

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-

lijkbaar zijn. In het laatste onderzoek werd de behandeling met sulfonylureumderivaten ingesteld wegens de ernst van de diabetes, zodat de controlegroep een lichtere vorm van diabetes heeft. Een probleem temeer is dat de patiënten uit de UGDP-studie slechts een matig ernstige diabetes hadden met een gemiddeld nuchter bloedsuikergehalte van 140mg/100 ml, benevens een evident overgewicht. Dit is een groep die in Nederland door veel artsen al uitsluitend met dieet wordt behandeld.

Over het gebruik van sulfonylureumderivaten wordt in een recente Annotation in de *Lancet* (1975) een wat voorzichtiger oordeel gegeven: er is op dit moment geen reden het gebruik van sulfonylureumderivaten te ontraden voor oudere symptomatische diabetes-patiënten bij wie een regeling met dieet alléén mislukt is; de bevindingen ten aanzien van tolbutamide mogen niet zo maar worden overgebracht op andere antidiabetica, zoals de tweede generatie van sulfonylureumderivaten glibenclamide en glipizide. De controversie over de UGDP-studie blijft derhalve bestaan.

Toch ontken ik niet dat de resultaten van dit onderzoek de Nederlandse artsen nopen tot een her-evaluatie van het gebruik van orale antidiabetica. Terecht is de verwachting uitgesproken in de eerder aangehaalde Annotation van de *Lancet*: „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: Annotation (1975) Oral hypoglycaemics in diabetes mellitus. *Lancet II*, 489. — MARBLE, A. (1975) *J. Amer. med. Ass.* 232, 808. — TOUBER, J. L. (1975) Hartdood en orale antidiabetica; het laatste oordeel. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1506.

Enschede, september 1975

J. F. F. LEKKERKERKER

Hartdood en orale antidiabetica

Collega TOUBER (1975) omhult de orale antidiabetica met een bijbels oordeel. Helaas scheidt hij niet de schapen van de bokken, doch scheert alle orale antidiabetica als schapen (in wolfskleren?) over één kam . . . en misschien schiet hij daardoor bokken.

Allereerst zij gesteld dat het niet ondenkbaar is, dat sulfonylureumderivaten die in grammen worden gedoseerd (tolbutamide, chloorpropamide), toxischer werken dan sulfonylureumderivaten die in milligrammen worden gedoseerd (glibenclamide, glipizide), ondanks het feit dat hun werking op de glucosetofwisseling in principe hetzelfde is. Is verder onderzoek niet noodzakelijk om hieromtrent zekerheid te verkrijgen?

Voorts zij gesteld dat het UGDP-onderzoek diabetici betraf met een gemiddeld fors overgewicht. Als dit overgewicht niet bestaat en als symptomatische verslechtering van de diabetes dwingt tot medicamenteuze therapie, zijn dan de orale antidiabetica toch per se taboe? Ook indien men de minimale dosering kiest, waardoor de symptomen tot verdwijnen gebracht worden? Uit het UGDP-onderzoek kan dit niet zonder meer geconcludeerd worden!

Tenslotte zij gesteld dat er situaties te bedenken zijn, waarin de clinicus ook bij overgewicht van de patiënt toch naar orale antidiabetica zal willen en mogen grijpen; hoogstens zullen hij en de patiënt zich er hierbij van bewust moeten zijn dat de „quality of life” daardoor eventueel de

voorkeur krijgt boven de „quantity of life”. Men denke slechts aan oudere diabetici met symptomen, voor wie de dagelijkse injecties van insuline ernstige (soms onoverkomelijke) bezwaren opleveren. Velen kennen natuurlijk ook de adipeuze diabetica, die in de loop der jaren door geen enkel dieetvoorschrift tot vermageren gebracht kon worden, en die met één tablet tolbutamide (Rastinon) per dag van haar pruritus vulvae kan worden bevrijd.

Overigens rijst naar aanleiding van het UGDP-onderzoek meteen de vraag (helaas door TOUBER niet aangeroerd), welke rol de hoogte van de bloedsuiker speelt ten aanzien van het therapeutisch beleid. In de groep die met insuline in aangepaste dosering werd behandeld, waren de gemiddelde (nuchtere) bloedsuikerwaarden lager dan in de overige groepen; de sterfte aan cardiovasculaire oorzaken was echter niet minder dan in de placebogroep. Geeft dit steun aan de opvatting, dat de hoogte van de bloedsuikerwaarden bij de genese van dergelijke complicaties in het geheel geen rol speelt? Hoe hoog mag men de bloedsuikerwaarde laten oplopen, alvorens tot dieetmaatregelen en medicamenteus ingrijpen te besluiten?

Natuurlijk moet worden toegejuicht dat collega TOUBER ons er weer eens aan herinnert, dat het UGDP-onderzoek een odium op tolbutamide heeft geladen. Helaas is de slotconclusie van het commentaar uiterst ongenueanceerd. Zo zelfs, dat „het laatste oordeel” het karakter krijgt van „het (misp)laatste oordeel”. Het verwondert trouwens dat de redactie van het Tijdschrift niet meteen heeft zorggedragen voor een corrigerende c.q. mitigerende aantekening bij dit Commentaar. Door dit na te laten is zij mede schuldig aan de inadequate berichtgeving door de dagbladpers.

Literatuur: TOUBER, J. L. (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 1506.

Leiden, september 1975

J. D. HOLTZER

Hartdood en orale antidiabetica

Ik vraag mij af op welke stoel collega J. L. TOUBER (1975) zat bij het vellen van „het laatste oordeel” over de orale antidiabetica. Aangezien hij nogal gebruik maakt van aanhalingen, veroorloof ook ik mij een citaat van JAMES M. MOSS en wel het volgende: „How is it possible that such a gross distortion of scientific data has been presented to the public rather than being quietly evaluated in scientific meetings.” Collega TOUBER had namelijk behoren te voorzien dat zijn artikel binnen de 24 uur de Nederlandse pers zou bereiken, met als gevolg onrust bij patiënten met diabetes mellitus en bij de behandelende artsen!

De reeds geciteerde JAMES M. MOSS (1975) somt niet minder dan 11 argumenten op waaruit naar mijn mening duidelijk blijkt dat het nog allerminst bewezen is dat het gebruik van sulfonylureumderivaten onjuist en onverantwoordelijk is. Het heeft weinig zin hier al deze argumenten te noemen, maar wel lijkt het mij verstandig dat de redactie van het *Nederlandse Tijdschrift voor Geneeskunde* een aantal deskundigen ruimte biedt om tot een meer genuanceerd standpunt te kunnen komen.

Literatuur: MOSS, J. M. (1975) *J. Amer. med. Ass.* 232,