

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 diabetoloog” (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

veel) insuline; met andere woorden, de indicatie voor gebruik van het middel was niet juist. Normalisering van de bloedsuiker had in deze gevallen kunnen worden bereikt met een calorie-beperkt dieet, waarmee het relatieve tekort aan insuline zou zijn opgeheven.

Behalve hun effect op de insuline-afgifte hebben orale antidiabetica wellicht andere gegeneraliseerde invloeden op het lichaam. Het effect van tolbutamide op het hart werd reeds genoemd. Als enig oraal antidiabeticum heeft chloorpropamide een antiuretisch effect. Dit middel kan water-intoxicatie induceren. Het is toegepast bij de behandeling van diabetes insipidus.

Vrijwel algemeen stelt men zich tegenwoordig bij de behandeling van diabetes mellitus ten doel het bereiken van normoglykemie gedurende de gehele dag. Na goede regulatie van het bloedsuikergehalte normaliseren de spiegels van de tegen-regulerende hormonen, groeihormoon en glucagon, zich bij de mens. Na transplantatie van eilandjes in de lever van de diabetische rat, verdwijnt de verdikking van de basalmembraan in de glomeruli. Op deze en andere gegevens baseert men de verwachting dat een groot deel van de zogenaamde diabetische complicaties zou kunnen worden voorkomen indien een fysiologisch secretiepatroon van insuline kon worden herwonnen of geïmiteerd. De bevinding van de UGDP-studie, dat „the benefits from the long-term treatment of adult-onset diabetes are not dramatic” doet in dit verband niet ter zake, omdat uit opzet en resultaten van het onderzoek blijkt, dat normoglykemie niet alleen niet werd bereikt maar ook niet werd nagestreefd.

Het artikel van TOUBER bevatte een cri de coeur, die als schokeffect een functie heeft gehad. Het is nuttig dat in brede kring is duidelijk geworden, dat de toediening van een oraal antidiabeticum nooit de plaats kan innemen van een dieet. Als ieder geneesmiddel heeft ook tolbutamide zijn prijs in de vorm bijwerkingen. Op korte termijn gezien is tolbutamide in staat bij een groot aantal patiënten het bloedsuikergehalte te normaliseren en de aan hyperglykemie verbonden nadelen weg te nemen. De UGDP-studie heeft zich weinig beziggehouden met de kwaliteit van het leven met of zonder hyperglykemie. De medewerkers van de Biometric Society hebben alleen het eindpunt van het leven gemeten.

Gelukkig is er nog hoop — het laatste oordeel hoeft niet het allerlaatste te zijn — al was het alleen maar omdat de UGDP-studie zich uitsluitend met tolbutamide en fenformine heeft beziggehouden. Een tweetal citaten uit het Editorial in de *Lancet* (1975) moge dit toelichten: „The results cannot and should not be extrapolated to indict all other oral hypoglycaemics, which include not only chlorpropamide and metformin but also the second-generation sulphonylureas such as glibenclamide or glipizide; and it is sad that both the Food and Drug Administration and the Biometric Society have fallen into this error. 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 U.G.D.P. study. For such patients, no evidence exists at present to discourage use of a sulphonylurea or biguanide when dietary treatment has failed. But surely now there will be an end to the gross overprescription of these drugs for elderly patients with mild diabetes, for whom a proper diet that they can understand and adhere to is the only necessary treatment.”

Literatuur: BAERE, H. DE, P. DECRAENE, I. DE LEEUW, P. LEMMENS en H. VERHAEGEN (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117,

1021. — CHALMERS, T. C. (1975) *J. Amer. med. Ass.* 231, 624. — Editorial (1975) *Lancet* II, 489. — TOUBER, J. L. (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 1506.

Groningen, oktober 1975

H. DOORENBOS

Hartdood en orale antidiabetica

In een commentaar bedoeld als informatie aan „Nederlandse artsen die de afgelopen jaren niet overmatig op objectieve wijze zijn voorgelicht”, roept collega J. L. TOUBER (1975) het laatste oordeel af over ieder die gelooft dat orale antidiabetica geneesmiddelen zijn, of erger nog, ze voorschrijft. Met deze dogmatische uitspraak zaait hij de nodige onrust en verwarring onder artsen en patiënten en geeft hij wellicht het startschot tot een even heilloos debat als reeds jaar en dag in de Amerikaanse leken- en vakpers bij vlagen woedt.

De controverse over de betekenis van het UGDP-onderzoek heeft ertoe geleid dat gerenommeerde diabetespecialisten als kemphanen getracht hebben hun wetenschappelijk gelijk bij de rechter, de overheid of de pers te verkrijgen. Ook het rapport van de Biometric Society heeft geen olie op de golven geworpen. De redactie van de *Lancet* schrijft dan ook: de oorlog blijft onbeslist, waarbij de strijders steeds meer aan het oog worden onttrokken door grote wolken klinische, statistische en filosofische nevel (Editorial 1975). Het ware dan ook te wensen geweest dat collega TOUBER zijn werk als oorlogsverslaggever wat zorgvuldiger en objectiever had gedaan. Naar mijn mening hadden onderstaande gegevens tenminste vermeld kunnen worden; de laatste oordeelsvorming kan dan aan de lezer worden overgelaten:

1. De UGDP-studie gaat er vanuit, als gebruikelijk bij gecontroleerde klinische proefopstellingen, dat een willekeurige verdeling van een aantal patiënten in groepen, hen als groep onderling vergelijkbaar maakt wanneer zij primair aan een beperkt aantal criteria voor het onderzoek voldoen. Dat is een gezond a priori, dat achteraf aanvechtbaar kan blijken uit de loop der gebeurtenissen. Het is zelfs de vraag of een dergelijke opzet ooit geringe verschillen in behandelingsresultaat overtuigend kan aantonen, omdat, om met ORWELL te spreken, „All animals are equal, but some animals are more equal than others”. Het lot is blind, soms ook voor evidente verschillen en de statistische hogepriesters mogen de middelen zegenen, het doel wordt daardoor niet geheiligd. De eindeloze en nutteloze discussie over langdurige stollingwerende behandeling na het hartinfarct is daar een schoolvoorbeeld van.

2. De kernvraag van de UGDP-studie is of het cardiovasculaire risico voor alle groepen bij de aanvang van het onderzoek gelijk was. Dat risico werd — in 1961 — gemeten aan o.m. significante ECG-afwijkingen, cholesterol, arteriële verkalking, angina pectoris, hypertensie en hoogte van het nuchtere bloedsuikergehalte, in totaal 10 factoren van verschillend gewicht, waarvan de ECG-afwijking het belangrijkste criterium was voor het bestaan van een coronairlijden. Nu, 14 jaar en 8 miljoen dollar later, na zes artikelen pro en een dozijn contra de conclusies van de UGDP-studie, lijken deze criteria hoogst gebrekkig. Sigaretten roken en familie-anamnese werden niet verdisconteerd en op de verdeling van risicofactoren over de groepen is kritiek mogelijk.

Uit prospectief onderzoek is inmiddels duidelijk geworden dat de lokalisatie en uitbreiding van het coronairlijden op