

Het voorkomen van een gering percentage fout-positieve reacties is misschien acceptabel bij reacties die worden verricht ter bevrediging van de nieuwsgierigheid van de patiënte; wij waarschuwen echter uitdrukkelijk voor een interpretatie van de uitslag van de Pregnosticon-reactie, indien deze wordt verricht bij een gynaecologische patiënte.

Literatuur: MOLEN, H. J. VAN DER, J. H. J. BAKKER en P. M. OUDKERK (1962) *Ned. T. Geneesk.* **106**, 2425.

Rotterdam, 5 december 1962 J. C. A. MIGHORST
P. GODTS

In antwoord op MIGHORST en GODTS zouden wij de volgende opmerkingen willen maken:

Ad 1. Wij delen de mening van MIGHORST en GODTS, dat het wenselijk zou zijn geweest, meer dan 156 gevallen in ons onderzoek te betrekken. Wij meenden echter alleen de patiënten te moeten onderzoeken, over wie ons nauwkeurige informatie ter beschikking stonden en bij wie het al of niet bestaan van een zwangerschap klinisch bevestigd kon worden. Hoewel een groter aantal gevallen ook statistisch gezien aantrekkelijker zou zijn, menen wij echter, dat het noch onmogelijk, noch ongeoorloofd is, op grond van 156 bepalingen een conclusie te trekken. Daar onze getallen zo duidelijk de bruikbaarheid van de reactie en de verschillen met de reacties volgens Konsuloff en (of) Galli-Mainini toonden, meenden wij, dat in dit geval het achterwege laten der statistische significantieberekeningen de duidelijkheid ten goede zou komen.

Ad 2. Dat hypofysair ICSH de zwangerschapsreactie kan storen, menen wij voldoende te hebben doen uitkomen. Zoals vermeld, is de gevoeligheid van het gebruikte preparaat zodanig, dat hypofysair ICSH in concentraties, overeenkomende met 1000 E HCG/l urine de reactie niet stoort.

Volgens WIDE (1962) blijft in de normale cyclus van de vrouw, en bij de man het ICSH-gehalte ver beneden deze grens en is een fout-positieve reactie ten gevolge hiervan grote uitzondering. Mannen-urine kan buiten beschouwing blijven.

De fout-positieve reactie blijft echter denkbaar bij o.a. hypofysetumoren en menopauze (daarom luidt het voorschrift van Organon, de urine van vrouwen boven 40 jaar 1 op 1 te verdunnen). Aangezien specifieke stoffen de reactie kunnen verstoren, moet de urine volkomen helder zijn; de reactie kan dus ook niet met serum geschied.

Onze conclusie dat de pregnosticonreactie gevoeliger is dan de gecombineerde kikkerproef wordt nog versterkt doordat bij extra-uteriene graviditeit de pregnosticonreactie meer positief is en bij dreigende abortus soms langer positief blijft. Wij hopen hierop in een volgende publikatie terug te komen.

In de reeds aangehaalde recente publikatie van WIDE, vermeldt deze bij een onderzoek van 2230 urines met immunologische reactie een betrouwbaarheid van 99,8 pct.

Gebleden is, dat modificaties in de samenstelling van het reactiemedium invloed op de resultaten kunnen hebben. Alvorens de N.V. Organon het preparaat in optimale samenstelling in de handel bracht, zijn enkele modificaties gedistribueerd, waarbij naast kleine variaties in de gevoeligheid, enkele series, ten gevolge van fabricagemoeilijkheden, aanwijsbaar onbetrouwbaar bleken. Het betrekken van resultaten verkregen met deze series in ons overzicht leek ons ongeoorloofd; wij hebben getracht, ons materiaal zo homogeen mogelijk te houden.

Of en in hoeverre de afwijkende conclusies van MIGHORST en GODTS (die bij onderzoek van 2500 urines zeker diverse verschillende series van het preparaat gebruikt moeten heb-

19 JANUARI 1963 NED. T. GENEESK. 107. I. 3
ben) beïnvloed zijn door deze mogelijke verschillen, zullen wij gaarne vernemen uit hun publikatie, die wij met belangstelling tegemoet zien.

Literatuur: WIDE, L. (1962) *Acta endocr. (Kbh.)* **41**, suppl. 70.

Utrecht, 20 december 1962 H. J. VAN DER MOLEN
J. H. J. BAKKER
P. M. OUDKERK

JICHT, CHLOORTHIAZIDE EN PROBENECIDE

Het is nuttig dat BEIJER (1962) nog eens de aandacht vestigt op de mogelijke stijging van het urinezuurgehalte van het bloed onder invloed van chloorthiazide. Er is echter reden tot commentaar op enkele voor de praktijk belangrijke punten.

1. In zijn samenvatting (minder scherp geformuleerd in het artikel) schrijft hij: „Behalve bij lijdens aan chronische jicht of bij patiënten die vroeger een aanval van acute arthritis urica hebben doorgemaakt, gaat deze stijging niet met jichtverschijnselen gepaard”. Dit is echter niet juist. Ook personen die nooit een jichtaanval hebben gehad, kunnen er door chloorthiazide een krijgen. Drie soorten bevindingen zijn daarbij mogelijk.

a. Het urinezuurgehalte van het bloed, al of niet te voren als verhoogd bekend, daalt na de staking van de chloorthiazide-toediening niet tot de norm. Hier bestond een *asymptomatische* hyperuricemie, zoals men die bv. bij een kwart van de familieleden van jichtpatiënten vindt (dit zijn geen „lijders”). Achteraf begrijpt men dan de situatie. Over jichtaanvallen in deze categorie bestaat reeds vrij wat literatuur.

b. Bij een ander deel der patiënten wordt deze waarde wél weer normaal, stijgt opnieuw als zij weer chloorthiazide gebruiken, daalt wederom na het staken. Jichtaanvallen zijn o.a. beschreven door OREN en BELLE (1958), ARONOFF en BARKUM (1961), in ons land door BURGER (1960); zelf heb ik ze ook gezien.

c. In enkele eigen gevallen was ook van te voren het urinezuurgehalte als normaal bekend en deden er zich aanvallen voor.

In categorie a zou men desnoods nog van latente jicht kunnen spreken (niet van chronische jicht, die in primaire vorm bijzonder zeldzaam is), al zijn er ook nooit jichtaanvallen geweest. In categorie b en c is bovendien het urinezuurgehalte in het bloed normaal, indien er geen chloorthiazide wordt gebruikt. Blijft er dan nog reden om van pre-existente jicht te spreken?

Kortom: men kan na toediening van chloorthiazide bij iedereen (vaak atypische) aanvallen arthritis urica verwachten. De jichtbehandeling is dan een dankbare taak.

2. Bij patiënt 10 geeft BEIJER bij de acute aanval probenecide. Dit geschiedde blijkens de grafiek $3\frac{1}{2}$ dag na de aanval, toen ook reeds de toediening van chloorthiazide een dag was gestaakt (was het toen nog nodig? Het urinezuurgehalte bewoog zich in dalende lijn en had reeds een vrijwel normale waarde bereikt). De tekst zou echter de mening kunnen doen rijzen dat probenecide bij een acute jichtaanval aangewezen, althans geoorloofd is. Hiertegen moet worden gewaarschuwd. Probenecide bewerkt een zich massaal in beweging zetten van urinezuur; een lange reeks van onderzoekers heeft ondervonden hoe het nieuwe jichtaanvallen kan ontketenen, niersteen(gruis)-aanvallen kan opwekken en, vooral bij reeds beschadigde nieren zelfs een blokkering daarvan en anurie kan veroorzaken. Tijdens de ontregeling van het urinezuurmetabolisme bij de acute aanval moet het dan ook niet worden gebruikt. Het mag wellicht zo zijn dat door chloorthiazide geen grote „pool” van urinezuur wordt

gevormd, maar de bloedspiegel blijft na het staken toch dagenlang verhoogd, de patiënt is tijdelijk jichtig en door een uricosuricum heeft men een grote aanvoer van urinezuur te verwachten.

Voor de acute aanval blijft colchicine hét middel, lastig soms door gastro-intestinale verschijnselen, maar onschadelijk en specifiek. Wil men een snellere werking, dan grijpe men naar fenylbutazon of Irgapyrine, mét bijwerkingen en onspecifiek. In de intervalbehandeling is probenecide zeer waardevol; het dient dan met kleine doses te worden ingeleid onder bijvoeging van colchicine. Men komt meestal met een gram per dag uit.

3. Betreffende patiënt 41 schrijft BEIJER: „De hoogste waarde van het urinezuur . . . bedroeg 8,9 mg/100 ml. Vermoedelijk heeft het tegelijkertijd gegeven probenecide de patiënt tegen jichtaanvallen beschermd”. Men zou hieruit kunnen opmaken dat probenecide bij een hoog urinezuurgehalte daartoe in staat is. Duidelijk dient gezegd te worden: probenecide verlaagt de urinezuurspiegel en is onwerkzaam tegen de acute aanval; colchicine bedwingt de aanval maar wijzigt de bloedspiegel niet.

Literatuur: ARONOFF, A. en H. BARKUM (1961) Hyperuricemia and acute gouty arthritis precipitated by thiazide derivatives. *Canad. med. Ass. J.* **84**, 1181. — BEIJER, T. (1962) Invloed van chloorthiazide op het urinezuurgehalte van bloed en urine. *Ned. T. Geneesk.* **106**, 2268. — BURGER, H. (1960) Een patiënt met decompensatio cordis en gewrichtsklachten. *Ned. T. Geneesk.* **104**, 2528. — OREN, B. G. en M. S. BELLE (1958) Chlorothiazide (Diuril) as a hyperuricacidemic agent. *J. Amer. med. Ass.* **168**, 2128.

Amsterdam, 24 november 1962 W. H. D. DE HAAS

Ad 1. Terecht merkt collega DE HAAS op, dat soms patiënten tijdens behandeling met chloorthiazide jichtaanvallen krijgen, zonder dat zij vroeger een dergelijke aanval hebben doorgemaakt; er moet echter bij vermeld worden dat dit zeldzaam is, en dat hetgeen collega DE HAAS stelt „dat men na toediening van chloorthiazide bij iedereen aanvallen van arthritis urica kan verwachten” wellicht te scherp is.

Bij de patiënt die OREN en BELLE (1958) hebben beschreven, bleek achteraf dat de patiënt vroeger een jichtaanval had gehad. Ook bij mijn beschreven patiënt (nr. 10) bleek pas na herhaald vragen dat hij vroeger reeds een dergelijke aanval had doorgemaakt.

Ad 2 en 3. Ook ik ben van mening dat colchicine het aangewezen middel is ter bestrijding van de acute jichtaanval en dat dit middel geen invloed heeft op de urinezuurspiegel van het serum. Het probenecide bij patiënt nr. 10 is dan ook niet gegeven om de acute aanval te bestrijden, maar om de invloed van dit middel op een door chloorthiazide verhoogd urinegehalte in het serum na te gaan. Helaas moest deze proef door hier niet ter zake doende redenen eerder worden afgebroken dan het plan was, waardoor wellicht ten onrechte de indruk werd gewekt, dat er werd getracht de aanval van arthritis urica met probenecide te bestrijden.

Literatuur: OREN, B. G. en M. S. BELLE (1958) Chlorothiazide (Diuril) as a hyperuricacidemic agent. *J. Amer. med. Ass.* **168**, 2128.

Amsterdam, 28 december 1962

T. BEIJER

AANHOUDEND VERHOOGDE BASALE TEMPERA- TUUR NA GEBRUIK VAN LYNDIOL

Het antwoord van collega DUPUIS op mijn ingezonden stuk (1962) heeft geen oplossing gegeven. De (on-)juistheid van

mijn hypothese — een vervroegde ovulatie op 15 juli door angst van de patiënte voor het onbekende van een betrekkelijk nieuwe methode met vérstreckende gevolgen — had in het onderhavige geval m.i. aangetoond kunnen worden door te letten op de ovulatieverschijnselen en de urine te laten onderzoeken op pregnandiol en F.S.H. Met mijn hypothese kunnen alle afwijkende verschijnselen verklaard worden en ook is deze hypothese niet zo heel onwaarschijnlijk, daar de ervaring heeft geleerd, dat de meeste klachten en afwijkingen zich voordoen bij de eerste cyclus. Collega DUPUIS heeft zelf met opzet niet naar een verklaring gezocht voor het abnormale verloop. Ik wil in het midden laten of dit standpunt medisch juist is geweest. Echter is het van groot praktisch belang, de oorzaak te weten van de verhoogde basale temperatuur op 15 juli en daarna, reden waarom ik op deze belangrijke kwestie terugkom.

Bij de orale anticonceptie geldt voor alle cycli van 3 tot 8 weken:

1. Het onderdrukken van de ovulatie door toediening van progestagene en oestrogene stoffen vóór de ovulatie, die plaats vindt tussen de 16e en 12e dag voor de te verwachten menstruatie.

2. Het innemen van één tablet 's avonds van de 5e t.m. 24e dag post menstruationem. Wil de orale anticonceptie succes hebben en zo normaal mogelijk verlopen dan is het dus noodzakelijk dat tijdig vóór de ovulatie met de kuur wordt begonnen. Bij de cycli van 26-30 dagen is dit het geval. Bij een cyclus van 21 dagen vindt de ovulatie plaats tussen de 5e en 9e dag na de menstruatie. Bij de korte cycli is de kans groot, dat de ovulatie niet of onvoldoende wordt onderdrukt met als gevolgen mislukkingen en (of) abnormaal verloop. Persoonlijk heb ik geen ervaring met deze korte cycli, maar het lijkt mij van groot belang, aandacht hieraan te schenken. Gaarne zal ik over eventuele ervaringen met deze korte cycli van andere collegae vernemen.

Mijn conclusie omtrent de betrouwbaarheid en de schadelijke werking van de anticonceptionele tabletten bij gezonde, evenwichtige vrouwen met een normale cyclus is gebaseerd op de uitgebreide statistieken van PINCUS, de I.P.P.F. (International Planned Parenthood Federation), MEARS, ECKSTEIN, SWAAB enz. en op mijn eigen ervaring. Evenals bij alle andere medicamenten zal er waarschijnlijk nooit een hormonpreparaat gevonden worden, dat door alle vrouwen even goed wordt verdragen.

Gezien de grote praktische betekenis zie ik nog met belangstelling de verklaring van de verhoogde basale temperatuur op 15 juli door collega DUPUIS tegemoet.

Literatuur: DUPUIS, P. J. F. (1962) *Ned. T. Geneesk.* **106**, 2240 en 2512. — ECKSTEIN c.s. (1961) *Brit. med. J.* **II**, 1172. — MEARS, E. (1962) *Family planning*, jan. bl. 4; april bl. 6. — PINCUS, G. c.s. (1961) *Modern trends in endocrin.*, hfdst. 14. Butterworth's, Londen; (1958) *Amer. J. Obstet. Gynec.* **75**, 1333; (1962) **79**, 758. — *Proceedings 6th Int. Conf. Planned Parenthood* (1959) I.P.P.F. Eccleston Sq. 69, Londen. — SWAAB, L. I. (1962) *Orale anticonceptie*. Bigot en van Rossum, N.V., Blaricum. — VOORN, J. M. VAN (1962) *Ned. T. Geneesk.* **106**, 2512.

Groningen, 8 december 1962

J. M. VAN VOORN

ACCIDENTELE VACCINIA

De collegae BOTTER en DE FOCKERT (1962) behandelden een patiënt met accidentele vaccinia intraveneus met gammaglobuline. Deze mededeling dwingt mij voor de derde maal (zie MINKENHOF 1959; MINKENHOF e.a. 1961) in dit *Tijdschrift* erop te wijzen, dat men door deze handeling de uit-