

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 diabetesspecialisten 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

het coronaire angiogram, de belangrijkste aanwijzing geeft voor de overlevingskans (O'NEAL HUMPHRIES e.a. 1974) en niet de al of niet aanwezige electrocardiografische afwijkingen van de norm, die overigens bij herbeoordeling in de UGDP-studie van 19,4% in 1968 daalden tot 4,1% in 1970 voor de gehele groep.

3. De geselecteerde totale groep patiënten in de UGDP-studie toonde een verrassend lage cardiovasculaire sterfte in vergelijking met de bevolkingsgroep waaruit ze werd gerekruteerd. In de placebogroep kwam niet één dodelijk hartinfarct voor, statistisch een buitengewoon onwaarschijnlijk gebeuren. De totale cardiovasculaire oversterfte in de tolbutamidegroep had betrekking op 14 vrouwen ouder dan 53 jaar, op een totaal van 61 doden aan hart-vaatliden in een onderzoek van 823 patiënten. Bijna de helft van deze sterfte (29/61) viel in twee van de twaalf deelnemende groepen. Men kan de Biometric Society dan ook alleen maar bijvallen als ze besluit met te zeggen dat „the possibility that deaths may have been allocated to cardiovascular causes preferentially in the groups receiving oral therapy, exists (. . .) and some reservation about the conclusion that the oral hypoglycemics are toxic must remain” (in het rapport zelf staat de fraaie Fehlleistung hyperglycemics). In een begeleidend redactioneel artikel („Settling the UGDP-controversy”) extrapoleert CHALMERS (1975) eenvoudshalve dat als orale antidiabetica schadelijk zijn, jaarlijks nodeloos daardoor 10 tot 15.000 doden vallen. Voorkoming daarvan, schrijft hij, zou het geld uitsparen om opnieuw een goed klinisch onderzoek te doen. Dit soort uitspraken doet mij denken aan de Fransman die rond 1900 voorspelde dat als het zo doorging met de paardetram Parijs in 1950 door een meters dikke laag mest bedekt zou zijn.

4. Opvallend en onverklaard is het feit dat het optreden van niet dodelijke cardiovasculaire complicaties in alle groepen gelijk was, evenals de totale sterfte. De diabetespatiënt onder tolbutamide-behandeling heeft dezelfde overlevingskans als de anderen, dezelfde kans op complicaties, maar als hij sterft is de oorzaak cardiovasculair.

5. In een vergelijkbare prospectieve studie in Engeland, met gepaarde patiëntenvergelijking (het Bedford-onderzoek) — overigens gekenmerkt door overeenkomstige methodische onvolkomenheden — bleek tolbutamide, bij geringe tot matige hyperglykemie, primair te beschermen tegen cardiovasculaire complicaties.

6. Er is geen experimenteel onderzoek bekend over de schadelijkheid van tolbutamide voor het hart. Er is discussie over de vraag of intraveneuze injectie een positief inotrop effect op de hartspier heeft, een effect dat eenmaal is aange-toond maar in twee andere studies afwezig bleek te zijn.

7. De conclusie van de Biometric Society is aanvaardbaar wanneer ze schrijft dat inzake tolbutamide en fenformin het UGDP-onderzoek verdenkingen heeft opgeroepen die niet zonder meer kunnen worden afgedaan. Die verdenking bestaat binnen het kader en de beperkingen van dat onderzoek, maar kan niet zonder meer worden geëxtrapoleerd en moet alsnog bewezen worden. Dat laatste lijkt twijfelachtig, omdat de kosten zowel als de methodische grenzen van een dergelijk onderzoek vrijwel onoverkomelijk zullen blijken. De bewijsplicht wordt omgedraaid wanneer in de laatste zin van het rapport van de Biometric Society de voorstanders van orale antidiabetica de plicht wordt opgelegd om het gebruik van deze middelen te rechtvaardigen door nieuw wetenschappelijk onderzoek.

8. Het is wetenschappelijk onzindelijk om bij verdenking op schadelijkheid van tolbutamide en fenformin orale anti-

diabetica als groep te veroordelen. Sommige preparaten verschillen in metabolisme, chemische structuur en werkingsmechanisme van tolbutamide en fenformin en geen ervan was in dit onderzoek betrokken.

9. De UGDP-studie laat ten overvloede zien hoe gebrek-kig de behandeling van ouderdomsdiabetes kan zijn. De oorspronkelijke vraagstelling was of enige behandeling cardiovasculaire complicaties kan voorkomen of uitstellen. Bij de aanvang van het onderzoek had de helft van de patiënten een overgewicht van meer dan 33% en ondanks dieet steeg het gewicht tijdens de vijf jaar onderzoek in vrijwel alle groepen, terwijl de hyperglykemie na aanvankelijke verbetering weer tot de uitgangswaarde terugkeerde.

Binnen het schematische kader van de UGDP-studie kan dus nauwelijks van behandeling worden gesproken, terwijl daarbuiten ongetwijfeld meer dan de helft der patiënten uitsluitend voor strikte dieetbeperking in aanmerking zou komen in plaats van orale antidiabetica of insuline.

Het nut van een geneesmiddel moet beoordeeld worden naar zinnig gebruik en niet naar klakkeloze toepassing. Orale antidiabetica hebben geen enkele zin wanneer door dieet het overgewicht niet kan worden bestreden en ze falen op den duur ook bij het onder controle houden van de hyperglykemie. Niettemin blijft er een beperkte maar zinvolle indicatie bestaan bij de ouderdomsdiabetes die alleen met dieet niet behandeld kan worden en waarbij de patiënt wel degelijk schade en subjectieve last ondervindt van zijn hyperglykemie.

10. Het is onwaarschijnlijk dat enig „Laatste Oordeel” door een commissie zal worden uitgesproken.

*Literatuur:* BRADLEY, R. F., H. DOLGER, P. H. FORSHAM en H. SELTZER (1975) Settling the UGDP-controversy. *J. Amer. med. Ass.* 232, 813. — CHALMERS, J. (1975) *J. Amer. med. Ass.* 231, 624. — Editorial (1975) *Lancet II*, 489. — O'NEAL HUMPHRIES, J., L. KULLER, R. S. ROSS, G. C. FRIESINGER en E. PAGE (1974) Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings. *Circulation* 49, 489. — O'SULLIVAN, J. B. en R. B. D'AGOSTINO (1975) Decisive factors in the tolbutamide controversy. *J. Amer. med. Ass.* 232, 815. — TOUBER, J. L. (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 1506.

Amsterdam, oktober 1975

A. J. DUNNING

### *Hartdood en orale antidiabetica; het laatste oordeel?*

Het „Commentaar” van collega TOUBER (1975) heeft niet nagelaten beroering bij vele artsen te weeg te brengen. Toch meen ik dat enige nuancering van het eindoordeel, weergegeven in de laatste alinea, gewenst is. Niet voor niets wordt in het rapport van de commissie van de Biometric Society gesteld dat: „in view of the nonsignificance of differences in total mortality, some reservation about the conclusion that the oral hypoglycemics are toxic must remain”. In het commentaar is gesteld dat retrospectief onderzoek uit de Joslin-kliniek de UGDP-bevindingen zou steunen. Onlangs heeft MARBLE (1975) uit deze kliniek, in een ingezonden brief echter aangegeven dat deze conclusie, gebaseerd op een „preliminary report”, wat voorbarig is; hij kondigt een spoedige publikatie van de resultaten aan. Wel benadrukt hij dat de dubbel blind opgezette prospectieve UGDP-studie en het retrospectieve onderzoek uit de Joslin-kliniek moeilijk verge-