens blijkt, dat bij deze patiënten door de behandeling met acetohydroxaminezuur geen of geringe veranderingen optreden in de NH_4^+ -uitscheiding in urine. Deze behandeling heeft bij hen dan ook geen zin. Wel kan aanzuren van de urine worden overwogen om hiermee enig antibacteriëel effect te bewerkstelligen. Tevens hebben vele antibiotica/uroseptica een optimaal effect bij een zure pH, zodat van deze combinatie dan betere resultaten mogen worden verwacht.

Als in de onbehandelde periode een hoge NH_4^+ -uitscheiding en een hoge urine pH bestaan, betekent dit, dat het ureasesysteem van de bacterie actief is. Behandeling met acetohydroxaminezuur komt dan in aanmerking. Om de urine verder aan te zuren, kan vervolgens ammoniumnitraat aan de behandeling worden toegevoegd. Als derde middel kunnen bij een eenmaal bereikte zure urine pH, antibiotica/uroseptica worden overwogen. Het patiëntenmateriaal is te klein om hierover meer definitieve uitspraken te doen. Ook over de effecten van de gecombineerde behandeling met acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat + hexaminemandelaaat zijn, gezien de geringe ervaring, geen uitspraken mogelijk. De spaarzame waarnemingen zijn echter hoopvol.

De gegevens van de NH_4^+ - en ureumuitscheiding zijn onderling niet goed te vergelijken. Immers, een stijging van de ureumuitscheiding onder invloed van acetohydroxaminezuur zou afkomstig moeten zijn van een dubbele hoeveelheid NH_4^+ . In de vermelde gegevens bestaan grote schommelingen in de uitkomsten en dit verband kon niet worden aangetoond. De verklaring ligt mogelijk in het feit, dat het onderzoek niet plaatsvond onder balanscondities. Hierdoor varieerde de eiwitname en dus ook de ureumuitscheiding.

Door ons werden geen bijwerkingen van betekenis waargenomen. De eenmaal vastgestelde hemolyse was reversibel en dosisafhankelijk.

7.5 SAMENVATTING

De symptomen van een urineweginfectie hangen meestal samen met de lokalisatie. Bij twijfel kan de antibody-coating van bacteriën uitkomst bieden. De duur en dosering van de antibacteriële behandeling kan bij een oppervlakkige ontsteking kort zijn. Bij een parenchymateuze ontsteking moet de behandeling langer worden voortgezet. Als er alleen sprake is van een bacteriurie zonder organische afwijkingen in de urinewegen, staat het nut van een onderhoudsbehandeling niet vast. De kans op resistentievorming is wel toegenomen. Een uitzondering moet worden gemaakt voor zwangeren, waarbij steeds behandeling moet plaatsvinden.

Als de bacteriurie door *Proteus* wordt veroorzaakt is de kans op nierbeschadiging duidelijk toegenomen. De therapie zou dan moeten bestaan uit een combinatie van antibacteriële middelen, herstel van organische afwijkingen (steen, reflux) en aanzurende therapie. Hierbij werkt de combinatie potentiërend.

Vervolgens wordt nader op de farmacologie van acetohydroxaminezuur ingegaan. Deze stof kan in urine de urease-activiteit van *Proteus* remmen. Hoewel de stof geen directe antibacteriële werking heeft, wordt het als een aanwinst beschouwd bij de behandeling van *Proteus*, die met conservatieve middelen vaak moeilijk is te bestrijden. Door combinatie met andere (eenvoudige) middelen, zoals ammoniumnitraat en/of hexaminemandelaat kan mogelijk een bactericide effect worden bereikt.

Bij de behandeling van patiënten, die een urineweginfectie door *Proteus* hadden, bleek in vivo de urease-activiteit sterk te wisselen. Het gebruik van acetohydroxaminezuur moet dan ook beperkt worden tot die stammen, die in vivo een duidelijke ureaseproductie hebben. Het acetohydroxaminezuur gaf bij patiënten met een hoge urine pH en hoge NH_4^+ -productie een duidelijke daling te zien. De combinatie van acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat deed de urine pH verder dalen. De gecombineerde behandeling met acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat + hexaminemandelaat werd bij slechts 2 patiënten toegepast, maar resulteerde bij beiden op den duur in het verdwijnen van de bacteriurie.

Het onderzoek van acetohydroxaminezuur is veelbelovend. Op grond van de tot nu toe verkregen gegevens kunnen nog geen definitieve uitspraken worden gedaan.

BESCHRIJVING VAN ENKELE BEPALINGSMETHODEN
EN GEHANTEERDE NORMAALWAARDEN

8.1 INLEIDING

In het onderzoek is gebruik gemaakt van enkele bepalingsmethoden, die niet routinematig worden verricht. Deze bepalingsmethoden zullen kort worden besproken. De detectiegrens van de methode wordt tevens vermeld. Daarna wordt aandacht besteed aan de onderlinge vergelijkbaarheid van enkele gangbare biochemische bepalingen in verschillende laboratoria. Deze gegevens zijn van belang bij de beoordeling van gegevens tijdens de behandeling met ammoniumnitraat. De gehanteerde normaalwaarden worden hierbij aangegeven. Tenslotte wordt de farmacokinetische analyse, die in hoofdstuk 2 is gebruikt, besproken.

8.2 NITRAATBEPALING

Nitraat wordt bepaald met behulp van een spectrofotometrische methode volgens Skujins, gemodificeerd volgens Keil. Hierbij wordt het nitraat in reactie gebracht met 4-methyl-umbelliferon, waarbij onder sterk zure condities het overeenkomstige nitrocomplex (6-nitro-4-methyl-umbelliferon) wordt gevormd. Deze gele verbinding krijgt een meer intense kleur in alkalisch milieu en heeft een absorptiepiek bij 420 nm. Storende stoffen zoals o.a. Cl^- , Br^- , J^- worden met behulp van AgClO_4 neergeslagen (Skujins 1964, Keil 1974).

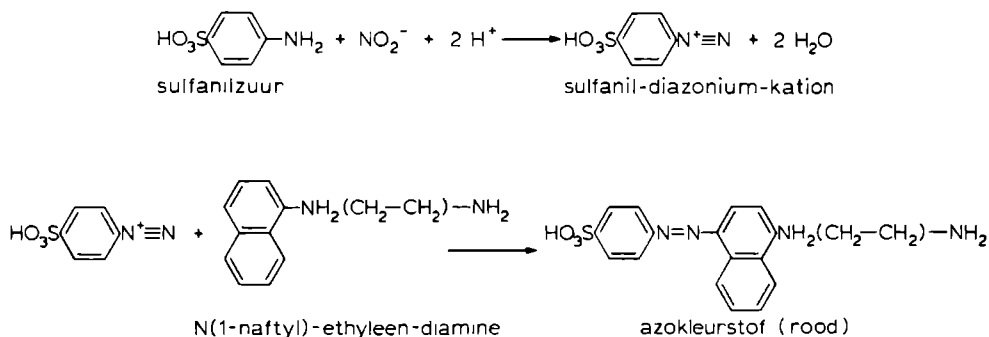
De laagste concentratie die kan worden aangetoond ligt bij 0,05 mmol/l.

8.3 NITRIETBEPALING

I. Chemisch

Nitriet wordt bepaald volgens een modificatie van de klassieke Bratton-Marshall reactie, waarbij nitriet met een primaire aromatische amine reageert tot een diazoniumzout. Dit laatste reageert vervolgens met een secundaire aromatische amine tot een stabiele rode azokleurstof, welke spectrofotometrisch bepaald kan worden (EK Marshall 1938).

De reactie verloopt als volgt:



De bepaling wordt in het chemisch laboratorium eerst als een kwalitatieve screeningsreactie uitgevoerd met behulp van een stickje, waarin alle reagentia aanwezig zijn. Als dit stickje een roze tot rode verkleuring vertoont, wordt vervolgens een kwantitatieve reactie uitgevoerd.

De laagste concentratie die nog met het stickje kan worden aangetoond ligt bij 0,007 mmol/l in urine met een laag s.g. en waarin minder dan 0,3 mmol/l ascorbinezuur aanwezig is. De detectielimiet van de kwantitatieve bepaling ligt bij 0,005 mmol/l.

II. Bacteriologisch

In het bacteriologisch laboratorium wordt van dezelfde reagentia gebruik gemaakt om nitriet aan te tonen. Bacteriën, die onder andere worden gedetermineerd op hun vermogen om nitraat te reduceren tot nitriet worden geënt op een nitratrijke voedingsbodem, waaraan de reagentia zijn toegevoegd. Bij nitrietvorming ontstaat dan de rode kleur.

Om na te gaan of nitrietvorming in een medium is opgetreden kan men ook de reagentia aan het medium toevoegen. Bij aanwezigheid moet binnen 3 minuten een rode kleur ontstaan. Gebeurt dit niet, dan wordt Zn-poeder aan het medium toegevoegd, dat bij afwezigheid van nitriet een gele kleur doet ontstaan.

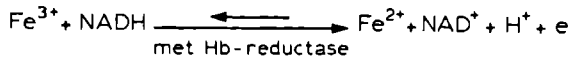
8.4 METHEMOGLOBINEBEPALING

Methemoglobine (metHb) in voldoende concentratie geeft het bloed een chocoladebruine kleur. Lage concentraties van metHb zijn met het blote oog niet zichtbaar. Voor het onderzoek wordt bloed gebruikt, dat na verdunning met water tot 1:10 of 1:100, wordt gehemolyseerd. Spectroscopisch onderzoek kan de verschillende Hb-soorten onderscheiden. MethHb heeft een absorptieband bij 633 nm en sulfhemoglobine (sulfHb) heeft een absorptieband bij 620 nm. Daardoor zijn beide vormen moeilijk van elkaar te onderscheiden. Om na te gaan of de extra band afkomstig is van metHb of sulfHb, wordt een reducerende stof aan het bloed toegevoegd. Het metHb wordt hierdoor omgezet in Hb, het sulfHb blijft onveranderd aanwezig. Bij spectroscopisch onderzoek is in geval van metHb de extra band verdwenen, de band door het sulfHb blijft zichtbaar. Als metHb is aangetoond, kan de spectroscopische analyse kwantitatief worden uitgevoerd.

De uitkomst wordt uitgedrukt in % van het Hb-gehalte van hetzelfde monster. Normaal bevindt minder dan 3% van het Hb zich in de methHb-vorm.

8.5 METHEMOGLOBINEREDUCTASEBEPALING

Een tekort aan methemoglobinereductase wordt gemeten aan de hoeveelheid NADH. Bij de reductie vindt de volgende reactie plaats:



Het NADH fluoresceert als het met U.V.-licht wordt bestraald. Bij een actieve reductase-capaciteit zal deze door NADH veroorzaakte fluorescentie in de tijd afnemen. Als substraat wordt in plaats van het methHb het dichlorofenol-indofenol gebruikt. Bij het begin van de proef wordt de fluorescentie gemeten. Na 30' wordt deze opnieuw gemeten; bij normalen is de fluorescentie dan verdwenen. Als na 60' nog fluorescentie waarneembaar is, bestaat een methHb-reductase-deficiëntie. Deze screeningsmethode is alleen in staat om homozygote deficiënties aan te tonen.

8.6 KWANTITATIEF BOTONDERZOEK

Het cilindervormige botbiopt, afkomstig uit de bekkenkam, wordt overlangs doorgezaagd, gefixeerd, ontwaterd en ingebed in methylmetacrylaat volgens Burkhardt (1966). Met een zwaar microtoom worden 4 µm dikke, niet ontcalcite coupes gemaakt. Metingen worden verricht met behulp van een, in het oculair van de microscoop gelegen, raster volgens Merz (1967), bestaande uit een opeenvolging van halve cirkels.

De volgende parameters zijn gemeten:

- osteoid oppervlakte percentage (os%): het percentage van de omtrekslijn van de botbalkjes dat bedekt is met osteoid (niet verkalkt bot).
- osteoblasten oppervlakte percentages (ob%): het percentage van de omtrekslijn van de botbalkjes dat bedekt is met osteoblasten.
- Howshipse lacunes (hl%): het percentage van de omtrekslijn van de botbalkjes dat bedekt is met Howshipse lacunes.
- osteoclasten oppervlakte percentage (oc%): het percentage van de omtrekslijn van de botbalkjes dat bedekt is met osteoclasten.

Voor zover dat binnen een botbiopt mogelijk is zijn zoveel mogelijk, ten opzichte van de massa van elkaar onafhankelijke, meetvelden gekozen. Het totaal aantal snijpunten was \pm 500. De gekozen parameters weerspiegelen de mate van botombouw in het bekken op het moment waarop de biopsie is genomen.

8.7 NITROSAMINEBEPALINGEN

Voor de bepaling van vluchtige N-nitrosaminen worden deze verbindingen uit het te onderzoeken medium (urine, bloed, speeksel) geïsoleerd door vacuumdestillatie van een alkalisch mengsel van het monster, water en glycerol. Het waterige destillaat wordt geëxtraheerd met een organisch oplosmiddel. Het verkregen extract wordt na concentreren geanalyseerd op een gaschromatograaf met een "Thermal Energy Analyzer" (TEA) als detector. Deze detector bevat een pyrolysebuis, waarin de N-nitrosaminen bij een temperatuur van 450-500°C katalytisch worden gesplitst in een stikstofmonoxyde radicaal (\cdot NO) en een organische rest. Het pyrolysaat wordt door een koude val geleid van circa -90°C, waarin vrijwel alle organische stoffen achterblijven. Na passeren van de koude val komt het \cdot NO in een reactiekamer, die ozon bevat, waardoor het \cdot NO wordt omgezet in stikstofdioxyde in de aangeslagen toestand (NO_2^*). De overgang van NO_2^* naar de grondtoestand (NO_2) gaat gepaard met emissie van infrarood licht bij circa 600 nm. Dit licht wordt met een fotomultiplicatorbuis versterkt en omgezet in een elektrisch signaal, hetgeen geregistreerd wordt. Door al deze verschillende stappen is het TEA zeer selectief voor N-nitrosoverbindingen.

De onderste meetgrens van de analysemethode ligt bij 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Stephany 1979, Eisenbrand 1982).

8.8 DE ONDERLINGE VERGELIJKING VAN DE LABORATORIUMGEGEVENS VAN DE BIJ DIT ONDERZOEK BETROKKEN ZIEKENHUIZEN

Van de patiënten werden zowel voorafgaande als tijdens de behandeling met ammoniumnitraat laboratoriumgegevens verzameld. De bepalingen werden verricht op het laboratorium van het ziekenhuis, waar de patiënt in behandeling was.

De normaalwaarden van de verschillende ziekenhuizen kwamen niet altijd overeen. Dit kan 2 oorzaken hebben:

1. systematische methodische afwijkingen
2. verschillende bereiken van het referentiegebied.

Ad 1. Uit analysegegevens, beschikbaar gesteld door de Stichting Kwaliteitsbewaking Klinisch Chemische Ziekenhuislaboratoria, bleek dat de systematische afwijkingen voor kreatinine van de betreffende laboratoria voor een 10-tal testsera gemiddeld niet meer dan -2,2 tot +4,2% van het gemiddelde waren. De systematische afwijkingen vormen geen verklaring voor de verschillende opgegeven normaalwaarden voor kreatinine. Voor kalium geldt dezelfde overweging. Hier was de gemiddelde afwijking voor 10 sera -0,7 tot +1,8% van het gemiddelde, dat is minder dan 0,1 mmol/l.

Ad 2. Verschillende bereiken van het referentiegebied kunnen ontstaan doordat men een gebied kiest van gemiddeld ± 2 , $2\frac{1}{2}$ of 3 maal de standaarddeviatie. Het ene laboratorium maakt voor de normaalwaarden geen onderscheid tussen mannen en vrouwen, het andere wel. Met andere woorden: de keuze van het referentiegebied is de voornaamste oorzaak voor de uiteenlopende normaalwaarden in de verschillende laboratoria.

Tijdens de behandeling met ammoniumnitraat waren de uitkomsten van serumkreatinine, plasmakalium en -bicarbonaat van belang. Gezien het bovenstaande kozen wij voor het serumkreatininegehalte een normaalwaarde van 60-100 $\mu\text{mol/l}$ en voor plasmakalium een normaalwaarde van 3,8-4,6 mmol/l. Van de normaalwaarden voor plasmabicarbonaat was voor ons onderzoek alleen de ondergrens van belang. Deze grens lag bij de verschillende laboratoria zeer dicht bij elkaar, namelijk schommelend tussen 21 en 22 mmol/l. In het onderzoek hanteerden wij de grens van 22 mmol/l. Tijdens de behandeling met ammoniumnitraat werd de dosering in het algemeen aangepast als het bicarbonaatgehalte onder 20 mmol/l was gedaald. Voorafgaande aan de behandeling met ammoniumnitraat werden nog enkele andere chemische bepalingen verricht. Deze uitkomsten werden aan de hand van de normaalwaarden van het laboratorium waar de bepaling was verricht beoordeeld als normaal, te hoog of te laag.

Meting van de urine pH vond meestal plaats met een pH-electrode. Deze waarden waren onderling goed te vergelijken. Het gebruik van pH-indicatorpapier is minder nauwkeurig, maar wel bruikbaar als gebruik gemaakt wordt van indicatorpapier van de firma Merck. Om die reden verstrekten wij aan de ziekenhuizen, die aan het onderzoek deelnamen, pH-strips met een pH-bereik van 3-7, met een omslag bij pH 5-6. Deze bevat dezelfde indicator als één van de 4 vlakjes uit de Universalindicator van de firma Merck.

8.9 GEHANTEERDE NORMAALWAARDEN

Zoals onder 8.8 is vermeld, zijn voor de klinisch-chemische laboratoriumgegevens de normaalwaarden van de betreffende laboratoria gebruikt, voor zover zij betrekking hebben op de gegevens voorafgaande aan de behandeling met ammoniumnitraat. De uitkomst van de endogene kreatinineklaring wordt normaal genoemd, als de waarde ≥ 80 ml/min bedraagt.

De normaalwaarde voor de Ca-uitscheiding in 24 uurs-urine is in de literatuur aan veel discussie onderhevig. De hoogte van de uitscheiding wordt onder andere bepaald door het dieet, het jaargetijde, het geslacht en de leeftijd (Hodgkinson 1958, Nordin 1976). Bovendien lijkt de normaalwaarde in de loop der jaren iets hoger te worden. Aangezien de patiënten in het onderzoek geen dieetbeperking opgelegd kregen, werd door ons arbitrair 8 mmol/24 uur als bovengrens van het normale aangehouden.

8.10 FARMACOKINETISCHE ANALYSE

De uitkomsten van de nitraatbepalingen in serum na nitraatbelasting zijn geanalyseerd volgens gangbare farmacokinetische methoden. Een open tweecompartimentenmodel bleek voor de beschrijving van het kinetische gedrag van het nitraat-ion in principe toereikend. In dit model wordt verondersteld dat de stof zich bij opname in de bloedbaan momentaan verdeelt over het eerste zogenaamde centrale compartiment en van daaruit met een lagere snelheid het tweede of perifere compartiment binnendringt. Tegelijkertijd vindt dan eliminatie plaats vanuit het eerste compartiment.

De serumcurve vertoont een bifasisch verval. Wanneer de concentratie op logaritmische schaal wordt uitgezet tegen de tijd na toediening, kan een snel verval, gevolgd door een langzamer verval worden onderscheiden. De snelle fase wordt als regel α -fase of distributiefase genoemd, omdat in

deze periode de afname van de serumconcentratie in belangrijke mate wordt veroorzaakt door overgang van de stof van het eerste, centrale, compartiment - waartoe het serum behoort - naar het tweede perifere compartiment. In de tweede fase (β -fase of eliminatiefase) overheerst het eliminatieproces, meestal berustend op renale en/of metabole klaring. In het tweecompartimentenmodel is na intraveneuze injectie de serumconcentratie mathematisch de volgende functie van de tijd.

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} \quad (1)$$

Hierin is C de serumconcentratie; A en B zijn dosisafhankelijke parameters (recht evenredig met de toegediende dosis) die experimenteel op te vatten zijn als intercepten van respectievelijk de α - en de β -fase in de semilogarithmische concentratie-tijdcurve; α en β zijn de snelheidsconstanten van de α en β -fase. zij hebben de dimensie van reciproke tijd; t staat voor de tijd na toediening. Op het tijdstip $t=0$ is de serumconcentratie $C_0 = A + B$. Het schijnbare volume van het eerste compartiment is derhalve

$$V_1 = \frac{D}{C_0} = \frac{D}{A+B} \quad (2)$$

waarin D de toegediende dosis is.

Naast V_1 is vooral het totale schijnbare verdelingsvolume van de stof belangrijk, omdat dit globaal aangeeft hoe uitgebreid de stof zich over het organisme verdeeld heeft. Er worden verschillende definities gehanteerd voor het totale schijnbare verdelingsvolume. De meest eenduidige is die van het verdelingsvolume tijdens steady-state, V_{DSS} .

Na intraveneuze toediening geldt in het tweecompartimentensysteem:

$$V_{DSS} = \frac{D \left(\frac{A}{\alpha^2} + \frac{B}{\beta^2} \right)}{\left(\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \right)^2} \quad (3)$$

Dit volume wordt bepaald door de verhouding tussen de totale hoeveelheid van de stof in het organisme op een bepaald tijdstip en de op dat moment heersende serumconcentratie. Randvoorwaarde hierbij is dat er een steady-state bestaat tussen de verschillende compartimenten, dat wil zeggen dat er vrijwel geen netto transport van het ene naar het andere compartiment mag optreden. Uiteraard wordt tijdens de α -fase geenszins aan deze voor-

waarde voldaan; tijdens de β -fase wordt de steady-state echter redelijk benaderd.

De belangrijkste parameter met betrekking tot het eliminatieproces die uit de serumcurve kan worden afgeleid is de totale lichaamsklaring, Cl.

$$Cl = \frac{D}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} \quad (4)$$

Deze klaring is de som van alle afzonderlijke klaringen: renaal, metabool en eventueel andere. De klaring is namelijk een strikt additieve grootte. De renale klaring kan tevens apart bepaald worden als de verhouding tussen de uitscheidingsnelheid van de stof in de urine en de gemiddelde serumconcentratie over de periode, waarin de uitscheiding werd gemeten.

Vergelijking 1 geldt alleen in geval van een snelle intraveneuze injectie. In deze studie werd het nitraat echter toegediend via een intraveneus infuus gedurende 1 uur. Bij infusie veranderen de pre-exponentiële factoren. Beperken we ons tot de postinfusieperiode dan wordt de relevante vergelijking voor de serumconcentratie:

$$C = A \frac{1 - e^{-\alpha T}}{\alpha T} e^{-\alpha t} + B \frac{1 - e^{-\beta T}}{\beta T} e^{-\beta t} \quad (5)$$

Hierin is T de infusietijd, terwijl de andere symbolen dezelfde betekenis hebben als boven. Als A en B eenmaal bepaald zijn volgens vergelijking 5, dan kunnen deze weer gebruikt worden in de vergelijkingen 2 tot en met 4. Opgemerkt kan worden dat de snelheidsconstanten α en β niet veranderen onder invloed van de infusie.

Wanneer het farmacon oraal wordt toegediend, dan worden de α - en β -fase voorafgegaan door een absorptiefase. Bovendien moet er in een aantal gevallen rekening gehouden worden met een lag-time gedurende welke de absorptie nog niet op gang is gekomen. Voor het nitraat blijkt deze lag-time echter verwaarloosbaar. De serumconcentratie na orale toediening wordt gegeven door:

$$C = A' e^{-\alpha t} + B' e^{-\beta t} - (A' + B') e^{-k_a t} \quad (6)$$

In deze vergelijking zijn α en β identiek aan de snelheidsconstanten na intraveneuze toediening; K_a is de snelheidsconstante van absorptie. De intercepten A' en B' verschillen van die na intraveneuze toediening. Ook de vergelijkingen met behulp waarvan de kinetische parameters berekend worden zijn verschillend van bovengenoemde. Bovendien is na orale toediening in principe niet bekend welk deel van de dosis feitelijk geabsorbeerd wordt. Deze fractie, de biologische beschikbaarheid genoemd, kan variëren van 0 tot 1. Voor het nitraat is de biologische beschikbaarheid praktisch volledig. Desalniettemin kan men na orale toediening de relevante farmacokinetische parameters slechts in relatie tot de principeel onbekende biologische beschikbaarheid F bepalen en wel volgens de vergelijkingen:

$$V_{1/F} = \frac{D}{\left(1 - \frac{\alpha}{K_a}\right) A' + \left(1 - \frac{\beta}{K_a}\right) B'} \quad (7)$$

$$\frac{V_{DSS}}{F} = \frac{A' \frac{K_a - \alpha}{\alpha^2 K_a} + B' \frac{K_a - \beta}{\beta^2 K_a}}{\left(A' \frac{K_a - \alpha}{\alpha K_a} + B' \frac{K_a - \beta}{\beta K_a}\right)^2} \quad (8)$$

$$\frac{Cl}{F} = \frac{D}{\frac{A'}{\alpha} + \frac{B'}{\beta} - \frac{A' + B'}{K_a}} \quad (9)$$

De nitraatgegevens in de onderhavige studie werden gefit volgens de daartoe geëigende vergelijkingen met behulp van een computerprogramma voor niet-lineaire regressie (Farmfit, in gebruik op het Rekencentrum van de Katholieke Universiteit te Nijmegen).

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

NH ₄ NO ₃	ammoniumnitraat
NaNO ₃	natriumnitraat
NO	stikstofmonoxyde
NO ₂	stikstofdioxide
NDMA	N-nitroso-dimethylamine (dimethylnitrosamine)
NDEA	N-nitroso-diethylamine (diethylnitrosamine)
NDPA	N-nitroso-dipropylamine
NMOR	N-nitroso-morpholine
NPYR	N-nitroso-pyrrolidine
NDBA	N-nitroso-butalamine
NPIP	N-nitroso-piperidine
AHA	acetoxyaminezuur
Hb	hemoglobine
metHb	methemoglobine
sulfHb	sulfhemoglobine
HbO ₂	oxyhemoglobine
HbF	foetaal hemoglobine
NADH	gereduceerd nicotinamide-adenine-dinucleotide
LDH	melkzuurdehydrogenase
ECC	endogene creatinineklaring
TEA	Thermal Energy Analyser
UV	ultraviolet
SD	standaarddeviatie
SEM	standard error of the mean
n.v.	niet verricht

In hoofdstuk 1 wordt een overzicht gegeven over het ontstaan en de oorzaken van Ca-fosfaatbevattende nierstenen. Vervolgens wordt ingegaan op de behandelingsmethoden, waarbij onderscheid is gemaakt tussen algemene maatregelen, chirurgische en medicamenteuze therapie. Bij de medicamenteuze behandeling blijkt het aanzuren van urine een belangrijke maatregel te zijn. In zure urine is minder kans op neerslaan van Ca-fosfaat, zodat steenvorming hierdoor kan worden tegengegaan.

Als aanzurend middel is ammoniumnitraat als het best bruikbare middel naar voren gekomen. In hoofdstuk 2 wordt de farmacokinetiek van het nitraat-ion beschreven. Onder normale omstandigheden komt steeds een kleine hoeveelheid nitraat voor in urine. Dit is grotendeels afkomstig uit het voedsel. Na eenmalige intraveneuze en orale belasting met nitraat wordt na 1-2 uur een piek bereikt in serum. Daarna volgt een geleidelijke daling die bij semi-logaritmische weergave tot circa 15 uur na de toediening een bifasisch verval vertoont. De halfwaardetijd bedraagt 3-4 uur. De piek in urine (en speeksel) komt (komen) later dan in serum. Ook hierna treedt een geleidelijke daling op. Na 24 uur zijn de uitgescheiden hoeveelheden (in urine) niet meer te onderscheiden van de normaal voorkomende hoeveelheden. Er is geen verschil tussen het gedrag van het nitraat-ion na intraveneuze of orale belasting, zodat hieruit kan worden geconcludeerd, dat de absorptie na orale belasting volledig is. Na toedienen verdeelt de stof zich over de extra- en intracellulaire ruimte. In 24 uur wordt circa 75% van de toegevoerde hoeveelheid teruggevonden in urine. Daarna vindt waarschijnlijk een langzame eliminatie plaats van het nitraat dat zich intracellulair bevindt, zodat na enige tijd alle ingenomen nitraat is uitgescheiden.

Na beschrijving van de farmacokinetiek wordt in hoofdstuk 3 aandacht besteed aan de bijwerkingen van nitraat.

Bij circa 45% van de onderzochte patiëntengroep kwamen voorbijgaande klachten voor van misselijkheid, braken, maagklachten en/of diarree. De klachten zijn doorgaans dosisafhankelijk en reversibel. De smaak van ammoniumnitraat speelt hierbij eveneens een rol. Slechts een klein aantal patiënten staakte de behandeling om deze reden.

Metabole acidose ten gevolge van ammoniumnitraatname is het gevolg van een te hoge dosis bij een verminderde nierfunctie. Bij 7% van de onderzochte patiëntengroep moest om die reden de dosering worden verminderd.

Onder invloed van het bacteriële nitraatreductase kan uit nitraat nitriet worden gevormd. De eventuele nitrietvorming werd nagegaan bij normalen, bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat hadden, na eenmalige intraveneuze en orale nitraatbelasting, en in een ammoniumnitraatoplossing.

In urine van patiënten met een onderhoudsbehandeling werd vaker nitriet aangetroffen, dan bij normalen. Na eenmalige intraveneuze en orale nitraatbelasting kwam even vaak nitriet in urine voor, als bij normalen. Er bestond geen correlatie tussen de nitraat- en nitrietconcentraties in urine. Evenmin was er een verband tussen de nitrietvorming en de aanwezigheid van een bacteriurie. In bloed werd nooit nitriet gevonden na nitraatbelasting.

Nitrietvorming in speeksel neemt toe bij een hogere nitraatname. In het daarvoor onderzochte materiaal bleek deze omzetting van nitraat in nitriet na nitraatbelasting sterk te variëren.

In een ammoniumnitraatoplossing (45 gr/300 ml water) werd na besmetting met bacteriën en bebroeden bij verschillende temperatuur geen nitrietvorming waargenomen. Ook bewaren van de oplossing bij kamertemperatuur veroorzaakte geen nitrietvorming.

Als nitriet reageert met een amine kunnen nitrosaminen worden gevormd. In urine en speeksel van patiënten en gezonde vrijwilligers werd de aanwezigheid van vluchtige nitrosaminen nagegaan. Het betrof wederom normalen, patiënten met een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat en proefpersonen die een eenmalige intraveneuze of orale nitraatbelasting kregen. Zowel tijdens de langdurige inname van ammoniumnitraat als bij de acute belastingen werden niet vaker vluchtige nitrosaminen in urine en speeksel gevonden als bij een controlegroep. Er was geen correlatie, tussen gehalten aan vluchtige nitrosaminen en de nitraat- of nitrietconcentraties in de monsters. Tevens werd urine van patiënten met een bacteriurie door *Proteus*, die werden behandeld met combinaties van acetoxyaminezuur (AHA), ammoniumnitraat, Vit C en hexaminemandaat, onderzocht op het voorkomen van vluchtige nitrosaminen. Bij de meeste patiënten kwamen niet vaker vluchtige nitrosaminen voor dan bij normalen. Evenmin was er in het algemeen een onderscheid tussen de verschillende behandelingsperiodes, ondanks het gelijktijdige gebruik van nitraat en een amine (AHA). Een eventuele remmende werking van Vit

C werd niet aangetoond.

Onder invloed van nitriet kan methemoglobine ontstaan. De vorming hiervan is afhankelijk van de dosis die in één keer wordt ingenomen. Bij de patiënten met een onderhoudsbehandeling met ammoniumnitraat werd geen metHb-gehalte boven de normale grens van 3% gevonden. De incidenteel gemelde gevallen van cyanose berusten mogelijk op een verhoogde nitrietinname, de herkomst van het nitriet is niet duidelijk.

De veronderstelling, dat langdurige gebruik van ammoniumnitraat een nadelige invloed op de Ca-huishouding zou hebben, kon grotendeels worden weerlegd. Hiervoor werden enkele parameters van de Ca-huishouding (calcium in 24 uren-urine, Ca/kreatinine-ratio, Ca-retentiemeting, botmorfometrie) voor en na 6-12 maanden behandeling met ammoniumnitraat nagegaan. Alleen de Ca-uitscheiding in 24 uren-urine nam toe, overigens traden geen veranderingen op,

In samenwerking met specialisten uit 10 ziekenhuizen buiten Nijmegen werden de gegevens verzameld van 268 patiënten die Ca-houdende stenen hadden (gehad). Zij kregen een profylactische behandeling met ammoniumnitraat. Het doel van het onderzoek was om na te gaan of de kans op een recidief onder invloed van de behandeling zou afnemen, vergeleken met de onbehandelde periode.

In hoofdstuk 4 is de indeling van de patiënten aan de hand van de steensamenstelling (kwantitatieve chemische analyse) of op grond van het röntgenologisch beeld van de steen beschreven. De kwantitatieve steenanalyse bleek hierbij het best bruikbaar. Er ontstonden 2 groepen, waarvan de ene groep Ca-fosfaatstenen had en de andere vnl. Ca-oxalaat- en mengstenen. Aangezien de patiënten uit de ziekenhuizen buiten Nijmegen gemiddeld korter werden vervolgd dan de Nijmeegse patiënten, werd op grond hiervan een verdere verdeling gemaakt.

In hoofdstuk 5 worden de zo ontstane 4 patiëntengroepen nader beschreven. Er werd gebruik gemaakt van anamnestiche gegevens (zeurende pijn, kolieken, evacuatie van steentjes, operaties, urineweginfecties) en van het laboratoriumonderzoek (nierfunctie, zuur-base evenwicht, enkele parameters van de Ca-huishouding en urinekweek). Tevens werd met behulp van röntgenonderzoek nagegaan of er stenen waren bij het begin van de therapie.

De gegevens van de patiëntengroepen kwamen grotendeels overeen met wat hierover bekend is in de litteratuur.

De resultaten van de langdurige profylactische behandeling met ammoniumnitraat worden besproken in hoofdstuk 6. Bij patiënten met Ca-fosfaatbevattende nierstenen trad weinig verandering op in het klachtenpatroon (zeurende pijn, kolieken, evacuatie van steentjes). Het aantal röntgenologisch aangetoonde recidieven was bij de patiënten uit Nijmegen lager dan bij de patiëntengroep van elders, mede ten gevolge van het verschil in follow-up. Het recidiefpercentage van de hele groep was 14.1% bij een gemiddelde follow-up van 2,6 jaar. Dit is lager, dan wat voorkomt bij patiëntengroepen, die geen profylactische behandeling kregen. Het tijdstip waarop het recidief werd waargenomen was gemiddeld 1,9 jaar na het begin van de behandeling, dit is overeenkomstig gegevens uit de litteratuur. De beste resultaten werden bereikt bij patiënten die geen stenen hadden bij het begin van de therapie (recidief bij 3,2%). Ook het aantal operaties, dat noodzakelijk was door het recidief nam sterk af ten opzichte van de periode voor behandeling met ammoniumnitraat. Van de patiënten, die een recidief kregen, werd maar een klein aantal geopereerd. Dit houdt in dat de groei of nieuwvorming van de stenen maar een beperkte omvang had. De profylactische behandeling met ammoniumnitraat heeft dus een gunstig effect op het voorkomen van een recidief of het beperken van de omvang van het recidief.

Bij patiënten met voornamelijk oxalaat- en mengstenen werden minder goede resultaten verkregen. Hoewel de recidiefkans afnam, vergeleken met een onbehandelde groep, werden met thiazide-diuretica betere resultaten verkregen. De behandeling met ammoniumnitraat heeft bij deze patiënten een bescheiden plaats en komt eventueel pas in aanmerking na of naast een andere therapie.

De nierfunctie van alle in het onderzoek opgenomen patiënten veranderde meestal niet. Een direct effect op het voorkomen van bacteriurie werd niet waargenomen.

In hoofdstuk 7 wordt na een litteratuuroverzicht verslag gedaan van de resultaten van de behandeling met de ureaseremmer acetohydroxaminezuur bij bacteriurie door Proteus. De bacterie vormt urease, waardoor ureum omgezet wordt in ammoniak en waardoor de urine alkalisch wordt.

Bij de 10 onderzochte patiënten bleek de Proteusbacterie in vivo niet steeds even actief te zijn met betrekking tot de ureaseproductie. De effecten van acetohydroxaminezuur waren daardoor ook wisselend. De beste resultaten, gemeten aan de verandering van de NH_4^+ -uitscheiding en aan de urine pH, werden dan ook bereikt bij patiënten met de hoogste uitgangswaarden. De kweek werd niet negatief tijdens het gebruik van alleen acetohydroxaminezuur.

De combinatie van acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat verlaagde de urine pH nog wat meer, de kweek werd niet negatief.

Na langdurige behandeling met acetohydroxaminezuur + ammoniumnitraat + hexaminemandaat werd bij 2 patiënten uiteindelijk een steriele urine verkregen. Tijdens de behandeling met acetohydroxaminezuur werden geen bijwerkingen van betekenis waargenomen.

In hoofdstuk 8 worden tenslotte de gebruikte bepalingmethoden, voor zover deze niet tot de routinemaatregelen behoren, besproken. Tevens zijn enkele woorden gewijd aan het gebruik van de laboratoriumuitkomsten van verschillende ziekenhuizen en de gehanteerde normaalwaarden. Tot slot wordt de farmacokinetische analyse die is gebruikt bij de beschrijving van het gedrag van het nitraat-ion in het lichaam, weergegeven.

Chapter 1 presents a review on the origin of calcium-phosphate containing renal calculi. The different ways of treatment, as there are the general measurements, surgical and medical treatment methods are discussed. Of great importance preventing these renal calculi to recur is lowering of the urinary pH which inhibits the crystallisation of calcium-phosphate. In the present study ammoniumnitrate was chosen to lower urinary pH.

The pharmacokinetic properties of the nitrate-ion are described in chapter 2. A small quantity of nitrate, originating from food, can be found normally in urine. After intravenous or oral administration of a large single dose of nitrate maximal serum concentrations will be reached after 1-2 hours, followed by a biphasic decay. The half-life time is 3-4 hours. The maximal levels in urine and saliva arise in time after the maximal concentration in serum has been reached. Twentyfour hours after the administration of the nitrate load, the urine levels were normalized. There is no difference in excretion pattern of the oral or intravenous load, so the absorption from the gut can be considered complete. The nitrate-ion is distributed over the extracellular and intracellular compartments. Within 24 hours, about 75% of the given dose is excreted in urine. Apparently after this rapid clearance phase, a slow elimination phase follows, which is thought to originate from the intracellular compartment. The mean renal clearance is 40 ml/min. The total body clearance is somewhat higher (52 ml/min), probably because of tubular secretion of the nitrate-ion.

In chapter 3 a review is given of the side effects of nitrate. About 45% of the patients suffered from nausea, vomiting and diarrhoea. However, in most cases these side effects disappeared either spontaneously or after diminishing the total dose. Only a small number of patients had to stop treatment because of these complaints.

Metabolic acidosis is also dose-related or depends on a diminished renal function. Therefore, in about 7% of the total number of patients the dose had to be lowered.

Nitrate is converted to nitrite by the enzyme nitrate-reductase. The amount of nitrite in the urine was studied in a control group, in patients who

received ammoniumnitrate as a long-term treatment and in persons receiving one large intravenous or oral nitrate-load. It appeared that in patients who were on a long-term treatment with nitrate, nitrite was more frequently present in the urine in comparison with the control group and in persons who got one single large dose. No correlation did exist between the nitrate and nitrite content of the same urine samples. Patients on a long-term treatment with nitrate with a bacteriuria showed not more often nitrite in the urine.

The amount of nitrite in saliva increases after a higher nitrate intake. However, the obtained data in the present study revealed a large variation in the nitrite content after nitrate load.

An in vitro experiment in which an aqueous ammoniumnitrate-solution (45 gr/300 ml) was kept at room temperature or contaminated with nitrite forming bacteria failed to show any nitrite formation.

Nitrite and an amine form nitrosamines. In urine and saliva of patients on long-term treatment with ammoniumnitrate or after receiving one large dose of nitrate no more volatile nitrosamines were formed than in urine of the control group. There was no correlation between the level of volatile nitrosamines, nitrite or nitrate. Patients who had bacteriuria with *Proteus* were treated with different combinations of acetohydroxamic acid (AHA), ammoniumnitrate, Vit C and hexaminemadellate. Unless the combination of nitrate and an amine (AHA) in the majority of the patients no more volatile nitrosamines were found in their urine in the compared periods of treatment.

Methemoglobin can be formed after ingestion of a certain amount of nitrate. Most patients on long-term treatment had either no detectable, or a very low methb level.

The calcium metabolism was investigated before and after a 6-12 months treatment period with ammoniumnitrate. Most of the studied parameters (Ca in urine of 24 hours, Ca/kreat ratio, Ca-retention measurement and morphometric analysis of bone) did not change during treatment, so the conclusion seems justified that the long-term use of ammoniumnitrate has no untoward effects on the calcium metabolism.

In cooperation with specialists of 10 other hospitals (outside of Nijmegen) the data of 268 patients on long-term prophylactic treatment with ammoniumnitrate were collected. All patients had (had) Ca-containing renal

calculi. The purpose of the study was to see if the chance on a recurrence by means of this treatment could be reduced. The patients were divided into 2 groups (chapter 4); one group had Ca-phosphate containing renal calculi, the other group consisted of patients who mainly had Ca-oxalate and mixed Ca-containing stones. A quantitative chemical analysis of the stones proved to be the best way to divide the patients into these 2 groups. If no chemical analysis of the stone was available, the roentgenographic appearance of the stone was used. Because of the differences in length of follow-up, these groups were subdivided again in 2 populations. The first one, with a lengthy follow-up, was composed of patients treated in Nijmegen, the other, with a shorter follow-up was composed of patients treated in hospitals outside of Nijmegen.

Chapter 5 presents the history of the patients under study. The laboratory values of the renal function, Ca-metabolism, acid-base balance and the bacterial count of the urine samples were collected before therapy with ammoniumnitrate. Before therapy the kidneys were checked by means of X-ray films for the presence of calculi. The obtained data are in concordance with the literature of patients with mainly phosphate or oxalate containing calculi.

The results of the long-term prophylactic treatment with ammoniumnitrate are discussed in chapter 6. Overall the patients with Ca-phosphate containing calculi disclosed no change in complaints-pattern (tiresome pain, colics and evacuation of small calculi). The relapse was visualized on a plain X-ray of the abdomen. More often a relapse was seen with patients from Nijmegen. This was considered to be caused by the difference in the mean follow-up time. The recurrence rate was 14.1%, with a mean follow-up time of 2.6 years. This appears to be less than the recurrence rate for untreated patients as presented in the literature. The mean time to relapse was 1.9 years. The best results are obtained with patients who had no residual renal calculi at the start of treatment (relapse in 3.2%). The number of operations necessary because of a relapse, was very small. From these data it is concluded that prophylactic treatment with ammoniumnitrate considerably diminishes the number and size of relapses. This treatment modality appears to be less successful in patients with mainly Ca-oxalate calculi. Although again the number of relapses diminishes,

better treatment results can be arrived at with thiazide diuretics. So ammoniumnitrate can only be thought as being supplementary to other treatment modes in these patients.

For most patients in both groups, the renal function did not change. No direct effect on urinary tract infection was found.

Chapter 7 presents a literature survey on the treatment of urinary tract infection and bacteriuria. Proteus bacteria produce urease and this urease converts the ureum molecule into NH_3 , this way the urine is getting more alkaline. Emphasis is placed on acetohydroxamic acid, which has urease-inhibition properties. This is considered useful in the treatment of patients with bacteriuria caused by Proteus.

Ten patients who had bacteriuria caused by Proteus were studied. As the urease activity of these Proteus species differed, the effect of acetohydroxamic acid differed as well. The best results, measured in terms of the urinary pH and NH_4^+ -excretion, were therefore found in those patients who had the highest pH and highest NH_4^+ -production before treatment. However, the analysis of the urine samples did not change with respect to the presence of Proteus bacteria. Although the combination treatment of acetohydroxamic acid + ammoniumnitrate lowered urinary pH. Somewhat more, the urine samples remained positive for Proteus however. In 2 patients however, during a long-term treatment with acetohydroxamic acid + ammoniumnitrate + hexaminemandelate finally no bacteria could be detected in the urine samples. There were no important side effects noted during treatment with acetohydroxamic acid.

Chapter 8 presents a summary of the laboratory methods not routinely used. There is also some discussion on the used normal values of the different laboratories. Finally a description is given of the pharmacokinetic analysis of the nitrate-ion.

LITTERATUUR

Aarnoudse JG, Meusink WFA, Huisjes HJ. Bacteriurie in de zwangerschap. NTvG 1978; 712-716.

Abrams J. Nitroglycerin and long-acting nitrates. N Engl J Med 1980; 302: 1234-1237.

Aoyagi T, Summerskill WHJ. Inhibition by AHA of human mucosal and faecal urease-specific activity. Lancet 1966; 1: 296-297.

Asscher AW, Sussman M, Waters WE, Davis RH, Chick S. Urine as a medium for bacterial growth. Lancet 1966; 2: 1037-1041.

Asscher AW, Chick S, Lachlan MSF, Raford N, Williams JE, Waters WE, Sussman M, Evans JS. Natural history of asymptomatic bacteriuria in non-pregnant women. In: Brumfitt W, Asscher AW, eds Urinary tract infection. London, 1973: 51-60.

Bailey RR, Abbott GD. Treatment of urinary tract infection with a single dose of amoxycillin. Nephron 1977; 18: 316-320.

Bailey RR, Abbott GD. Treatment of urinary tract infection with a single dose of trimethoprim-sulfamethizole. Canad Med Assoc J 1978; 118: 551-552.

Bartholomew B, Caygill C, Darbar R, Hill MJ. Possible use of urinary nitrate as a measure of total nitrate intake. Proc Nutr Soc 1979; 38: A124.

Bartholomew B, Butt A, Caygill C, Hill M. The origin of urinary nitrate. Proc Nutr Soc 1980; 39: A190.

Baumann JM, Bisaz S, Felix R, Fleisch H, Ganz U. The role of inhibitors and other factors in the pathogenesis of recurrent calcium containing renal stones. Clin Sci Mol Med 1977; 53: 141-148

Beeuwkes H, de Vries HR, Boonstra GLM. De immunofluorescentietest bij urine-weginfecties. NTvG 1980; 124: 999-1001.

Binkerd EF. The history and use of nitrate and nitrite in the curing of meat. Food Cosmet Toxicol 1975; 13: 655-661.

Bissada NK, Mecham KR, Redman JF. Nephroscopy with removal of renal pelvic calculi. J Urol 1974; 112: 414-416.

- Blacklock NJ. The patient with urolithiasis in the Royal Navy. In: Hodgkinson A, Nordin BEC, eds Renal Stone Research Symposium. London: JCA Churchill Ltd, 1968; 33-48.
- Blaivais JG, Pais VM, Spellman RM. Chemolysis of residual stone fragments after extensive surgery for staghorn calculi. *Urology* 1975; 6: 680-686.
- Blandy JP, Marshall VR. Size of renal calculi, recurrence rate and follow-up. *Br J Urol* 1976; 48: 525-530.
- Bloch P, Reinhardt G. Die Bedeutung der Abdomennativaufnahme bei der Ausscheidungsurographie. *Radiologe* 1980; 20: 296-299.
- Bodansky O. Methemoglobinemia and methemoglobin-producing compounds. *Pharm Rev* 1951; 3: 144-196.
- Bone HG, Zerwerkh JE, Britton F, Pak CYC. Treatment of calcium urolithiasis with diphosphonate: efficacy and hazards. *J Urol* 1979; 121: 568-571.
- Boyce WH, McKinney WH, Long TT, Drach GW. Oral administration of methylene blue to patients with renal calculi. *J Urol* 1967; 97: 783-789.
- Brantley RG, Shirley SW. U-tube nephrostomy: an aid in the postoperative removal of retained renal stones. *J Urol* 1974; 111: 7-8.
- Broadus AE, Thier SO. Metabolic basis of renal stone disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 839-845.
- Brumfitt W, Percival A. Adjustment of urinary pH in the chemotherapy of urinary tract infections. *Lancet* 1962; 1: 186-190.
- Burkhardt R. Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des Menschlichen Knochenmarkes. *Blut* 1966; 14: 30-46.
- Carr CJ. Pharmacological properties. In: Hefter Heubner. *Handbuch der experimentellen Pharmacologie*. Princeton New York: Welch, 1975; 40: 39-56.
- Cato AR, Tulloch AGS. Hypermagnesemia in a uremic patient during renal pelvis irrigations with Renacedin. *J Urol* 1974; 111: 313-314.
- Chaube S, Murphey ML. The effects of hydroxyurea and related compounds on the rat fetus. *Cancer Res* 1966; 26: 1148-1457.
- Chaussy Ch, Brendel W, Schmiedt E. Extra corporally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*; 2: 1265-1267.

- Coe FL, Keck J, Norton ER. The natural history of calcium urolithiasis. JAMA 1977a; 238: 1519-1523.
- Coe FL. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with ideopathic hypercalciuria, hyperuricosuria or no metabolic disorder. Ann Intern Med 1977b; 87: 404-410.
- Coe FL. Nephrolithiasis: pathogenesis and treatment, Year Book Med Publ Co, Chicago, 1978.
- Coe FL. Nephrolithiasis. Churchill Livingstone, London 1980.
- Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet 1975; 2: 58-60.
- Cunningham JJ, Friedland GW, Stamey TA. Radiologic changes in the urothelium during Renacedin irrigations. J Urol 1973; 109: 556-558.
- Delatte LC, Santos M. Calcified bacteria in renal stones: electron-microscopic aspects. Eur Urol 1977; 3: 96-99.
- Documentatie- en Informatiedienst KNMP. Zuurvormende stoffen bij urineweg-infecties en niersteenlijden. NTVG 1979; 123: 48-54.
- Editorial Lancet. Nitrate and human cancer. 1977; 2: 281-282.
- Editorial Lancet. Bacteriuria when does it matter. 1979; 2: 1166-1167.
- Edwards NA, Russell GG, Hodgkinson A. The effect of oral phosphate in patients with recurrent calculus. Br J Urol 1965; 37: 390-398.
- Eisenbrand G. Nitrate and nitrite in saliva. Oncology' 1980; 37: 227-231.
- Eisenbrand G, Ellen G, Preussmann R, Schuller PL, Spiegelhalder B, Stephany RW, Webb KS. Determination of volatile nitrosamines in food, animal feed and other biological materials by low temperature vacuum distillation and chemiluminescence detection. Voor publicatie aanvaard in: Selected Methods of analysis, analysis of N-nitrosamines. IARC 1982.
- Ettinger B, Kolb FO. Inorganic phosphate treatment of nephrolithiasis. Am J Med 1973; 55: 32-37.
- Ettinger B. Recurrent nephrolithiasis: natural history and effect of phosphate therapy. Am J Med 1976; 61: 200-206.
- Fam B, Rossier AB, Yalla S, Berg S. The role of hemiacidin in the management of renal stones in spinal cord injury patients. J Urol 1976; 116: 696-698.

- Fang LST, Tolckoff - Rubin NE, Rubin RH. Efficacy of single-dose and conventional amoxicillin therapy in urinary tract infection, localised by the antibody-coated bacteria technic. *N Engl J Med* 1978; 298: 413-416.
- Filer LJ, Lowe CU. Infant methemoglobinemia. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1970; 46: 475-478.
- Fine DH. Formation in vivo of volatile N-nitrosamines in man after ingestion of cooked bacon and spinach. *Nature* 1977; 265: 753-755.
- Fishbein WN. Alkyl hydroxamate toxicity and inhibition of urea hydrolysis in mice. *Clin Res* 1966; 14: 486.
- Fishbein WN, Streeter CC, Daly J. Physiologic disposition of short chain aliphatic hydroxamates in the mouse II: absorption, distribution, metabolism and excretion of 1-¹⁴C-acetohydroxamic acid. *J Pharm Exp Ther* 1973; 186: 173-182.
- Flocks RH. Calcium and phosphore excretion in the urine. *JAMA* 1939; 113: 1466.
- Forsmann B, Hepp W, Chaussy Ch, Eisenberger F, Wanner K. Eine Methode zur Berührungsfreien Zertrümmerung von Nierensteinen durch Stoszwellen. *Biomed Tech* 1977; 22: 164-168.
- Fostvedt GA, Barnes RW. Complications during lavage therapy for renal calculi. *J Urol* 1963; 89: 329-331.
- Fox jr JB, Fiddler RN, Wasserman AE. Initial reaction intermediates in the oxidation of ascorbic acid by nitrous acid. *J Food Prot* 1981; 44: 28-32.
- Fraser P, Chilvers C, Beral V, Hill MJ. Nitrate and human cancer: A review of the evidence. *J Epidemiol* 1980; 9: 3-11.
- Freeman RB, McFate Smith W, Richardson JA, Hennelly PJ, Thurm RH, Urner C, Vaillancourt JA, Griep RJ, Bromer L. Long-term therapy for chronic bacteriuria in men. *Ann Intern Med* 1975; 83: 133-147.
- Froeling PGAM. Proefschrift Nijmegen. De zuuruitscheiding bij de behandeling van mensen met nierstenen, 1973.
- Fuss M, van Landuyt P, Weiser M, Fontinoy N. Prevention de la lithiase renale. *Brux Med* 1974; 54: 723-735.

- Gasteyer KH. Eine neue Methode der Blasenstein Zertrümmerung: Die Ultraschall Lithotrypsie. *Der Urologe* 1971; 10: 30-32.
- Gillenwater JY, Harrison RB, Kunin CM. Natural history of bacteriuria in schoolgirls. *N Engl J Med* 1979; 301: 396-399.
- Gil-Vernet J. New surgical concepts in removing renal calculi. *Urologia Internationalis* 1963; 20: 255-288.
- Goldberger E. A primer of water, electrolyte and acid-base syndromes. Philadelphia: Lea and Febiger, 1975.
- Golematis B, Melissas J, Hatzitheofilon C, Dreiling DA, Kambysi - Dea S. The incidence of urolithiasis in peptic ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1978; 68: 367-371.
- Goodman L and Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. The McMillan Company 1e druk 1941, 4e druk 1970.
- Goodwin WE, Winter CC, Turner RD. Replacement of the ureter by small intestine: clinical application and results of the "ileal ureter". *J Urol* 1959; 80: 406-418.
- Goodwin WE, Cochet ATK. Surgical treatment of multiple, recurrent branched, renal (staghorn) calculi by pyelo-nephro-vesical anastomosis. *J Urol* 1961; 85: 214-222.
- Götz F, Balogh F, Panovics J, Keleman Z, Köves S. Über das Schicksal von Patienten und konservativ behandelten Korallensteinkranken. *Acta Chir Acad Sci Hung* 1976; 17: 267-273.
- Gower PE. A long-term study of renal function in patients with radiological pyelonephritis and other allied radiological lesions. In: Brumfitt W, Asscher AW, eds *Urinary tract infection*. London, 1973: 73-80.
- Greene I, Hiatt EP. Behaviour of the nitrate ion in the dog. *Am J Physiol* 1953; 176: 463-467.
- Griffith DP, Musher DM. Prevention of infected urinary stones by urease inhibition. *Invest Urol* 1973a; 11: 228-233.
- Griffith DP, Musher DM. Inhibition of bacterial urease. *Invest Urol* 1973b; 11: 234-238.
- Griffith DP, Musher DM. Acetohydroxamic acid: Potential use in urinary infection, caused by urea-splitting bacteria. *Urology* 1975; 5: 299-302.

- Griffith DP, Musher DM, Itin C. The primary cause of infection induced urinary stones. *Invest Urol* 1976; 13: 346-350.
- Griffith DP, Gibson JR, Clinton CW, Musher DM. Acetohydroxamic acid, clinical studies of a urease inhibitor in patients with staghorn renal calculi. *J Urol* 1978a; 119: 9-15.
- Griffith DP. Struvite stones. *Kidney Int* 1978b; 13: 372-382.
- Griffith DP, Moskowitz PA, Carlton CE. Adjunctive chemotherapy of infection induced staghorn calculi. *J Urol* 1979; 121: 711-715.
- Haagsma - Schouten WAG. Proefschrift Amsterdam. Preventie door bestrijding van hypercalciurie, 1977.
- Harding GKM, Ronald AR. A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. *N Engl J Med* 1974; 291: 597-601.
- Harding GKM, Buckwold FJ, Marrie TJ, Thompson L, Light B, Ronald AR. Prophylaxis of recurrent urinary tract infection in female patients. *JAMA* 1979; 242: 1975-1977.
- Hawsworth GM, Hill MJ. Bacteria and the N-nitrosation of secondary amines. *Br J Cancer* 1971; 25: 520-525.
- Helm EB, Shah PM, Stille W. Kinetics of bacterial elimination in urine during antimicrobial treatment. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5 suppl B: 191-199.
- Hepinstall RH. Experimental pyelonephritis. *Nephron* 1964; 1: 73-94.
- Hodgkinson A, Pyrah LN. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Br J Surg* 1958; 46: 10-18.
- Ishiwata H, Mizushiro H, Tanimura A, Murata T. Metabolic fate of the precursors of N-nitroso-compounds (III): Urinary excretion of nitrate in man. *J Food Hyg Soc Japan* 1978; 19: 318-322.
- Jennis F, Lavan JN, Neale FC, Posen S. Staghorn calculi of the kidney: clinical, bacteriological and biochemical features. *Br J Urol* 1970; 42: 511-518.
- Jukes TH. Current concepts in nutrition: food additives. *N Engl J Med* 1977; 297: 427-430.

Kass EH, Zinner SH. Bacteriuria and renal disease. *J Inf Dis* 1969; 120: 27-46.

Kaye D. Long-term prognosis of urinary tract infection. In: Kaye D, ed *Urinary tract infection and its management*. St. Louis. CV Mosby Company, 1972: 267-277.

Keil R. Hochselektive Spektrophotometrische Bestimmung von Nitrat mit β -methylumbelliferon. *Z Anal Chem* 1974; 271: 359-361.

Keith NM, Whelan M, Bannick AG. The action and excretion of nitrates. *Arch Int Med* 1930; 46: 797-832.

Kemp A, Geurink JH, Haalstra RT, Malestein A. Nitraatvergiftiging bij rundvee. *Stikstof* 1976; 7: 322-328.

Kemp A, Geurink JH. Nitraataccumulatie in ruwvoer, nitraatvergiftiging bij rundvee en de kwaliteit van dierlijke producten. *Stikstof* 1980; 95/96: 373-380.

Kraft JK, Stamey A. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine* 1977; 56: 55-60.

von Kreybig Th. Chemische Konstitution und teratogene Wirkung bei der Ratte. 1. Carbonsäure amide, Carbonsäure hydrazide und Hydroxaminsäuren. *Arzneimittelforschung* 1968; 18: 645-657.

von Kreybig Th. Zur Teratologie der Hydroxaminsäuren. *Med Klin* 1976; 71: 844-854.

Kröpelin T. Röntgendiagnostik der Nephrolithiasis und Nephrokalzinose. *Radiologe* 1980; 20: 300-307.

Kunin CM. The natural history of recurrent bacteriuria in schoolgirls. *N Engl J Med* 1970; 282: 1443-1448.

Kurth KH, Hohenfellner R, Altwein JE. Ultrasound litholapaxy of a stag-horn calculus. *J Urol* 1977; 117: 242-243.

Lambden MP, Chrystowski GA. Urinary oxalate excretion by man, following ascorbic acid ingestion. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954; 75: 190-192.

Lavengood RW, Marshall VF. The prevention of renal phosphate calculi in the presence of infections by the Shorr regimen. *J Urol* 1972; 108: 368-371.

- Lemann J, Relman AS, Connors HP. The relation of sulfur metabolism to acid-base balance and electrolyte excretion: the effect of DL-methionine in man. *J Clin Invest* 1959; 38: 2215-2223.
- Lemann J, Lennon EJ, Goodman AD, Litrow JR, Relman AS. The net balance of acid in subjects given large loads of acid or alkali. *J Clin Invest* 1965; 44: 507-517.
- Lennon EJ, Lemann J, Litrow JR. The effects of diet and stool composition on the net external acid balance of normal subjects. *J Clin Invest* 1966; 45: 1601-1607.
- Levison ME, Kaye D. Management of urinary tract infection. In: Kaye D, ed *Urinary tract infection and its management*. St Louis, CV Mosby, 1972: 188-226.
- Lieberman VA, Sperling O, Atsmon A, Frank M, Modan M, de Vries A. Metabolic and calcium kinetic studies in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest* 1968; 47: 2580-2590.
- Lijinsky W. Carcinogenic nitrosamines found by drug-nitrite interactions. *Nature* 1972a; 239: 165-167.
- Lijinsky W. Nitrosation of tertiary amines and some biologic implications. *J Nat Cancer Inst* 1972b; 49: 1239-1249.
- Lijinsky W. Carcinogenicity of 4-chloronitrosopiperidine in Sprague Dawley rats. *Zeitschrift für Krebsforschung und klinische Onkologie* 1978a; 92: 217-220.
- Lijinsky W, Wayne Taylor H. Relative carcinogenic effectiveness of derivatives of nitrosodiethylamine in rats. *Cancer Res* 1978b; 38: 2391-2394.
- Lockefer JHM. Proefschrift Rotterdam. Nierstenen, hypercalciurie en diuretica, 1975.
- Loopuyt L. Infection of the urinary tract III Pharmacology of mandelic acid. *Acta Med Scand* 1946; 125 fase V: 409.
- Low H. Nitroso-compounds. *Arch Environ Health* 1974; 29: 256-260.
- Mac Laren DM. The influence of acetohydroxamic acid on experimental *Proteus* pyelonephritis. *Invest Urol* 1974; 12: 146-149.
- Magee TN, Barnes JM. Carcinogenic nitroso compounds. *Adv Cancer Res* 1967; 10: 163-246.

- Marshall EK, Bratton AC, Litchfield JT. The toxicity and absorption of 2-sulfanyl-amido pyridine and its soluble sodium salt. *Science* 1938; 88: 597-599.
- Marshall V, White RH, Chaput de Saintonge M, Tresidder GC, Blandy JP. The natural history of renal and ureteric calculi, *Br J Urol* 1975; 47: 117-124.
- Marshall V, Singh M, Tresidder GC, Blandy JP. The place of partial nephrectomy in the management of renal calyceal calculi. *Br J Urol* 1976; 47: 759-764.
- Marshall VF, Green JC. Aluminium gels with constant phosphorus intake for the control of renal phosphate calculi. *J Urol* 1952; 67: 611-622.
- Marshall VF, Russell MD, Lavengood W, Kelly D. Complete longitudinal nephrolithotomy and the Shorr regimen in the management of staghorn calculi. *Ann Surg* 1965; 162: 366-372.
- Melnick I, Lander RR, Hoffman AA, Burch JF. Magnesium therapy for recurring calcium oxalate urinary calculi. *J Urol* 1971; 105: 119-122.
- Merz WA. Proefschrift Basel. Die Streckenmessung an gerichteten Strukturen in Microscop und ihre Anwendung zur Bestimmung van Oberflächen - Volumes - Relation im Knochengewebe, 1967.
- Meyer JC, Bergert JH, Smith LH. Epitaxial relationships in urolithiasis: the calciumoxalate monohydrate-hydroxy-apatite system. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49: 369-374.
- Miller LW. Methemoglobinemia associated with well water. *JAMA* 1971; 216: 1642-1643.
- Mirvish SS. Formation of N-nitrosocompounds: chemistry, kinetics and in vivo occurrence. *Tox Appl Pharm* 1975; 31: 325-351.
- Monnig JA, Dale G, Bicknell SC. The ileal ureter in recurrent urolithiasis. *J Urol* 1976; 116: 699-702.
- Montgomery JZ. Urinary tract infections. In: Gonick HC, ed *Current Nephrology*. Boston, Houghton Mifflin Professional Publishers, 1974: 285-304.
- Moores WK. The surgical significance of the Proteus stone. *Br J Urol* 1976; 48: 399-401.
- Mulvaney WP. The clinical use of Renacedin in urinary calcifications. *J Urol* 1960; 84: 206-212.

- Mundt KA, Poll BF. Identification of site of urinary tract infection by antibody-coated bacteria assay. *Lancet* 1979; 2: 1172-1175.
- Musher DM, Griffith DP, Tyler M, Woelfel A. Potentiation of the antibacterial effect of methenamine by acetohydroxamic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1974a; 5: 101-105.
- Musher DM, Saenz C, Griffith DP. Interaction between acetohydroxamic acid and twelve antibiotics against fourteen gram-negative bacterial pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1974b; 5: 106-111.
- Musher DM, Griffith DP, Yawn D, Rossen RD. Role of urease in pyelonephritis resulting from urinary tract infection with *Proteus*. *J Infect Dis* 1975; 131: 177-181.
- Musher DM, Griffith DP, Templeton GB. Further observations on the potentiation of the antibacterial effect of methenamine by acetohydroxamic acid. *J Infect Dis* 1976; 133: 564-567.
- Nason A. Symposium on metabolism of inorganic compound II Enzymatic pathways of nitrate, nitrite and hydroxamine metabolism. *Bact Rev* 1962; 26: 16-41.
- Nemoy NJ, Stamey TA. Surgical, bacteriological and biochemical management of "infection stones". *JAMA* 1971; 215: 1470-1476.
- Nemoy NJ, Stamey TA. Use of hemiacidrin in management of infection stones. *J Urol* 1976; 116: 693-695.
- Netelenbos JC. Proefschrift Amsterdam. Bijnierfunctie bij urinesteenpatiënten, 1977.
- Norden CW, Kass EH. Bacteriuria of pregnancy, a critical appraisal. *Ann Rev Med* 1968; 19: 431-470.
- Nordin BEC, Peacock M, Marshall DH. Calcium excretion and hypercalciuria. In: Fleisch H, Robertson WG, Smith LH, Vahlensieck W, eds *Urolithiasis Research*. New York, London: Plenum Press, 1976: 101-116.
- Oliver I, Weinberger A, Bar-Mein S, Sperling O, Yahax J, de Vries A. Orthophosphate treatment of calcium lithiasis associated with idiopathic hypercalciuria. *Urol Int* 1974; 29: 414-420.
- Omura H. Intracellular behaviour of the nitrate reductase of animal tissues. *Enzymologia* 1959; 20: 271-290.

Opie LH. Drugs and the heart II: Nitrates. *Lancet* 1980; 1: 750-753.

Osler W. The principles and practice of medicine. XI nephrolithiasis. Oxford, 1912; 717.

Pak CYC, Diller EC, Smith GW, Howe ES. Renal stones of calciumphosphate: Physiochemical basis for their formation. *Proc Exp Biol Med* 1969; 130: 753-757.

Pak CYC. Successful treatment of recurrent nephrolithiasis (calciumstones) with cellulosephosphate. *N Engl J Med* 1974; 290: 175-180.

Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *N Engl J Med* 1975; 292: 497-500.

Pak CYC, Sakhall K, Growter C, Brinkley L. Evidence justifying a high fluid intake in the treatment of nephrolithiasis. *Ann Int Med* 1980; 93: 36-39.

Parks NJ, Krohn KA, Mathis CA, Chasko JH, Geigu KR, Gregor ME, Peck NF. Nitrogen-13-labeled nitrite and nitrate: Distribution and metabolism after intratracheal administration. *Science* 1981; 212: 58-61.

Phillips JC, Lake BG, Heading CE, Gangolli SD, Lloyd AG. Studies on the metabolism of dimethylnitrosamines in the rat: I Effect of dose, route of administration and Sex. *Food Cosm Tox* 1975a; 13: 203-209.

Phillips JC, Heading CE, Lake BG, Gangolli SD, Lloyd AG. Studies on the metabolism of dimethylnitrosamines in the rat. II The effect of phenobarbitone and 20-methylcholantrene on the in vitro and in vivo metabolism and acute toxicity of dimethylnitrosamine in young and mature rats. *Food Cosm Tox* 1975b; 13: 611-617.

Pitts RF. Renal production and excretion of ammonia. *Am J Med* 1964; 36: 720-742.

Pound AW, McGuire LJM. Repeated partial hepatectomy as a promoting stimulus for carcinogenesis response of liver to nitrosamines in rats. *Br J Cancer* 1978; 37: 585-594.

Prien EL. Studies in urolithiasis. III Physiochemical principles in stone formation and prevention. *J Urol* 1958; 73: 627-652.

- Prien EL, Gershoff SF. Magnesium oxide-pyridoxine therapy for recurrent calcium oxalate calculi. *J Urol* 1974; 112: 509.
- Pyrah LN, Raper FP, Smith LB. The use of aluminium hydroxide to prevent recurrent renal calculi. *Br J Urol* 1956; 28: 231-239.
- Pyrah LN. *Renal calculus*. Heidelberg, Springer-Verlag, Berlin, New York 1979.
- Radomski JL, Palmiri C, Hearn WL. Concentration of nitrate in normal human urine and the effect of nitrate ingestion. *Tox Appl Pharm* 1978a; 45: 63-68.
- Radomski JL. Nitrosamine formation in bladder cancer and its role in the etiology of bladder cancer. *J Urol* 1978b; 120: 48-50.
- Räutu R, Lupea V, Negut Ch. Untersuchungen über den Nitratspiegel im Blut. *Die Nahrung* 1974; 13-17.
- Reed PI, Smith PLR, Haines K, House FR, Walters CL. Gastric juice N-nitrosamines in health and gastroduodenal disease. *Lancet* 1981a; 2: 550-552.
- Reed PI, Smith PLR, Haines K, House FR, Walters CL. Effect of cimetidine on gastric juice N-nitrosamine concentration. *Lancet* 1981b; 2: 553-556.
- Resnick MI, Boyce WH. Bilateral staghorn calculi: patient evaluation and management. *J Urol* 1980; 123: 338-341.
- Riff LJM. Evaluation and treatment of urinary infection. *Med Clin* 1978; 62: 1183-1199.
- Robertson WG, Peacock M, Nordin BEC. Activity products in stone-forming and non stone-forming urine. *Clin Sci* 1968; 34: 579-594.
- Robertson WG, Nordin BEC. Activity products in urine. In: Hoagkinson A, Nordin BEC, eds *Renal Stone Research Symposium*. London, JA Churchill, 1969: 221-231.
- Rodkey FL. A mechanism for the conversion of oxyhemoglobin to methemoglobin by nitrite. *Clin Chem* 1976; 22: 1986-1990.
- van Roon PS. Clostridium botulinum inhibition in cured meats by nitrite and by heat treatment. *J Microb Serol* 1980; 46: 515-516.
- Röper H, Heyns K. Possible nitrosodimethylamineformation in comparative in vitro nitrosation experiments with six different tetracycline antibiotics. *IARC Sci Publ* 1978; 19: 219-237.

Rose MB, Follows OJ. Partial nephrectomy for stone disease. Br J Urol 1977; 49: 605-610.

Rosenheim ML. Mandelic acid in the treatment of urinary infections. Lancet 1935; 1: 1032-1037.

Rounbehler DP. Nitrosamines in new motor-cars. Food Cosm Tox 1980; 18: 147-151.

Royle G, Smith JC. Recurrence of infected calculi, following postoperative renal irrigation with stone solvent. Br J Urol 1976; 48: 531-537.

Rubin RH, Fang LST, Jones SR, Munford RS, Slepach JM, Varga PA, Onheiber L, Hall CL, Tolkoﬀ - Rubin NE. Single dose amoxycillin therapy for urinary tract infection. JAMA 1980; 244: 561- 564.

Rudde11 WSJ, Bone ES, Hill MJ, Blendis LM, Walters CL. Gastric juice nitrite. Lancet 1976; 2: 1037-1039.

Rudde11 WSJ. Nitrite and N-nitrosocompounds in gastric juice. Lancet 1980; 1: 1187.

Rümke CL, Bezemer PD. Methoden voor de bepaling van normale waarden I Algemene beschouwingen en beschrijving van enkele gangbare procedures. NTvG 1972; 116: 1224-1230.

Rümke CL, Bezemer PD. Methoden voor de bepaling van normale waarden II Nieuwe methoden. NTvG 1972; 116: 1559-1568.

Rupel E, Brown R. Nephroscopy with removal of stone, following nephrostomy for obstructive calculous anuria. J Urol 1941; 46: 177-182.

Samson Wright's Applied Physiology. Structure and function of the kidney. Oxford, University Press, 1966: 18.

SanderJ, Seif F. Bakteriëlle Reduktion von Nitrat im Magen des Menschen als Ursache einer Nitrosamin Bildung. Arzneimittelforschung 1969; 19: 1091-1093.

Scheunig G, Ziebarth D. Bildung von N-nitrosoverbindungen aus Arzneimitteln und Nitrit im menschlichen Magensaft in vitro. Die Pharmazie 1978; 33: 722-726.

Schmähl D. Problems of dose-response studies in chemical carcinogenesis with special reference to N-nitrosocompounds. Crit Rev Tox 1979; 6: 257-

- Schuller PL. N-Nitrosamines, feiten en ficties. Voeding 1972; 33: 76-92.
- Schwartz WB, Wallace WH. Electrolyte equilibrium during mercurial diuresis. J Clin Invest 1951; 30: 1089-1104.
- Sen NP, Smith DC, Moodi CA, Grice HC. Failure to induce tumours in guinea-pigs after concurrent administration of nitrite and diethylamine. Food Cosm Tox 1975; 13: 423-425.
- Seutter - Berlage F, van Dorp HL, Kosse HGJ, Henderson PTh. Urinary mercapturic acid excretion as a biological parameter of exposure to alkylating agents. Int Arch Occup Environ Health 1977; 39: 45-51.
- Shorr E. The possible usefulness of estrogens and aluminium hydroxide gels in the management of renal stones. J Urol 1945; 53: 507-520.
- Shorr E, Carter AC. Aluminium gels in the management of renal phosphatic calculi. JAMA 1950; 144: 1549-1556.
- Singh M, Chapman R, Tresidder LGC, Blandy J. The fate of the unoperated staghorn calculus. Br J Urol 1973; 45: 581-585.
- Singh M, Marshall V, Blandy L. The residual renal stones. Br J Urol 1975; 47: 125-129.
- Skujins JJ. Spectrophotometric determination of nitrate with 4-umbelliferone. Analyt Chem 1964; 36: 240-241.
- Sleight MW, Wickham JEA. Long-term follow-up of 100 cases of renal calculi. Br J Urol 1977; 49: 601-604.
- Smeenk C, van Oudheusden APM. Hemoglobinemie door spinaziewater. NTvG 1968; 12: 1378-1379.
- Smith MJV, Boyce W. Anatomic nephrotomy and plastic calyrrhaphy. J Urol 1968; 99: 521-527.
- Smith MJV. Methylene blue in renal calculi. Urology 1975; 6: 676-679.
- Solomonson LP, Spehar AM. Model for the regulation of nitrate assimilation. Nature 1977; 265: 373-375.
- de Sousa RC, Harrington JT, Ricanati ES, Shelkrot JW, Schwartz WB. Renal regulation of acid-base equilibrium during chronic administration of mineral acid. J Clin Invest 1974; 53: 465-476.

- Spiegelhalter B, Eisenbrand G, Preussmann R. Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva, possible relevance to in vivo formation of N-nitrosocompounds. *Food Cosmet Toxicol* 1976; 14: 545-548.
- Stamey TA. General and specific principles of therapy. In: Stamey TA, ed *Urinary tract infection*. Baltimore: Williams and Wilkins Co, 1972: 253-290.
- Stamey TA. Prophylactic efficacy of nitrofurantoin macrocrystals and trimethoprim-sulfamethoxazole in urinary tract infections. *N Engl J Med* 1977; 296: 780-783.
- Stephany RW, Schuller PL. De aanwezigheid van nitriet in menselijk speeksel en het N-nitrosamine probleem. *Berichten uit het R.I.V. en Liber Amicorum* 1975: 184-190. ISBN 90-12-010551.
- Stephany RW, Schuller PL. N-nitrosamines: vóórkomen en voorkómen. *Chem Weekbl* 1979: 373-376.
- Stephany RW, Schuller PL. Daily dietary intakes of nitrate, nitrite and volatile N-nitrosamines in the Netherlands, using the duplicate portion sampling technique. *Oncology* 1980; 37: 203-210.
- Stewart BW, Brian MJ. Evidence of carcinogeninduced of partially-repaired DNA in target cells during nitrosamine carcinogenesis. *Eur J Cancer* 1979; 15: 251-256.
- Suby HI, Albright F. Dissolution of phosphate urinary calculi by the retrograde introduction of a citrate solution containing magnesium. *N Engl J Med* 1943; 228: 81-91.
- SuchomeI E. Inaugural dissertation, Johannes Gutenberg Universität Mainz. Nitratgehalte in Blut, Speichel und Harn des Menschen nach Genuss von Lebensmitteln unterschiedlichen Verdaulichkeit, 1979.
- Summerskill WHJ, Thorsell F, Feinberg JH, Aldrete JS. Effects of urease inhibition in hyperammonemia: Clinical and experimental studies with AHA. *Gastroenterology* 1968; 54: 20-26.
- Tannenbaum SR, Sinsky AJ, Weisman M. Nitrite in human saliva. *J Nat Cancer Inst* 1974; 53: 79-84.

- Tannenbaum SR, Weisman M, Fett D. The effect of nitrate intake on nitrite formation in human saliva. *Food Cosm Tox* 1976; 14: 549-552.
- Tannenbaum SR, Fett D, Young VR, Land PD, Bruce WR. Nitrite and nitrate are formed by endogenous synthesis in the human intestine. *Science* 1978; 200: 1487-1489.
- Tannenbaum SR. Nitrite and nitrate: origins in humans. *Science* 1979; 205: 1333-1335.
- Tannenbaum SR, Young VR. Endogenous nitrite formation in man. *J Envir Path Tox* 1980; 3: 357-368.
- Tarr L. Transient methemoglobinemia due to ammoniumnitrate. *Arch Int Med* 1933; 5: 38-44.
- Terhorst B, Lutzefer W, Cichos M, Pohlman R. Der Zerstörung von Harnsteinen durch Ultraschall. *Urologica Internationalis* 1976; 27: 458-469.
- Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity.* Wilson GS, Miles AA. 6e druk. Hoofdstuk 27: Proteus and Providence. London, Edward Arnold, 1975: 887-900.
- Travis LB. Urinary acidification with ascorbic acid. *J Pediatr* 1965; 67: 1176-1178.
- Turini D, Nieita g, Fiorelli C, Masini GC, Gazzarini O. Staghorn renal stones: value of bench surgery and autotransplantation. *J Urol* 1977; 118: 905-907.
- Vermeulen CW, Ragins HD, Grove WJ, Goetz R. Experimental urolithiasis III: Prevention and dissolution of calculi by alteration of urinary pH *J Urol* 1951; 66: 1-5.
- Wald U, Caine M, Solomon H. Partial nephrectomy in surgical treatment of calculous disease. *Urology* 1978; 11: 338-343.
- Williams RE. Long-term survey of 538 patients with upper urinary tract stone. *Br J Urol* 1963; 35: 416-437.
- Williams RE. The results of conservative surgery for stone. *Br J Urol* 1972; 44: 292-295.

- Wintrobe MM. Clinical Hematology 7e druk. Hoofdstuk 31. Methemoglobinemia and other disorders usually accompanied by cyanosis. Philadelphia, Lea and Febiger, 1974: 1009-1020.
- Witter JP, Gatley SJ, Balish E. Distribution of Nitrogen-13 from labeled nitrate ($^{13}\text{NO}_3^-$) in humans and rats. Science 1979; 204: 411-413.
- Wojewski A, Taraskiewicz S. On recurrences after surgical removal of renal calculi. Int Urol Nephrol 1974; 6: 54-60.
- Wolpert E, Hofmann AF, Summerskill WHJ. Synthesis and metabolism of labeled acetohydroxamic acid, a urease inhibitor. Proc Exp Biol Med 1971; 136: 592-596.
- Wolff IA, Wasserman AE. Nitrates, nitrites and nitrosamines. Science 1972; 177: 15-19.
- Wrong O, Davies HEF. The excretion of acid in renal disease. Quart J Med 1959; 28: 259-313.
- Yeaw RC. The effect of pH on the growth of bacteria in urine. J Urol 1940; 44: 699-713.
- Yendt ER, Guay GF, Garcia DA. The use of thiazides in the prevention of renal calculi. Can Med Assoc J 1970; 102: 614-620.
- Yendt ER, Cohan M. The management of the patient with calcium stones. Br J Urol 1976; 48: 507-514.
- Yendt ER, Cohan M. Prevention of calcium stones with thiazides. Kidney Int 1978; 13: 397-409.
- Zaldivar. A note on the use of nitrate fertilizers in a high risk geographical area for stomach cancer. Zeitschr Krebsforsch Klin Onkol 1978; 92: 215-216.
- Zarembski DM, Grieve J. Analysis of urinary stones using spectroscopy and scanning electron microscopy, progress report. In: Fleisch H, Robertson WG, Smith LH, Vahlensieck W, eds Urolithiasis Research. New York, London: Plenum Press, 1976: 371-374.

Allen, die aan het tot stand komen van dit proefschrift hebben bijgedragen, wil ik bedanken.

De specialisten uit de genoemde ziekenhuizen buiten Nijmegen, hadden een belangrijk aandeel bij de verzameling van de gegevens van patiënten, die ammoniumnitraat gebruikten. Mede daardoor was het mogelijk over een zo grote patientengroep te beschikken.

De heren Ir. T. de Boo en W.A.J. Lemmens van de Mathematisch Statistische Adviesafdeling hebben vele uren besteed aan de bewerking van de grote hoeveelheid gegevens. Hun kritische kanttekeningen heb ik zeer op prijs gesteld.

De farmacokinetische analyse van nitraat zou niet mogelijk geweest zijn zonder de hulp van de Afdeling Farmacologie.

Mevr. H.E.H. Seuren-Jacobs deed alle nitraat- en nitrietbepalingen en zorgde daarmee voor de rode draad van het onderzoek (Klinisch Chemisch Laboratorium, hoofd Prof. Dr. A.P. Jansen).

Dankzij de samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Afdeling Chemisch Levensmiddelen Onderzoek (hoofd Dr. P.L. Schuller) was het mogelijk het onderzoek naar nitrosaminen bij gebruik van nitraat uit te voeren. Dr. G. Ellen (Afdeling Biologisch Residu Onderzoek) was hierbij een grote steun. De vele, vaak telefonisch, gevoerde discussies droegen bij tot een beter begrip van het nitrosamineprobleem.

Dr. W.J. Visser (Laboratorium voor Metabole Botziekten van de Rijksuniversiteit Utrecht) was bereid de cristabiopsieën kwantitatief morfometrisch te beoordelen.

De heer E. de Graaff (Medische Bibliotheek) was steeds bereid zijn medewerking te geven bij het verzamelen van de literatuurgegevens.

De heer J. Konings (Afdeling Medische Illustratie) besteedde veel zorg aan de afwerking van de tabellen. Tevens werden de figuren op de van hem bekende wijze en met veel zorg gemaakt.

Dr. P.C. Levendag bood hulp bij de correcte weergave van de samenvatting in de Engelse taal.

Mevr. M.A.M. Näring was behulpzaam bij de correctiewerkzaamheden van de vele tabellen en van het uiteindelijke manuscript.

Mevr. A.H. Verweijen heeft een niet geringe prestatie geleverd bij het

verrichten van alle typewerk. Met name de talloze en vaak grote tabellen moeten soms hoofdbreken hebben gekost.

LEVENSLLOOP

Elly Bruyns werd in 1942 te Eindhoven geboren. In 1959 behaalde zij het diploma HBS-B aan de Rijks-HBS te Gorinchem. Van 1959-1961 werd de opleiding tot medisch analiste gevolgd. In 1961 werd een begin gemaakt met de studie in de Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit van Utrecht. Het arts-examen werd aldaar behaald in 1969. In 1970 en 1971 was zij als wissel-assistente werkzaam in het Protestants Christelijk Streekziekenhuis te Bennekom. Op 1 oktober 1971 begon zij de opleiding tot internist in het St. Jozefziekenhuis te Kerkrade (opleider destijds wijlen WTh Snoek) en werd vervolgd aan de Katholieke Universiteit van Nijmegen (opleider destijds Prof Dr CLH Majoor). Na haar inschrijving in het specialistenregister was zij werkzaam als wetenschappelijk medewerker op de afdeling Algemeen Interne Geneeskunde, waar dit proefschrift tot stand kwam. Vanaf 1 januari 1982 is zij verbonden aan de afdeling Geriatrie van het Gemeenteziekenhuis te Arnhem.

STELLINGEN

behorende bij het proefschrift

DE BEHANDELING MET AMMONIUMNITRAAT
BIJ NIERSTENEN

in het openbaar te verdedigen op
vrijdag 19 maart 1982 om 4 uur

door

E. Bruyns

1

Bij patiënten met nierstenen kan het urinesediment niet gehanteerd worden als criterium voor het bestaan van een urineweginfectie.

2

Een onderhoudsbehandeling met antibacteriële middelen bij chronische bacteriurie vermindert de kans op het ontstaan van nierfunctieverlies en hypertensie in het algemeen niet, terwijl wel resistentievorming kan optreden.

3

De werkzaamheid van het urosepticum hexamine is afhankelijk van de gevormde hoeveelheid formaldehyde, hetgeen blaasirritatie veroorzaakt. Als deze blaasirritatie achterwege blijft, is hexamine in de voorgeschreven dosering waarschijnlijk onwerkzaam.

4

Er bestaat geen correlatie tussen de nitraatconcentraties in urine en speeksel en het voorkomen van vluchtige nitrosaminen.

- dit proefschrift

5

Tijdens een langdurige medicamenteuze behandeling is de therapietrouw van de patiënt mede afhankelijk van de arts, die het medicament voorschrijft.

6

Vit C in hoge dosering veroorzaakt een verhoogde oxalaatuitscheiding in plaats van de beoogde pH-verlaging van de urine. Men kan zich afvragen of niersteenlijden hierdoor eerder wordt bevorderd dan tegengegaan.

Ook als dehydratie is veroorzaakt door diarree kan rehydratie langs orale weg geschieden.

- Hirschhorn N, Am J Clin Nutr 1980; 33: 637-663

Bij een grote bloeding in de tractus digestivus moet in de differentiaal diagnose ook de ziekte van Crohn worden overwogen.

- Bruyns E, Lubbers EJC, van Tongeren JHM, Neth J Med 1979; 22: 67-71

Streptococcus pneumoniae is altijd gevoelig voor penicilline, zodat het gebruik van breed-spectrum penicillines "voor de zekerheid" als overbehandeling is aan te merken.

Als bij een hoogbejaarde patiënt een rectaal gemeten temperatuur van circa 36°C wordt gevonden, dient een thermometer met een laagste bereik van circa 30°C te worden aangelegd.

Bij geriatrische patiënten komen complexe ziektebeelden voor, waarbij zowel somatische, psychische als sociale factoren een rol spelen. Voor een optimale behandeling is een klinisch geriatrische afdeling vaak onontbeerlijk.

Bij patiënten, die vroeger een bestraling van de hals ondergingen, komt behalve schildkliercarcinoom ook vaker hyperparathyreoïdie voor dan bij een vergelijkbare controlegroep.

- Tisell LE, Hansson G, Lindberg S, Ragnhult I, Cancer 1977; 40: 846-854

- Russ JE, Scanlon EF, Sener SF, Cancer 1979; 43: 1078-1083
- Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA, Parfitt M, Arch Int Med 1980; 140: 205-207

13

Het succes van elke feministische beweging is mede afhankelijk van emancipatoir denken van de man.

14

Bij de mens zijn er oppervlakkig gezien opvallende gedragsverschillen tussen verschillende culturen, waardoor vaak de vele fundamentele overeenkomsten verdoezeld dreigen te worden (D Morris).

