

myomen aanwezig zijn en dat de seksuele partner normaal semen produceert. Samenleving moet regelmatig plaatsvinden, speciaal rondom het ovulatietijdstip en de onvruchtbaarheid moet ten minste 2 jaar bestaan. Zo heeft een 20-jarige vrouw na één jaar infertiliteit een kans van 76% om het volgende jaar zwanger te worden. Bij een 30-jarige vrouw is dit percentage 57 en bij iemand van 40 jaar is dit gedaald tot 40. Dit leeftijdseffect heeft te maken met een afnemende coitusfrequentie, anovulatoire cycli en niet volwaardige oöcyten. Het operatief opheffen van een retroflexie is obsoleet. Behandeling met bromocriptine bij een normaal prolactinegehalte lijkt zinloos. Ook het geven van clomifeen bij een ovulatoire cyclus of antibiotica bij cervicale fluor heeft volgens de auteurs weinig zin. Het is zeker dat clomifeen het gehalte aan oestrogenen verhoogt, maar ook dat het een nadelige invloed heeft op de doorgankelijkheid van het cervixslijm. Het 'luteinized unruptured follicle' (LUF)-syndroom, een te korte luteale fase, antilichamen tegen spermatozoa, auto-antilichamen tegen de cellen van de zona pellucida van de oöcyten, occulte spontane abortussen en zeker immunologische factoren spelen een rol bij echtparen met een onbegrepen infertiliteit, maar behandeling van deze stoornissen is dikwijls niet doeltreffend. Er gaan steeds meer stemmen op om echtparen met een onbegrepen onvruchtbaarheid voor in vitro-fertilisatie in aanmerking te laten komen.

De auteurs menen dat zolang het percentage zwangerschappen door een afwachtende houding aan te nemen groter is dan het succespercentage van in vitro-fertilisatie (in Melbourne worden op het ogenblik de beste resultaten bereikt: 20% per cyclus) deze ingrijpende procedure achterwege moet blijven, tenzij de infertiliteit zeer lang bestaat.

LITERATUUR

- ¹ Pepperell RJ, McBain JC. Unexplained infertility: a review: Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 569-80.

P. G. HART

Huid- en geslachtsziekten

Acne, isotretinoïne en zwangerschap

In 1979 en ook later werden veelbelovende resultaten beschreven bij de behandeling van ernstige acne conglobata met isotretinoïne, een stereo-isomeer van het natuurlijke in het lichaam voorkomende vitamine A-zuur (tretinoïne).^{1,2} Met isotretinoïne dat per os wordt toegediend, is het mogelijk geworden de overmatige sebumproductie terug te dringen tot een fysiologisch niveau. Enkele ernstige bijwerkingen beperken echter het indicatiegebied, zodat de toepassing bij de in dezen ervaren specialist thuishoort. De belangrijkste bijwerking is het teratogene effect. Lammer et al. gingen na hoe de zwangerschappen verliepen tijdens gebruik van isotretinoïne.³ Ze bestu-

derden gegevens afkomstig van aanmeldingen bij de producent Hoffmann-La Roche, de 'Food and Drug Administration' of de 'Centers of Disease Control' in de V.S. gedurende september 1982-juli 1984 en enkele gevallen die in de literatuur waren beschreven. Men sprak van risico als isotretinoïne in de periode van 5 dagen voorafgaand tot 70 dagen na de geschatte datum van de conceptie was gebruikt. Van 154 dergelijke zwangerschappen eindigden 95 in abortus provocatus. Er waren 26 kinderen zonder aantoonbare afwijkingen, 12 spontane abortus en 21 kinderen met ernstige aangeboren afwijkingen. Van de 36 prospectief gevolgde vrouwen kregen 8 spontane abortus, 23 een normaal kind en 5 een kind met een embryopathie. Blootstelling aan isotretinoïne tijdens de zwangerschap ging samen met een zeer hoog (25-voudig verhoogd) relatief risico voor een aantal ernstige aangeboren afwijkingen. Isotretinoïne zou geen effect hebben op toekomstige zwangerschappen.

Een tweede niet onbelangrijke bijwerking van isotretinoïne is een stijging van glyceriden- en cholesterolgehalten van het bloed, terwijl het HDL-gehalte daalt;^{4,5} dit proces is reversibel. Eventuele risico's voor hart- en vaatziekten worden gering geacht, omdat de behandeling tijdelijk of intermitterend is.⁶ Tenslotte kan isotretinoïne hyperostosis van het skelet teweegbrengen. In 1983 werden vier patiënten beschreven bij wie dit verband aannemelijk werd gemaakt.⁷ (Dit is ook bekend van andere vitamine A-zuur-derivaten.⁸)

Ondanks de ernstige bijwerkingen die soms bij oraal gebruik kunnen voorkomen, is isotretinoïne het middel van keuze bij de behandeling van ernstige, therapieresistente gevallen van acne.

LITERATUUR

- ¹ Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. N Engl J Med 1979; 300: 329-33.
² Schroeff JG van der, Meeren HLM van der, Stijnen T, Dries HAC van den, Duren JA van, Voorst Vader PC van. De behandeling van acne conglobata met 13-cis vitamine A-zuur (isotretinoïne). Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 1857-62.
³ Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med 1985; 313: 837-41.
⁴ Zech LA, Gross EG, Peck GL, Brewer HB. Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin: a prospective study. Arch Dermatol 1983; 119: 987-93.
⁵ Bershad S, Rubinstein A, Paterniti Jr JR, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. N Engl J Med 1985; 313: 981-5.
⁶ Pochi PE. Isotretinoin for acne, the experience broadens. N Engl J Med 1985; 313: 1013-4.
⁷ Pittsley RA, Yoder FW. Retinoid hyperostosis: skeletal toxicity associated with long-term administration of 13-cis-retinoic acid for refractory ichthyosis. N Engl J Med 1983; 308: 1012-4.
⁸ Sillevs Smitt JH, Mari F de. A serious side-effect of etretinate (Tigason). Clin Exp Dermatol 1984; 9: 554-6.

J. J. E. VAN EVERDINGEN

Ingezonden

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

Niet-invasieve diagnostiek van perifere arteriële aandoeningen; het vaatlaboratorium

Gaarne wil ik reageren op het 'Onderzoek van de extracraniale cerebrale arteriën' in het artikel van collega Buth (1985; 2343-9).

1. Collega Buth schrijft dat 'het niet-invasieve onderzoek

thans op grote schaal geaccepteerd' is; maar het is goed te bedenken dat dit nog niet wil zeggen dat dit onderzoek bewezen is nuttig te zijn met betrekking tot de behandeling van patiënten met ischemische cerebrale stoornissen.

2. De zin 'het opsporen van deze afwijkingen moet dan ook van groot belang worden geacht', suggereert dat een carotisafwijking geopereerd dient te worden. Het nut van desobstructie

van de A. carotis interna is tot op heden echter geenszins voldoende aangetoond.¹ Het wachten is op de uitkomsten van de 'European carotid surgery trial'. Derhalve lijkt het vooralsnog aangewezen terughoudend te zijn met carotisoperaties, tenzij deze verricht worden in het kader van het genoemde onderzoek.

3. Collega Buth citeert Breslau en zegt dat met de duplex-methode stenosen met een diameterreductie vanaf 5% betrouwbaar kunnen worden aangetoond.² Dit kan men echter niet concluderen met betrekking tot stenosen met een diameterreductie van 5-15%: van de 37 angiografisch aangetoonde carotisstenosen in deze categorie werden er slechts 17 als zodanig met de duplex-methode vastgesteld. Ook anderen vonden een onvoldoende betrouwbaarheid van deze methode ten aanzien van het vaststellen van stenosen van lage graad, afgezien nog van het onderscheid tussen normaal en geringe afwijkingen.^{3,4}

4. Een causaal verband tussen 'niet-focale - veelal vage - symptomen' en het hebben van een niet-invasief opgespoorde carotisstenose, is naar mijn weten nooit aangetoond. Waarom dan angiografie doen? Bij patiënten met vage klachten brengt het niet-invasieve onderzoek de arts blijkbaar op een dwaalspoor. Het kan beter achterwege gelaten worden.

5. Het nut van carotisendarteriëctomie bij patiënten met een niet-invasief opgespoorde carotisstenose is nooit aangetoond. Het is mogelijk dat mensen met een in de tijd toenemende stenose een gering toegenomen kans op een ischemisch gebeuren hebben, maar het is zeer onaannemelijk dat operatie de prognose verbetert. Er is derhalve geen plaats voor profylactische carotisendarteriëctomie bij personen zonder klachten.^{5,7} Er is daarom geen indicatie om met het Doppler-apparaat mogelijke carotisafwijkingen te gaan opsporen bij mensen zonder klachten.

De huidige technische stand van zaken en het feit dat de waarde van eventuele carotischirurgie onvoldoende duidelijk is, nopen mijns inziens tot terughoudendheid ten aanzien van het klinische gebruik van niet-invasief onderzoek.

LITERATUUR

- 1 Warlow Ch. Carotid endarterectomy: does it work? *Stroke* 1984; 15: 1068-76.
- 2 Breslau PJ. Ultrasonic duplex scanning in the evaluation of carotid artery disease. Maastricht, 1982. Proefschrift.
- 3 Hennerici H. Limitations and advantages of carotid artery duplex-system analysis. Diagnostic Ultrasound in Neurology, Neurosurgery and Neuropediatrics. Satellite Symposium of the XIIIth World Congress of Neurology. Abstract C16. Aken, West-Duitsland, 1985.
- 4 Krämer G, Kuhn FP. Duplex sonography of the cervical carotid arteries: results of 224 angiographically controlled patients. Diagnostic Ultrasound in Neurology, Neurosurgery and Neuropediatrics. Satellite Symposium of the XIIIth World Congress of Neurology. Abstract C19. Aken, West-Duitsland, 1985.
- 5 Hennerici M, Rautenberg W, Mohr S. Stroke risk from symptomless extracranial arterial disease. *Lancet* 1982; ii: 1180-3.
- 6 Chambers BR, Norris JW. The case against surgery for asymptomatic stenosis. *Stroke* 1984; 15: 964-7.
- 7 Colgan MP, Kingston W, Shanik DG. Asymptomatic carotid stenosis: is prophylactic endarterectomy justifiable? *Br J Surg* 1985; 72: 313-4.

J. LODDER

Maastricht, januari 1986

Wij danken collega Lodder voor zijn kritische reactie, aangezien dit een gelegenheid biedt een aantal punten nader te belichten. Onzes inziens is ruimschoots bewezen dat met behulp van het niet-invasieve vaatlaboratoriumonderzoek van de halsslagaders een aantal patiëntencategorieën met een verhoogde kans op cerebrale uitvalverschijnselen betrouwbaar kan worden geïdentificeerd. Stenosen van hoge graad, progressie van stenotische afwijkingen, bepaalde samenstelling van de atherosclerotische plaques en het aangetast zijn van verscheidene halsvaten

zijn alle aangetoond vaker samen te gaan met het ontstaan van verschijnselen van cerebrale ischemie, waarbij de kans op uitvalverschijnselen 8 tot 30% per jaar bleek te bedragen.¹⁻⁵ Wij menen dat deze cijfers voor zich spreken waar het de mogelijkheden betreft patiënten met verhoogde kans op een ongunstig natuurlijk beloop, door middel van vaatlaboratoriumonderzoek te onderscheiden. Of en wanneer carotisendarteriëctomie in de categorie zonder symptomen dient te worden toegepast, is het onderwerp van enkele in gang zijnde onderzoeken in de Verenigde Staten.

Collega Lodder beveelt 'vooralnog terughoudendheid' aan ten aanzien van het verrichten van een carotisendarteriëctomie op indicatie van transient ischaemic attacks (TIA's). Zowel de 'Extracranial arterial occlusion joint study' als de 'Mayo Clinic' vermeldt een daling van 66% in cerebrovasculaire accidenten (CVA's) na ongecompliceerde carotisendarteriëctomie.^{6,7} De belangrijkste consequentie van het nieuwe, naar huidige maatstaven statistisch verantwoorde, Europese onderzoek lijkt ons dan ook dat dit wellicht de standaard zal kunnen aangeven voor een maximaal toelaatbaar complicatiepercentage van de chirurgische behandeling. In de tussenliggende periode lijkt het ons wenselijk patiënten met symptomen chirurgisch te behandelen onder de voorwaarden als samengevat door Barnett et al.⁸ De mogelijkheid van toetsing van de chirurgische resultaten door niet bij de behandeling betrokken collega's vormt een wezenlijk onderdeel van deze voorwaarden.

Bij niet-focale symptomen wordt bij 20% van de met de duplex-methode onderzochte patiënten een hemodynamisch belangrijke stenose gevonden, terwijl na de carotisendarteriëctomie de symptomen in deze categorie in 73% van de gevallen volledig verdwijnen.^{9,10}

Ten aanzien van de opmerking over de betrouwbaarheid van de diagnose van minimale stenosen verbaast het ons dat collega Lodder uitkomsten citeert die verkregen werden met een 'medium focus scanhead'. In het desbetreffende proefschrift wordt duidelijk geconcludeerd dat voor het vaststellen van minimaal aangetaste carotiden (5-15% diameterreductie) een 'short focus scanhead' betere resultaten biedt; slechts 1 van de 13 patiënten werd foutief als normaal geclassificeerd.¹¹ Overigens zijn de mogelijkheden van de duplex-apparatuur ook wat dit facet betreft sedert 1982 aanmerkelijk toegenomen.¹²

LITERATUUR

- 1 Moore DJ, Sheehan MP, Kolm P, Russell JB, Summer DS. Are strokes predictable with noninvasive methods: a five year follow-up of 303 unoperated patients. *J Vasc Surg* 1985; 2: 654-60.
- 2 Roederer GO, Langlois YE, Jager KA, et al. The natural history of carotid arterial disease in asymptomatic patients with cervical bruits. *Stroke* 1984; 15: 605-13.
- 3 Johnson JM, Kennelly MM, Decesare D, Morgan S, Sparrow A. Natural history of asymptomatic carotid plaque. *Arch Surg* 1985; 120: 1010-2.
- 4 Hennerici M, Rautenberg W, Mohr S. Stroke risk from symptomless extracranial arterial disease. *Lancet* 1982; ii: 1180-3.
- 5 Moore DJ, Miles RD, Gooley NA, Summer DS. Noninvasive assessment of stroke risk in asymptomatic and nonhemispheric patients with suspected carotid disease. *Ann Surg* 1985; 202: 491-504.
- 6 Fields WS, Maslenikov V, Meyer JS, Hass WK, Remington RD, MacDonald M. Joint study of extracranial arterial occlusion - V. Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions. *JAMA* 1970; 211: 1993-2003.
- 7 Whisnant JP, Sandok BA, Sundt TM. Endarterectomy for transient cerebral ischemia: long term survival and stroke probability. *Stroke* 1982; 13: 113.
- 8 Barnett HJM, Plum F, Walton JN. Carotid endarterectomy; an expression of concern (Editorial). *Stroke* 1984; 15: 941-3.
- 9 Breslau PJ, Knox RA, Greep JM, Strandness DE. The influence of ultrasonic Duplex scanning on the management of carotid artery disease. *Br J Surg* 1983; 79: 264-6.

- ¹⁰ Ouriel K, May AG, Ricotta JJ, DeWeese JA, Greene RM. Carotid endarterectomy for nonhemispheric symptoms: predictors of success. *J Vasc Surg* 1984; 1: 339-45.
- ¹¹ Breslau PJ. Ultrasonic Duplex scanning in the evaluation of carotid artery disease. Maastricht, 1982. Proefschrift.
- ¹² Hennerici M, Freund HJ. Efficacy of CW-Doppler and Duplex system examinations for the evaluation of extracranial carotid disease. *J Clin Ultrasound* 1984; 12: 155-61.

J. BUTH

Eindhoven, februari 1986

Keratitis dendritica in een huisartsenpraktijk

Naar aanleiding van de discussie 'Keratitis dendritica in een huisartsenpraktijk' tussen de collegae Baggen en Hendrikse (1986; 131-2) wil ik gaarne een opmerking maken. Het verbaast mij dat geen van beide collegae ook maar het geringste inzicht toont, dat de op grond van morfologische argumenten gestelde diagnose 'herpes simplex virus-infectie', bevestigd kan worden door virusisotatie. De therapie behoeft daarbij geen minuut later te beginnen; de behandelende arts heeft een controle of hij deze therapie terecht heeft ingesteld. Herpes simplex-virus is niet het enige virus dat de conjunctivae en (of) cornea kan aantasten. Nederland beschikt over verschillende zeer goede laboratoria voor virusdiagnostiek. Verzending per post van het materiaal, in daartoe te verstrekken transportmedium, beïnvloedt de isolatie niet ongunstig.

In verband met de prognose van deze toch nog altijd ernstige aandoening lijkt mij de zekerheid die verkregen kan worden de kosten meer dan waard.

G. J. P. SCHAAP,
medisch microbioloog

Rotterdam, januari 1986

Ja, inderdaad. Ik dank u voor de suggestie.

J. L. BAGGEN

Brunssum, februari 1986

Ik ben het volledig eens met collega Schaap dat identificatie van het oorzakelijke micro-organisme bij iedere infectie te prefereren is. De praktijk leert echter dat dit in de oogheelkunde vaak op moeilijkheden stuit. Bovendien is dit bij herpes simplex-ooginfecties vrijwel nooit nodig, daar de klinische bevindingen voor zichzelf spreken. Voor het afnemen van materiaal bij mogelijke herpes simplex-infectie zal er additionele corneabeschadiging veroorzaakt moeten worden, hetgeen uiteraard niet gewenst is. Een simpele afschraping van de conjunctiva is niet voldoende. In het geval van een abrasio corneae wordt er wel voldoende materiaal afgenomen. Dan is echter de diagnose op klinische gronden reeds gesteld en dient virusisotatie uitsluitend ter bevestiging hiervan.

Bij andere virale ooginfecties waarbij de diagnose klinisch niet zo zeker te stellen is, kan virusisotatie zeker van nut zijn en is dit natuurlijk verre te prefereren boven het ongericht voorschrijven van aciclovir. Ook bij diagnostische problemen van primaire herpes simplex-infecties, bijvoorbeeld bij kinderen, is uitgebreide diagnostiek zoals virusisotatie, cytologie en serologie uiteraard wel van belang.

Deskundige beoordeling van de corneasensibiliteit (die vrijwel altijd in meerdere of mindere mate verlaagd is), fluorescentiepatroon, eventuele vesiculaire erupties en niet te vergeten anamnese blijven de belangrijkste criteria voor de diagnose en voor het instellen van de therapie.

F. HENDRIKSE

Nijmegen, februari 1986

Enkele kanttekeningen bij de perispinale toediening van farmaca

Gràag zouden wij willen reageren op het commentaar van de collegae Roos et al. (1986; 59-61). Wij zijn het geheel eens met de auteurs dat op theoretische basis diverse eisen kunnen worden gesteld aan de perispinale toediening van geneesmiddelen. Het gaat hierbij vooral om de afwezigheid van hulpstoffen en conserveermiddelen en een optimale pH van 5-8.¹ Voor de praktijk is dit niet altijd haalbaar in verband met stabiliteit van de farmaca. Toch worden oplossingen met een afwijkende pH veelvuldig toegepast.

1. De epidurale toediening van commercieel verkrijgbare of zelfbereide lokale anaesthetica zonder of met adrenaline.

	<i>pH zonder adrenaline</i>	<i>pH met adrenaline</i>
Xylocaine	6,7 - 7,0	3,5 - 4,2*
Citanest	6,6 - 6,9	3,5 - 4,2*
Marcaine	5,0 - 6,0	3,0 - 5,0*
Scandicaine	5,0 - 6,0	3,3 - 4,3
Lidocaine FNA	6,5 - 6,8	3,4 - 3,8
Lidocaine USP	5,0 - 7,0	3,3 - 5,5
Lidocaine BP	-	3,0 - 4,5

*Astra Pharmaceutica BV Rijswijk.

Lokale anaesthetica met adrenaline bevattende oplossingen oxyderen en derhalve wordt aan deze oplossingen natriumpyrosulfiet (0,1%) als anti-oxydans toegevoegd. Terwille van de stabiliteit van het adrenaline hebben deze oplossingen een relatief lage pH (gemiddeld 3,5-4,0). Het inspuiten van dit mengsel in de epidurale ruimte wordt door de patiënt als zeer pijnlijk ervaren. Het is om deze reden dat wij in navolging van Bromage de adrenaline kort voor gebruik aan een oplossing van lokale anaesthetica toevoegen.²

2. Epiduraal toe te dienen opiaten worden dikwijls gemengd met glucose-oplossingen van 5%, die in de praktijk ook een pH hebben van minder dan 4,5.³

Gaarne zouden wij van de auteurs vernemen of wij uit hun kanttekeningen mogen concluderen dat het perispinaal toedienen van deze oplossingen niet langer geïndiceerd is. Daarnaast zijn wij van mening dat het vermelden van uitsluitend een zuurgraad zonder inzicht in de buffercapaciteit van de oplossing een enigszins vertekend beeld geeft.

LITERATUUR

- ¹ Meer YG van der, Loenen AC van. Epidurale toediening van geneesmiddelen: een overzicht. *Pharm Weekbl* 1982; 117: 1209-21.
- ² Bromage PR. Epidural analgesia. Philadelphia: Saunders, 1978: 285.
- ³ Pinckaers JWM, Nijhuis GMM, Dirksen R. Epidural and spinal nicomorphine: the incidence of side effects. In: Cools AR, Nijhuis GMM, eds. Analgesia by peridural and spinal opiates. Oss: Nourypharma, 1980: 129-39.

J. J. DE LANGE

A. C. VAN LOENEN

Amsterdam, januari 1986

Wij danken de collegae De Lange en Van Loenen voor hun reactie en interessante vragen.

1. Wij zijn van mening dat het perispinaal toedienen van lokale anaesthetica met epinefrine (adrenaline) niet langer geïndiceerd is. Behalve de in het artikel reeds genoemde hemodynamische veranderingen zijn de volgende punten eveneens van belang: