

Hartdood en orale antidiabetica; oordeel versus veroordeling

In het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* van 27 september 1975 geeft collega TOUBER een uiteenzetting van de voorgeschiedenis van de sinds 1970 bestaande controversie rond het gebruik van orale antidiabetica voor de behandeling van op rijpere leeftijd ontstane („maturity-onset”) diabetes. De controversie ontstond naar aanleiding van de resultaten van een omvangrijk prospectief onderzoek in de Verenigde Staten, dat werd uitgevoerd in het kader van het University Group Diabetes Program (UGDP). Voor de betreffende literatuur kan naar het artikel van TOUBER (1975) worden verwezen.

Vooraf naar aanleiding van een recent gepubliceerde biometrische evaluatie van het UGDP-onderzoek en een „editorial” in de *Journal of the American Medical Association* komt TOUBER tot de slotsom, dat het laatste oordeel over orale antidiabetische stoffen thans definitief geveld moet worden. Zijn oordeel luidt: „Een middel waarvan een gunstig effect niet is aangetoond en waaraan met redelijk grote zekerheid een nadelige werking moet worden toegeschreven, is geen geneesmiddel. Het is daarom onjuist en onverantwoord de orale antidiabetica nog langer als „geneesmiddel” aan te duiden, aan te prijzen of voor te schrijven.”

Deze in de slotzin geformuleerde conclusie moet in dit stadium op zijn minst voorbarig genoemd worden en is in ieder geval aanvechtbaar tegen het licht van de door TOUBER aangehaalde literatuur en citaten. Ik wil pogen duidelijk te maken waarom.

Laat ik voorop stellen dat de via het belangrijke UGDP-onderzoek verkregen *feitelijke waarnemingen* slechts als waar geaccepteerd kunnen worden. Het heeft geen enkele zin hierop af te dingen. Ter discussie staan dan alleen de conclusies die aan deze feitelijke waarnemingen verbonden mogen worden.

Zoals bij ieder onderzoek het geval is, lagen de vragen waarop het UGDP-onderzoek een antwoord kon geven bij voorbaat besloten in de opzet („experimental design”) waartoe bij de aanvang in 1960 werd besloten. Deze opzet was verantwoord en zinnig tegen het licht van de oorspronkelijke vraagstelling: „... whether or not control of blood glucose helps to prevent or to delay vascular disease in diabetics who not require insulin for the prevention of acute ketoacidosis.” Achteraf gezien moet echter worden vastgesteld dat deze opzet niet zodanig was, dat ook nieuwe, door de resultaten van het onderzoek opgeworpen vragen beantwoord konden worden. Dit probleem kan zich bij ieder wetenschappelijk onderzoek voordoen en dus ook bij zeer groots opgezette en zeer kostbare onderzoekprojecten. In een dergelijk geval is aanvullend onderzoek noodzakelijk, waarbij in het midden kan blijven of dat in dit geval wegens de uitzonderlijke hoge kosten haalbaar is of niet.

Het UGDP-onderzoek heeft overtuigend aangetoond dat er ten aanzien van tolbutamide en wellicht nog sterker ten aanzien van fenformine een reëel en belangrijk probleem bestaat. De destijds gekozen opzet laat echter niet toe in dit stadium uit de verkregen gegevens definitieve conclusies te trekken ten aanzien van het nut en de gevaren van orale

antidiabetica in het algemeen, *wanneer deze zorgvuldig en op de weloverwogen indicatie* worden toegepast. Een en ander wordt duidelijk wanneer men de essenties en de beperkingen van de opzet van de UGDP-studie zakelijk onder ogen ziet.

Men heeft voor dit onderzoek een zo homogeen mogelijke populatie van patiënten met onbehandelde diabetes van het „maturity-onset” type geselecteerd, die vervolgens aselekt werden ingedeeld in op verschillende manieren te behandelen groepen. Ten einde het effect van langdurige behandeling met respectievelijk tolbutamide, fenformine en insuline te kunnen beoordelen, werd op dezelfde aselecte manier ook een controle-groep gevormd, die jarenlang slechts met een schijn-geneesmiddel (placebo) werd behandeld. *Alle groepen*, en dus ook deze controle-groep, kregen daarnaast de dieetvoorschriften die gangbaar en noodzakelijk zijn voor iedere diabetespatiënt.

Deze opzet hield in dat *alle* in het UGDP-onderzoek te betrekken patiënten voorgeselecteerd werden op een zodanig lichte graad van diabetes, dat zij in principe allen geschikt waren om op aselecte manier (bij toeval) in de alleen met dieet en placebo te behandelen controle-groep terecht te komen. *Dit betekent echter tevens dat geen van de in het onderzoek betrokken patiënten in werkelijkheid medicamenteuze behandeling nodig had.* In alle gevallen kon ten tijde van de indeling in groepen volstaan worden met dieet alléén, zodat *achteraf gezien* voor additionele medicamenteuze behandeling in feite iedere dwingende medische indicatie ontbrak.

De in het UGDP-onderzoek bij de met tolbutamide en met fenformine behandelde groepen waargenomen oversterfte aan cardiovasculaire aandoeningen rechtvaardigt in dit stadium maar één werkelijke harde conclusie: *Bij patiënten bij wie met dieet alléén kan worden volstaan, is behandeling met tolbutamide resp. fenformine niet alleen overbodig, maar wegens de daaraan verbonden risico's zelfs gecontraïndiceerd.* Deze conclusie dient m.i. op dit ogenblik door iedere medicus zonder meer ter harte te worden genomen. Nimmer werd bovendien op meer indringende manier aangetoond, dat het dieet nog altijd de primaire en belangrijke pijler van de behandeling is.

Uit het voorgaande volgt bovendien, dat de vraag of tolbutamide en de overige orale antidiabetica nog als aanvaardbare geneesmiddelen beschouwd mogen worden, op dit ogenblik nog geheel open ligt. Deze vraag kan slechts beantwoord worden door een geheel anders opgezet prospectief onderzoek. De patiënten-populatie zal dan namelijk geselecteerd dienen te worden op het criterium dat met dieet alléén niet volstaan kan worden, *d.w.z. op de noodzaak van additionele medicamenteuze behandeling.*

Uit een aldus geselecteerde populatie dienen op aselecte manier verschillende groepen te worden gevormd, die behalve dieet ieder een verschillende medicamenteuze behandeling ontvangen, te weten insuline, of oraal werkzaam middel A, of oraal werkzaam middel B enz.. Wanneer uit een aldus opgezet onderzoek zou blijken dat tijdens behandeling met tolbutamide oversterfte optreedt ten opzichte van de met insuline behandelde groep (in dit geval de controle-groep), is het laatste oordeel over tolbutamide inderdaad geveld. Maar dan alleen over tolbutamide en niet over andere niet-onderzochte oraal werkzame antidiabetica. Die zouden daardoor hoogstens suspect worden.

Aangezien de ervaring en het UGDP-onderzoek hebben geleerd dat het merendeel van de „maturity-onset” diabetes met dieet alléén behandeld kan worden, dient het laatste oordeel van TOUBER te worden opgevat als een veroordeling van helaas voorkomend ongeïndiceerd gebruik (lees misbruik) van orale antidiabetica. Iedere rationeel denkende en handelende medicus zal het hiermee eens kunnen zijn. In deze zin opgevat, komt het standpunt van TOUBER bovendien overeen met de gedragslijn die door de belangrijke centra voor diabetesbehandeling in ons land al jaren wordt gevolgd en gepropageerd.

Het UGDP-onderzoek werpt uiteraard de vraag op, in hoeverre de orale antidiabetica in de plaats kunnen treden van insuline bij de behandeling van patiënten, die met dieet alléén niet te handhaven zijn. Het onderzoek verschaft echter geenszins de harde, met bewijs gestaafde argumenten om op dit ogenblik ook de *geïndiceerde, d.w.z. insuline-vervangende behandeling* met deze middelen te staken of niet meer in te stellen. Het enige overblijvende alternatief is dan immers alleen nog de dagelijkse injectie van insuline. Men leze in dit verband ook de kritische beoordeling van de situatie in een „editorial” in de *Lancet* (1975) waaruit ik citeer: „Nor can the use of any oral hypoglycaemic in elderly, symptomatic diabetics with more severe hyperglycaemia be promoted or discouraged on the basis of the UGDP study. For such patients, no evidence exists at present to discourage use of a sulfonylurea or biguanide when dietary treatment has failed.”

De oraal werkzame antidiabetica zijn pharmaca met een zowel in het dierexperiment als bij de mens bewezen bloedsuiker-verlagende werking. Zij werden en worden op grond van deze werking als geneesmiddel toegepast. Ter discussie staat of deze geneesmiddelen bij correct en rationeel gebruik gelijkwaardig zijn met dagelijkse insuline-injecties, waarbij het gaat om de vraag met welk middel de patiënt op lange termijn het meest gebaat is.

Tegen dit licht mag de bewijslast niet eenzijdig worden toegeschreven aan degenen, die wegens het nog ontbreken van het antwoord op de bovenstaande vraag hun patiënten vooralsnog de belastende dagelijkse insuline-injecties willen besparen. Zo er al van een bewijslast sprake kan zijn, berust deze bij allen die rechtstreeks of indirect verantwoordelijkheid dragen voor de zorg en het welzijn van onze diabetespatiënten, de verantwoordelijke overheid inbegrepen.

Literatuur: Editorial (1975) *Lancet* II, 489. — TOUBER, J. L. (1975) Hartdood en orale antidiabetica; het laatste oordeel. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1506.

Groningen, oktober 1975

P. R. BOUMAN

Hartdood en orale antidiabetica; het laatste oordeel?

Het commentaar van TOUBER (1975) geeft een samenvatting in kort bestek van het 25 pagina's omvattende rapport van het Committee for the assessment of biometric aspects of controlled trials of hypoglycemic agents, dat op 10 februari jl. in de *J. Amer. med. Ass.* verscheen en van het editorial van CHALMERS (1975), die in 1971 Associate Director was van het National Institute of Health en de Biometric Society verzocht een onderzoek in te stellen naar de betrouwbaarheid van de conclusies van de UGDP (University Group Diabetes

Program)-studie. De commissie bestond geheel uit statistici met ervaring in de verwerking van medische gegevens; slechts één „consultant diabetologist” (H. T. RICKETTS) maakte deel uit van de groep. In aanmerking genomen de heftige onenigheid onder diabetologen na publikatie van de gegevens inzake tolbutamide en fenformine was dit een voordeel. Objectieve beoordeling van de gegevens door klinisch werkzame deskundigen was al lang niet meer mogelijk wegens hun verdeeldheid in twee elkaar heftig bestrijdende kampen.

Het rapport van de commissie is moeilijk leesbaar voor niet-deskundigen op medisch-statistisch terrein. In tegenstelling tot de meeste vroeger over dit onderwerp geschreven artikelen is het vrij van een polemische stellingname. Slechts éénmaal klinkt enige emotie door, wanneer bij de bespreking van het protocol wordt opgemerkt: „The omission of a history of smoking was a blunder.” De conclusies van de statistici van de Biometric Society zijn in het commentaar van TOUBER adequaat weergegeven en behoeven hier niet te worden herhaald. Het is echter jammer dat het commentaar wordt ontsierd door een titel, die als blikvanger moet fungeren en een slotconclusie die de lading niet dekt, zodat nu in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* de emoties kunnen opblazen.

De commissie onderschrijft voor een deel de kritiek van velen, dat de onderzoeken met tolbutamide en fenformine te vroeg werden gestaakt, voordat significante gegevens werden verkregen. Zij zegt hierover: „The result of that decision is to leave us with some residual uncertainty about the meaning of the findings, a point that is well understood by the UGDP investigators themselves.”

De commissie bespreekt het onderzoek in Bedford van KEEN en medewerkers. Volgens deze auteurs leidt het gebruik van tolbutamide tot een kleiner aantal gevallen van „death by cardiovascular causes” (deze omschrijving bevat behalve hartdood ook trombo-embolische accidenten en hersenbloeding). De commissie constateert, dat de controlegroep in dit onderzoek ouder was dan de met tolbutamide behandelde groep. Na correctie voor de verschillen in onder meer de duur van de „follow-up”, leeftijd, geslacht en aanwezigheid van hypertensie is de eindconclusie van de commissie *dat de mortaliteit niet significant verschilde naar gelang tolbutamide, dieet of beide waren voorgeschreven*. Er komen echter uit het onderzoek in Bedford geen gegevens naar voren die twijfel kunnen opwekken over de validiteit van de UGDP-studie.

Het editorial van CHALMERS, die aan de wieg stond van de statistische commissie, gaat een stap verder. Onderzoeken worden geciteerd, waaruit blijkt dat tolbutamide een positief inotrop effect heeft op het hart, ook bij de mens, terwijl bij diabetici, behandeld met orale antidiabetica, vaker ventrikelfibrilleren voorkomt. Dit klinkt dreigender dan het is. Immers, van het positief inotrop effect van digitalis wordt reeds eeuwen gebruik gemaakt in de therapie en ook de positief inotrope eigenschappen van cafeïne zijn welbekend. Uiteraard kan een digitalisintoxicatie, evenals een teveel aan cafeïne, hartritmestoornissen veroorzaken.

In dit tijdschrift beschreven DE BAERE en medewerkers (1973) het voorkomen van hypoglykemie tijdens gebruik van orale antidiabetica. Dit artikel verscheen merkwaardigerwijs in de rubriek Bijwerkingen van geneesmiddelen. Het is niet juist deze middelen als bijwerking te verwijten, datgene waarvoor zij worden gepropageerd: het bevorderen van de secretie van insuline. Uiteraard zal de pancreas van een patiënt met lichte diabetes mellitus, als gevolg van insulineresistentie door overgewicht, reageren met de afgifte van veel (soms te