

## De tolbutamide-controverse; een kuil om snikkend in te vallen

Uit de reacties op mijn commentaar „Hartdood en orale antidiabetica; het laatste oordeel” (1975) is wel duidelijk dat het vooral de titel en mijn conclusie zijn geweest die vele collegae naar de pen hebben doen grijpen. Ik moet bekennen dat dit ook mijn bedoeling was, maar ik had niet verwacht dat ik met het wat speels provocerende „laatste oordeel” in het Nederland van nu nog zovelen tegen de „verzenen” zou schoppen. Mijn conclusie laat ik volledigheidshalve nog even volgen: „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.”

Dit is inderdaad een scherp geformuleerde conclusie, maar daarom nog niet onjuist. Nog daargelaten dat ik niet inzie dat een discussie pas dan op hoog wetenschappelijk niveau staat, wanneer vooral wordt vermeden duidelijke, niet voor tweërlei uitleg vatbare uitspraken te doen, was er in dit geval nog een extra reden om een kool-en-geit sparende benadering uit de weg te gaan. De ervaring van de laatste jaren heeft immers geleerd dat de UGDP-studie vrijwel overal ter wereld of wel werd genegeerd, of wel met sussende commentaren in de medische pers werd afgedaan. Het rapport van de Commissie van de Biometric Society (hierna „de Commissie” genoemd) heeft de discussie nu heropend. Ik had geen enkele reden om aan te nemen dat dit rapport vanzelf wel onder de aandacht zou komen van alle Nederlandse artsen die verantwoordelijk zijn voor de behandeling van diabetes-patiënten, vandaar mijn commentaar en de wijze waarop ik het schreef.

Alvorens op de kritiek van de inzenders in te gaan, lijkt het zinnig enkele punten te noemen waarover zij en ik het, naar ik meen, wel eens kunnen zijn.

1. De UGDP-studie werd 15 jaar geleden begonnen met als voornaamste doel de beoordeling van het effect van hypoglykemische middelen op het ontstaan van vasculaire complicaties bij diabetes-patiënten van het volwassen type; de UGDP-studie is niet (en was nooit) bedoeld om een *schadelijk* effect van deze middelen op te sporen, laat staan exact te evalueren.

2. De resultaten van de UGDP-studie *bewijzen* daarom ook *niet* dat tolbutamide en fenformine *met zekerheid* schadelijk zijn en zullen dat ook nooit kunnen bewijzen, gezien (a) de opzet van de studie en (b) het feit dat de behandeling met deze twee middelen voortijdig om medisch-ethische redenen werd gestaakt.

3. Uit (1) en (2) volgt dat het onjuist is de UGDP-onderzoekers te verwijten dat hun studie niet met zekerheid heeft bewezen dat de onderzochte middelen toxisch zijn; zij hebben dat immers ook nooit beweerd.

4. In het UGDP-onderzoek bedroeg de totale sterfte van de met tolbutamide behandelde patiënten 14,7% tegenover 10,2% of lager in de andere groepen; dit verschil was statistisch niet significant. De in de voorgaande cijfers begrepen cardiovasculaire sterfte in de tolbutamide-groep be-

droeg 12,7% tegenover 6,2% of lager in de andere groepen; dit verschil was wel significant. In de met fenformine behandelde groep bleken de totale sterfte en de cardiovasculaire sterfte tweemaal zo hoog te zijn als in de controle-groepen nl. 16,7 versus 8,6% en 13,2 versus 6,1% (UGDP 1971, 1975).

5. De conclusies van de UGDP-onderzoekers waren: „the findings of this study indicate that the combination of diet and tolbutamide therapy is no more effective than diet alone in prolonging life. Moreover, the findings suggest that tolbutamide and diet may be less effective than diet alone or than diet and insulin, at least insofar as cardiovascular mortality is concerned”. — „The study provided no evidence that phenformin was more efficacious than diet alone or than diet and insulin in prolonging life for the patients studied. In fact, the observed mortality from all causes and from cardiovascular disease for patients in the phenformin group was higher than that observed in any of the other treatment groups”. — „Any conclusions reached in this study pertains only to the type of patients studied, and to the specific hypoglycemic agents and dosage schedules used. Extrapolation of findings obtained in the UGDP to other dosage schedules of the same drug or to other chemically related hypoglycemic agents not included in this study must be made on a judgmental and non-statistical basis”. — „However, these judgments should be based on available evidence from adequately designed studies and not clinical impressions. *Furthermore, the use of any therapeutic agent should be based on demonstrated beneficial effects, or at least a favorable benefit-risk ratio, and not just the absence of proven harmful effects*” (door mij gecursiveerd, UGDP, 1971, 1975).

6. De enige objectieve manier om het effect van een geneesmiddel bij een chronische ziekte te beoordelen, is door middel van een „randomized clinical trial” van voldoende grootte en tijdsduur en dubbelblind uitgevoerd. De beste studie over het effect van insuline, tolbutamide en fenformine bij diabetes mellitus is de UGDP-studie. („In this sphere the UGDP trial has no competitor” — het Commissie-rapport.)

7. Er zijn geen objectieve gegevens die aantonen, of zelfs aannemelijk maken, dat orale antidiabetica — welke dan ook, en in welke dosering ook gegeven — het leven van de diabetes-patiënt verlengen, of het optreden van micro- (of) macro-vasculaire complicaties tegengaan, of de ernst van deze complicaties in gunstige zin beïnvloeden. Dit is niet een constatering die mij met vreugde vervult; zelfs de meest fervente verdediger van de UGDP-studie wenst uiteraard dat een werkelijk effectieve therapie op korte termijn zal worden gevonden, oraal of niet-oraal.

Uit de genoemde punten is duidelijk dat de conclusie in mijn commentaar een persoonlijk oordeel is, gebaseerd op „available evidence from adequately designed studies and not clinical impressions”.

Ik kan mijn critici indelen in diegenen, die het UGDP-onderzoek en het rapport van de Commissie als belangrijk en waardevol willen accepteren, en in diegenen, die menen redenen te over te hebben dat niet te moeten doen. Tot de eerste groep reken ik de Groningse collegae BOUMAN en DOORENBOS (ik had van hen als kenners van de problematiek ook niet anders verwacht) en vrij zeker ook de col-

legae LEKKERKERKER, HOLTZER en SPREEUWENBERG. Hun zal ik moeten verduidelijken waarom mijn oordeel over de orale middelen negatiever uitvalt dan het hunne. Tot de tweede groep reken ik de collegae DUNNING en VAN SCHAİK en helaas ook het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen van het Staatstoezicht op de Volksgezondheid (hierna „het Bureau” genoemd). De Nijmeegse collegae DE NOBEL en VAN 'T LAAR nemen een voor mij wat onduidelijke tussenpositie in.

De eerste groep opponenten is met mij van mening dat men mag spreken van „misbruik” van de orale antidiabetica wanneer dieet-maatregelen door arts en (of) patiënt niet serieus worden genomen. BOUMAN spreekt in dit verband over „helaas voorkomend ongeïndiceerd gebruik (lees misbruik) van orale antidiabetica”, DOORENBOS zegt „de toediening van een oraal antidiabeticum kan nooit de plaats innemen van een dieet” en LEKKERKERKER meent dat te dikke diabetes-patiënten „in Nederland door veel artsen al uitsluitend met dieet worden behandeld” in navolging van „de gedragslijn, die door de belangrijke centra voor diabetesbehandeling in ons land al jaren wordt gevolgd en gepropageerd” (BOUMAN). Met instemming wordt een editorial in de *Lancet* (1975) geciteerd, waarin wordt gesteld dat „surely now there will be an end to the gross over-prescription 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”. De hierop volgende zin — die door niemand werd aangehaald — citeer ik dan maar: „At the very least, the UGDP has performed an immense service if physicians are thereby persuaded that the time taken to construct and explain an appropriate diet in diabetes is indeed a better investment of their skill than the instant prescription of a potent and potentially dangerous drug.”

Natuurlijk ben ik het eens dat dieetmaatregelen (dat is vermageren) in theorie en in de praktijk — wanneer het lukt — van eminent belang zijn. Ik vind echter ook dat de geciteerde uitspraken — hoe juist ook in theorie — weinig realistisch zijn tegen de achtergrond van de feitelijke situatie zoals men die in alle landen ter wereld — met uitzondering van de „derde wereld” — kan aantreffen. Iedere arts weet hoe moeilijk of onmogelijk het is een vetzuchtig individu te doen vermageren met blijvend succes. Voor diegenen die opkijken van deze boute bewering laat ik een uitspraak volgen van TUNBRIDGE (1975), een arts-van-naam: „The degree of discipline required to adhere to a very strict dietary regimen is beyond the capabilities of the average individual. Every clinician is familiar with the difficulties in trying to gain the co-operation of an obese patient with a diet when the results of proper dieting are self-evident. For the diabetic the results are not self-evident once the acute symptoms have been controlled.” Wanneer men — terecht — geen genoegen neemt met uitspraken „ex cathedra” kan bestudering van de relevante literatuur (dat is literatuur gebaseerd op feiten, niet op theorie of utopie) misschien overtuigen. WEST (1973) schrijft in zijn „Diet therapy of diabetes: an analysis of failure” o.m.: „A review of the available evidence (cursivering van mij) shows clearly the rarity with which diabetics understand and follow their diet prescriptions. The reasons for these shortcomings and their persistence are many and complex. They include the tendency of physicians to underestimate the formidability of developing, implementing, and adjusting a diet prescription that is both acceptable and effective over a long period of time.”

GOODNER en OGILVIE (1974) — uit een der bekendste diabetes-centra ter wereld — schrijven in hun „Homeostasis of body weight in a diabetes clinic population” dat „in the majority of our patients (in totaal 367, gedurende 5 jaar vervolgd) it was found that body weight was remarkably stable and not influenced by changes in therapy or severity of the metabolic abnormality”. Dat dieet-therapie wel succes kan hebben tonen WEINSIER e.m. (1974) aan. Zij beschrijven hoe 23 volwassen diabetes-patiënten gedurende een periode van 5 maanden (!) in meerderheid het hun voorgeschreven dieet wisten te houden. Dat dit lukte wijten zij aan „(1) the small, group-oriented learning process, (2) frequent intervals of follow-up, (3) feedback on laboratory data, (4) individualization of diet prescriptions and (5) family involvement”, of anders gezegd, door een formidabele krachtsinspanning van artsen, diëtisten en de patiënten zelf (die 5 dollar per visite kregen uitbetaald). Ik concludeer dat dieet-therapie bij diabetes-patiënten met vetzucht (diabetes van het volwassen type) zelden het effect heeft dat door ons artsen (waaronder ik zelf) wordt nagestreefd; ik laat daarbij in het midden of dit geweten moet worden aan onze inefficiënte methoden, aan het vechten tegen een uit biologische, psychologische, sociologische of andere factoren opgebouwde bierkaai (zie GOODNER en OGILVIE 1974), of aan beide. Ik concludeer verder dat de in de UGDP onderzochte patiënten met diabetes en vetzucht (die niet vermagerden) wel degelijk representatief zijn voor „de diabetes-patiënt” en niet — zoals sommige van mijn critici willen doen geloven — voor een groep „mis”handelde patiënten, die „bij ons” niet voorkomen en aan wier lotgevallen dus ook nauwelijks of geen aandacht besteed hoeft te worden.

Ruim drie jaar na het bekend worden van de resultaten van de UGDP-studie (inclusief waarschuwingen tegen de orale middelen door officiële instanties) blijken in de V.S. anderhalf miljoen — of vrijwel alle — patiënten met ouderdomsdiabetes met deze middelen behandeld te worden (DAVIDSON 1975). Het lijkt op z'n minst waarschijnlijk dat in ons land, waar de UGDP-studie vrijwel onbekend is en waar geen enkele officiële of semi-officiële instantie bij mijn weten ooit enig commentaar, toelichting of advies omtrent deze zaak heeft gegeven, de situatie niet anders is. (Terzijde zij opgemerkt, dat men zich wel moet afvragen hoe het komt dat de Nederlandse arts niets heeft vernomen over een controversie die de editorialist van de *Lancet* (1975) omschrijft als „probably without parallel in modern medicine”.) Exacte cijfers over de omzet van orale middelen in Nederland zijn mij niet bekend. Toch durf ik wel te stellen dat de ruwweg honderdduizend Nederlandse patiënten met ouderdomsdiabetes in grote meerderheid met één, of met een combinatie van twee, orale antidiabetica (al of niet van de „eerste” of „tweede” generatie) worden behandeld, en — natuurlijk — met een dieet. De vraag is nu wat de relevantie van de UGDP-studie is voor de in ons land bestaande situatie.

In tegenstelling tot Dr. DUNNING, die al wist dat „orale antidiabetica geen enkele zin hebben wanneer door dieet het overgewicht niet kan worden bestreden” waren andere, ook ter zake kundige, artsen daar op voorhand niet zó van overtuigd dat onderzoek in deze richting onzinnig werd geacht. De Commissie zegt hierover: „Critics have pointed out that certain patients were required to accept treatment that would not normally conform to clinical practice, and they argue, therefore, that the target population was unsuitable. Such a claim, however, overlooks the important

but ill-understood prophylactic aspect of the trial, in which certain treatments were given to patients who, initially at least, could safely go without drugs, in order to test whether the common vascular complications of diabetes could be prevented." En ziet, collega DUNNING heeft gelijk, de UGDP-studie toont aan dat behandeling met orale anti-diabetica van vetzuchtige diabetes-patiënten — die niet vermageren — (of juist, behandeling met tolbutamide of fenformine, men mag niet generaliseren) géén zin heeft. Blijft over de vraag — in DUNNING's dictum eigenlijk al beantwoord — of orale anti-diabetica wél zin hebben, wanneer door dieet het overgewicht wél is bestreden. BOUMAN formuleert hier het scherpst. Hij zegt: „Het onderzoek verschaft echter geenszins de harde, met bewijs gestaafde argumenten om op dit ogenblik ook de *geïndiceerde d.w.z. insuline-ervangende 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." En ook hier valt de *Lancet*-editorial (1975) bij met: „Nor can the use of any oral hypoglycemic in elderly, symptomatic diabetics with more severe hyperglycemia be *promoted* (cursivering van mij) or discouraged on the basis of the UGDP-study. For such patients, no evidence exists at present to discourage use of a sulphonylurea or biguanide when dietary treatment has failed". BOUMAN zegt verder dat we pas achter de zin (of onzin) van de therapie met orale middelen kunnen komen, wanneer in een „randomized clinical trial" van patiënten, die werkelijk additionele medicamenteuze therapie nodig hebben, het effect van insuline met dat van oraal middel A, oraal middel B etc. kan worden vergeleken. Formeel gezien heeft hij hier natuurlijk gelijk in. Achter deze redenering steekt de gedachte (en de hoop) dat correct, rationeel of zinnig gebruik van de orale middelen via een verbetering van de stofwisseling op den duur een gunstig effect zal sorteren. Er is helaas echter — en ik bedoel dat niet schamper — geen enkele studie bekend, die deze gedachte boven het niveau van de vrome wens helpt tillen. Integendeel, de enige resultaten waar men in deze iets aan heeft (de UGDP), wijzen zelfs in de andere richting. Zo bleek in het tolbutamide-onderzoek de placebo-groep een slechtere „glucose-control" maar een betere „mortality-rate" te hebben dan de tolbutamide-groep. En in de recente publicatie van de UGDP (1975) wordt gezegd: „On the one hand, excess mortality for patients in the phenformin-treated group was observed *regardless* (mijn cursivering) of the level of blood glucose control. On the other hand, the findings for patients treated with insulin suggested that patients with good control may have a lower mortality than expected. Data collection in the UGDP is continuing so that these trends can be further evaluated to determine if there is a beneficial effect which may be attributed to either fixed or variable doses of insulin." Deze laatste gegevens over de therapie met insuline (maar let vooral op de uiterst behoedzame formulering: „suggested", „may have", „may be") zijn natuurlijk van veel meer belang dan de „eindelozes en nutteloze discussie" over de vraag of tolbutamide en fenformine nu wel of niet toxisch zijn.

Dat alles neemt niet weg, dat collega BOUMAN nog steeds formeel gelijk heeft. Ik ben alleen bang dat het wel zeer moeilijk zal zijn ooit op de wijze zoals hij zich die voorstelt, tot een duidelijke uitspraak (in positieve of negatieve zin) te komen, omdat een dubbelblinde opzet in een dergelijke studie niet mogelijk zal zijn. Bovendien moeten we dan steeds opnieuw beginnen wanneer de farmaceutische industrie wéér met een nieuw middel aan komt dragen:

Door velen is gewoond op de gewone, gefixeerde behandeling met de orale middelen („de klakkeloze toepassing") in de UGDP. Ik antwoord hierop dat juist de dubbelblinde opzet (die gefixeerde doses noodzakelijk maakte) de bewijskracht van de resultaten enorm verhoogt. Bovendien waren de gebruikte doseringen zeker niet ongewoon. Ik zie niet goed hoe men de resultaten van de UGDP van de tafel kan vegen door er op te wijzen, dat een deel van de patiënten de middelen helemaal niet nodig had, een ander deel te weinig en weer anderen te veel kregen, en sommigen zelfs helemaal geen diabetes hadden. Wat ik wél zie, is dat het onwaarschijnlijk lijkt dat een middel, waaraan met redelijk grote zekerheid een nadelige werking moet worden toegeschreven indien het „klakkeloos" wordt toegepast in een groot opgezet onderzoek, bij niet-klakkeloze toepassing plotseling een heilzame medicijn zou blijken te zijn. Het is inderdaad „hard to see how it could be regarded as a reasonable therapy, even when given in variable rather than fixed dosage" (de Commissie).

Mag men nu extrapoleren van tolbutamide en fenformine naar andere sulfonylureumderivaten of biguaniden? Vrijwel alle inzenders menen van niet. BOUMAN zegt dat de andere middelen „hoogstens suspect" worden, terwijl DUNNING een dergelijke extrapolatie zelfs „wetenschappelijk onzinnig" vindt, want leert hij ons, „sommige preparaten verschillen in metabolisme, chemische structuur en werkingsmechanisme van tolbutamide en fenformine". Ik ben het wederom formeel met BOUMAN eens — de andere preparaten worden door het UGDP-onderzoek (hoogstens) suspect, maar dat is dan voor mij al meer dan voldoende, gegeven het feit — ik herhaal — dat enig nuttig effect van deze middelen nooit is aangetoond. Een voorbeeld kan mijn standpunt misschien verduidelijken.

Een „clinical trial" wordt opgezet om uit te maken of, en in hoeverre, de wijze waarop vergelijkbare groepen mannen zich van en naar hun vergelijkbare werk verplaatsen (nl. per fiets, auto of tram) van invloed is op de frequentie van cardiovasculair doodgaan. Omwille van de standaardisatie wordt van één soort fiets (gazelle), één soort auto (daf) en één tramlijn (lijn één) gebruik gemaakt. Tijdens de studie wordt geleidelijk aan duidelijk dat er een oversterfte is in de auto- en tram-groepen in vergelijking met de fietsers. De bij het onderzoek betrokken artsen raken hierdoor gealarmeerd en besluiten na rijp beraad — ze weten dat „statistische zekerheid" (nog?) niet is verkregen — de auto- en tram-groepen op te heffen en raden een ieder aan te gaan fietsen. De resultaten van het onderzoek worden gepubliceerd, en geconcludeerd wordt dat autorijden en trampen waarschijnlijk schadelijker zijn dan fietsen. Hoe zou de medische professie hierop reageren? Wel, heel begrijpelijk, die conclusie is natuurlijk juist. Waarom reageren wij op de vergelijkbare UGDP-studie dan zo anders? Ook dat is begrijpelijk: in het fiets-auto-tram-onderzoek kloppen de resultaten met wat wij allang wisten („fietsen is gezond") en zijn daarom juist, in de UGDP-studie kloppen de resultaten niet wat wij allang wisten en zijn daarom onjuist.

Nu verder, hoe zouden wij reageren wanneer een aantal collegae (b.v. bedrijfsartsen van het openbaar vervoer en enkele artsen-automobilisten) voortdurend zouden blijven ageren tegen de opzet, de geldigheid en de conclusie van het fiets-auto-tram-onderzoek, door er op te wijzen dat (a) niets is „bewezen", (b) er een discrepantie is tussen de totale mortaliteit en de cardiovasculaire mortaliteit van de fietsers (en reken maar dat die er is, fietsen is ongezonder

dan u denkt, zeker in Amsterdam), (c) dat het ontoelaatbaar, ja zelfs onzindelijk is, om zo maar te extrapoleren van een daf naar een volkswagen, of van lijn één naar lijn twee, laat staan naar de metro (het openbaar vervoer van de tweede generatie), waarvan immers bekend is dat structuur en werkingsmechanisme anders zijn. Stel nu verder dat tijdens het onderzoek zou blijken dat de automobilisten een aantal ongelukken veroorzaakten, waarvan de oorzaak — bij gebrek aan een redelijke andere verklaring — gezocht werd in een technisch mankement van de gebruikte auto. De onderzoekers (en de automobilisten) mogen dan niet van de autofabrikant vragen aan te tonen dat de ongevallen niet door constructiefouten van zijn auto kunnen zijn veroorzaakt — dat is de „bewijsplicht omdraaien” vindt DUNNING. Gelukkig zijn er fabrikanten die hierover een wat „meer genuanceerd” oordeel hebben. De president van de Upjohn Company (de farmaceutische firma die de tolbutamide- en placebo-tabletten voor de UGDP-studie leverde) schrijft naar aanleiding van het Commissierapport: „We agree with the Committee that it remains with the proponents of the oral agents to conduct scientifically adequate studies to justify the continued use of such agents” (HUBBARD 1975).

Ik heb het voorbeeld van het fiets-auto-tram-experiment niet genoemd om een serieuze discussie uit de weg te gaan en af te buigen in de richting van het scoren-op-punten, maar om er op te wijzen dat in de tolbutamide-controverse ook andere motieven en factoren dan alleen de puur wetenschappelijke in het spel zijn. Ik bedoel dat niet als een verwijt — laat staan als een beschuldiging — aan het adres van mijn critici, het is een simpele constatering. Een patiënt wil graag een geneesmiddel, een arts schrijft graag een geneesmiddel voor, de industrie verkoopt graag en liever meer dan minder. Daar is in principe niets oneerbaars aan, maar men dient het zich wel — en voortdurend — te realiseren. Men leze hierover MÜLLER's (1972) „The overmedicated society: forces in the marketplace for medical care”. Een andere, niet zakelijke, factor die het standpunt van veel medici waarschijnlijk heeft beïnvloed is door SCHWARTZ (1971) als volgt omschreven: „The response of diabetologists has been wryly amusing. Dr. Diabetes has a long-haired son who smokes „pot” and an unmarried daughter who takes the „pill”. The last thing he wanted to hear was that a medication he has been giving his patients for 13 years might be doing them in!”

Het is opvallend dat in het debat over tolbutamide en fenformine de *acuut toxische werking* van deze middelen vrijwel nooit wordt genoemd. DOORENBOS doet dit wel en wijst op een publikatie in dit tijdschrift (DE BAERE e.m. 1973) waarin bij 45 patiënten met hypoglykemie door orale middelen twee doden vielen en bij 23 (!) neurologische uitvalverschijnselen als hemiplegie of epileptiforme crises werden gesignaleerd. SELTZER (1972) berekent in een literatuurstudie van 473 gevallen van hypoglykemisch coma, die in meerderheid (mede)veroorzaakt waren door sulfonylureumpreparaten, het aantal letaal verlopende gevallen op 10% en het aantal doden plus diegenen met ernstige, maar niet dodelijke gevolgen („permanent brain damage, other neurologic deficit or acute myocardial infarction”) op 16 tot 28%, afhankelijk of er met één of met twee middelen werd behandeld. In een recent gepubliceerde studie van 18 diabetes-patiënten met lactaat-acidose, van wie er 15 met fenformine, 2 met metformine en 1 met carbutamide waren behandeld, melden de auteurs (ASSAN e.a. 1975) terloops dat 12 van de 18 patiënten overleden. Predisponerende factoren voor het optreden van „bijwerkingen” door de orale mid-

delen zijn hogere leeftijd, combinaties van geneesmiddelen (waaronder ook niet-antidiabetica), verminderde nier- en (of) leverfunctie en bijkomende ziekten. Men kan moeilijk volhouden dat deze predisponerende factoren nu juist niet zeer frequent worden gevonden bij ouderdomsdiabeten. DOORENBOS vindt het onjuist om de orale middelen hypoglykemie als „bijwerking” te verwijten, maar voor de patiënt is dat een sofisme waar hij of zij weinig begrip voor zal kunnen opbrengen. Ik geef PROUT (1975) gelijk wanneer hij zegt: „When one considers that these are drugs of convenience given without evidence for long-term benefit, it is difficult to excuse as unavoidable this additional price the unsuspecting patients are continuing to pay”. — „A second generation of even more powerful sulfonyleureas with greater risks of discrepancies between dosage and need can only increase this appalling and needless waste of human life.” Dat is forse taal, dat geef ik toe, maar gezien de situatie heel wat reëler dan de toon en conclusie van een recent editorial in de *British Medical Journal* (1975) waarin het heet: „The latest UGDP-report (bedoeld wordt het definitieve rapport over fenformine UGDP-1975), while disquieting, must be weighed against the proved ability of phenformin to correct some of the metabolic abnormalities of adult-onset diabetes and the possible value of its fibrinolytic properties. For the time being the evidence against the drug is not strong enough to warrant abandoning its use in appropriate cases.” Als men bedenkt dat de met fenformine behandelde patiënten van de UGDP-studie een *tweemaal zo hoge totale en cardiovasculaire sterfte toonden* (drie van hen liepen een lactaat-acidose op, één overleed hieraan), dan gaat het niet aan de ongelukken die met de orale middelen voorkomen, te wijzen aan het voorschrijven van deze middelen aan „inappropriate cases.”

Wat ik helemaal niet begrijp is waarom het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen, waarvan men toch het objectief signaleren van bijwerkingen van geneesmiddelen zou mogen verwachten (al of niet voldoende „bewezen”), als reactie op mijn commentaar een ingezonden stuk schrijft waaruit wantrouwen tegen de UGDP en het rapport van de Commissie spreekt. Waarom citeert het Bureau *wel* letterlijk de conclusie van de hierboven genoemde editorial uit de *British Medical Journal*, maar *niet* de conclusie van het fenformine-rapport zelf, terwijl deze uitvoerig gedocumenteerde studie (UGDP 1975) toch veel eerder verscheen (nl. vlak nadat ik mijn commentaar in mei van dit jaar schreef) dan de genoemde editorial. Het UGDP-rapport wordt zelfs niet vermeld bij de door het Bureau opgegeven literatuur, of in ieder geval onjuist vermeld. Moet men daaruit concluderen dat het Bureau het rapport niet heeft gelezen en zijn oordeel over fenformine slechts baseert op een kritisch commentaar over dat zelfde rapport? Waarom noemt het Bureau wel de activiteiten van BRADLEY e.m. (1975) door te vermelden dat „in de V.S. zelfs een commissie in het leven is geroepen, die streeft naar het bundelen van de tegenstand tegen restrictieve maatregelen die de Food and Drug Administration zou kunnen nemen”, maar vermeldt niet dat uit hetzelfde (!) nummer van de *JAMA* van 26 mei 1975 blijkt, dat de FDA deze maatregelen inmiddels al heeft genomen (DAVIDSON 1975). Het Bureau vraagt: „Zo tolbutamide een schadelijke invloed op hart en vaatstelsel zou hebben, mag men dit gegeven dan extrapoleren naar andere bloedsuikerverlagende stoffen?” en noemt dan even verder het standpunt van de Canadian Diabetic Association (FISHER 1975), waaruit ik citeer: „The data published by the UGDP do not provide sufficient evidence to consider tolbutamide (*and by inference*

*other sulfonyleureas* — mijn cursivering) harmful if used in proper doses in suitably selected patients." Mag men dan wel de ene, maar *niet* de andere kant uit extrapoleren?

Waar het eigenlijk om gaat in de UGDP-controverse, wordt goed duidelijk door lezing van MOSS (1975), een auteur die door het Bureau en door VAN SCHAİK wordt aangehaald (niet door mij, dat geef ik toe, maar ik kreeg de JAMA van 26 mei ook pas in handen nadat ik mijn commentaar had ingezonden). Ik citeer het een en ander uit de brief van Moss: „the UGDP-scandal and cover-cup”, „never has there been such a concerted effort to undermine the confidence of patients in their family physician”, „a gross distortion of scientific data”, „a worthless exercise in mathematics”. Wanneer ik dit lees weet ik wel uit welke hoek de wind waait. Collega VAN SCHAİK vindt, dat het weinig zin heeft de elf argumenten, waarop MOSS de UGDP en het Commissie-rapport veroordeelt, te noemen en daarin ben ik het geheel met VAN SCHAİK eens, want al die argumenten en beschuldigingen zijn al uitvoerig in vroegere publikaties (zie de opgegeven literatuur bij mijn commentaar, van *voor- en tegenstanders*) naar voren gebracht en weerlegd en, voor zover van wezenlijk belang, door de Commissie opnieuw beoordeeld en opnieuw als niet voldoende relevant afgewezen. Toch zal ik een paar van die argumenten noemen omdat collega DUNNING en het Bureau dezelfde argumenten aandragen ter staving van hun oordeel. „Almost half of the cardiac deaths occurred in two clinics” roept Moss beschuldigend in 1975. CORNFIELD legde al in 1971 geduldig uit dat het natuurlijk onvermijdelijk is, dat er grote verschillen tussen de klinieken werden gevonden; per kliniek was elke behandelingsgroep niet groter dan maximaal 22 patiënten. „This corresponds to an average of two or fewer cardiovascular deaths per treatment group per clinic. Because of these small numbers, considerable variation in the apparent treatment effect from clinic to clinic is inevitable. It is precisely because of the small numbers of patients available for treatment in any one clinic that a collaborative multiclinic trial is a necessity.” De Commissie zegt: „We conclude that the excess mortality is not in fact confined to a few clinics.” Nog een argument van Moss (en dientengevolge ook van anderen): „The base-line cardiac risk-factors were greater in the tolbutamide-treated group than they were in the placebo-group.” En weer kan men in 1971 bij CORNFIELD lezen dat dit argument ondeugdelijk is. Hij rekent voor hoe de percentages doden door cardiovasculaire oorzaak zich verhouden, wanneer *alle* patiënten die één of meer van de zeven zogenaamde „cardiovascular risk factors” toonden, *niet* worden meegerekend. De verdeling wordt dan: 0,0% voor beide insuline-groepen, 2,6% voor de placebo-groep en 10,0% voor de tolbutamidegroep. De Commissie zegt: „There is no evidence that the baseline differences arising from the randomization contributed in any important way to the finding of adverse effects from tolbutamide.” Ach, zegt DUNNING sprekend over de cardiovasculaire risicofactoren, „deze criteria lijken hoogst gebrekkig — 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” (noemt dan een publikatie uit 1974!) „en niet de al of niet aanwezige electrocardiografische afwijkingen van de norm, die overigens bij herbeoordeling in de UGDP-studie van 19,4% daalden tot 4,1% in 1970 voor de gehele groep”. Collega DUNNING moet ik toch aan de volgende gegevens uit de cardiologische literatuur herinneren: PEARCE e.m. beschreven (al in 1973)

dat bij acht diabetes-patiënten met decompensatio cordis of angina pectoris bij wie myocardbiopsie werd gedaan, in alle gevallen intima-proliferatie van de arteriolen werd gevonden. HAMBY e.m. (1974) beschrijven de coronair-angiografische (en postmortale) bevindingen bij 16 diabetes-patiënten met cardiomyopathie; slechts bij één patiënt werd enige onregelmatigheid (minder dan 25% vernauwing) van een coronairarterie gevonden, de anderen hadden brandschone coronairvaten, ook bij het postmortale onderzoek. Het UGDP-onderzoek had dus vanaf 1960 niet slechts coronaire angiografie, maar ook hartbiopsie bij iedere patiënt moeten uitvoeren.

De UGDP-onderzoekers hebben gesjoemeld met de interpretatie van de ECG's, met de bedoeling een blaam op tolbutamide te werpen, zo leest men tussen de regels (het is elders openlijker gesteld) bij Moss, die pathetisch uitroept: „How can so many abnormal E.C.G.'s become normal?” terwijl BRADLEY e.m. (1975) klagen: „with the revised criteria, any apparent earlier enhanced base-line cardiovascular risk for tolbutamide-treated patients disappeared”. Ook DUNNING laat even merken dat het met die ECG's niet kosher is (zie boven), maar dat maakt voor zijn beoordeling niet uit: ECG-afwijkingen zijn maar gebrekkige criteria. De werkelijkheid is minder wild-romantisch, zoals men bij CORNFIELD kan lezen. In de UGDP werden de ECG's centraal beoordeeld, uiteraard zonder voorkennis van de patiënt, de behandelingsgroep of vroegere ECG's. Aanvankelijk werd hiervoor de „Minnesota Code” gebruikt (gepubliceerd in 1960). In 1968 werd een „revised Minnesota Code” gepubliceerd, waarin nieuwere inzichten (verkregen uit de Framingham-studie) waren verwerkt. Uiteraard werden toen alle UGDP-ECG's opnieuw volgens de nieuwe code beoordeeld.

Het is begrijpelijk dat veel UGDP-onderzoekers er van afzien zich nog langer te verdedigen tegen dit soort bespottelijke, aan paranoia grenzende, beschuldigingen. SCHWARTZ (1971) zegt hierover: „I am at a loss for a proper response. Somehow, an earnest denial („Honest, I am not dishonest”) seems unattractive and ineffectual. Charges of dishonesty are essentially unanswerable.”

Het commentaar van BRADLEY, DOLGER (die de UGDP eens „an American Fiasco” noemde), FORSHAM en SELTZER (1975) bevat geen nieuwe gezichtspunten. De toon is zelfs heel wat ingetogener dan vroeger (zie SELTZER 1972). Men oordele zelf: „It must be acknowledged that there may be a relationship between certain orally administered blood-glucose-level-lowering drugs and increased cardiovascular mortality. — Regardless of whether the *physician or scientist* (mijn cursivering, ik heb dit onderscheid in deze discussie gelukkig nog kunnen vermijden) wishes to emphasize or discount the evidence available, those caring for diabetic patients must recognize that in terms of *cardiovascular mortality* as an endpoint, at least tolbutamide (and possibly all other sulfonyleureas) is probably not beneficial.”

Ik zal niet proberen de kritiek van O'SULLIVAN en D'AGOSTINO (1975) op de door UGDP en Commissie gebruikte statistische technieken te ontzenuwen; dat is niet mijn terrein. Naar ik begrijp baseren zij hun kritiek mede op het voorkomen van de „te gezonde” of „hypernormale” patiënten in de placebo-groep van de UGDP (DUNNING wijst daar ook op). CORNFIELD (1971) liet zien dat niet alleen de placebo-, maar ook beide insuline-groepen „gezonder” waren dan verwacht mocht worden aan de hand van de „U.S. life table population”. Hij wees er verder op dat het verschijnsel van de „te gezonde patiënten” ook in andere

prospectieve studies is gevonden en dus niet uniek is voor de UGDP. De UGDP-patiënten werden onder meer geselecteerd op „a good prognosis for a five-year survival” en het is niet onmogelijk dat dit selectie-criterium de patiëntenpopulatie wat in de „te gezonde” richting heeft verschoven. Maar dit betekent uiteraard niet dat hierdoor ook de vergelijking tussen de groepen onderling vertroebeld wordt.

Collega HOLTZER wil, evenals collega SPREEUWENBERG, antwoord op de praktische vraag hoe men dan wel de diabetes-patiënt dient te behandelen. Ik verwijs hen naar DAVIDSON (1975) en naar CONN's *Current therapy 1974* waar de volgende adviezen worden gegeven: „1. Diet designed to attain and maintain ideal body weight is essential. 2. Phenformin should not be used. 3. Tolbutamide (and by implication other sulfonylurea agents) are highly suspect and should be used only with full knowledge by physician and patient of possible increased risk of cardiovascular death. 4. *If diet therapy is inadequate to prevent symptoms, or if hyperglycemia and acute or chronic complications are present, insulin therapy should be used.* 5. Whether or not modest asymptomatic hyperglycemia in the absence of complications should be treated with insulin is not yet known with certainty; such decisions must be made on the basis of clinical judgment until hard data collected in a properly designed and controlled experiment give us a clear-cut answer.”

DAVIDSON vermeldt: „Oral agent therapy was abandoned in 1.500 patients. Eighteen months later, the blood glucose levels of 60% of these patients were satisfactorily controlled on diet therapy alone. Since 1972, the emphasis on diet therapy and weight reduction has been intensified, and during the last year insulin therapy has been discontinued in all patients who are above ideal body weight.”

Wanneer men op deze wijze diabetes-patiënten zou gaan behandelen, betekent dit niet dat er meer ziekenhuisbedden moeten komen om patiënten „om te zetten op insuline”; dit kan altijd (of vrijwel altijd) poliklinisch gebeuren. (We hebben bovendien in Nederland bedden genoeg.) Het betekent wel, dat er meer diabetes-poliklinieken zullen moeten komen met voldoende personeel, en vooral diëtisten. Wanneer men tegenwerpt dat door dieetmaatregelen, hoe streng ook doorgevoerd, de meeste patiënten toch niet voldoende zullen vermageren, ben ik wel bereid om dat toe te geven, maar dat het veel beter kan dan nu, staat wel vast. Bovendien moet niet vergeten worden, dat tot op heden de placebo-groep van de UGDP (die ook niet genoeg vermagerde) het niet slechter doet dan de met insuline behandelde groepen, maar dat zou in de toekomst kunnen veranderen (zie UGDP 1975). Dat collega HOLTZER in bepaalde situaties waar therapie met insuline *onoverkomelijke* bezwaren oplevert, „naar orale antidiabetica zal willen en mogen grijpen” kan ik mij goed indenken en hij moet dit dan ook zeker niet laten, mits hij bedenkt dat hij in dat geval geen „orale antidiabetica” maar „per os te gebruiken bloedsuikerverlagende stoffen” toedient en voorts, dat het verstandig lijkt deze stoffen te staken zodra de symptomen (b.v. pruritus vulvae) zijn verdwenen. Collega SPREEUWENBERG wil weten hoe in het Wilhelmina Gasthuis patiënten met diabetes worden behandeld. Ik denk niet beter of slechter dan elders in Nederland; wanneer hij bedoelde te vragen hoe *ik* het doe, heeft hij al antwoord gekregen.

De collegae DE NOBEL en VAN 'T LAAR slaan het belang van de UGDP-studie niet zo hoog aan (wanneer ik hen goed begrijp) want: „De UGDP-studie levert geen informatie over de antidiabetische werkzaamheid van de orale mid-

delen” (?), maar zij schuiven wel in hun therapeutisch beleid een eindje in de richting van de UGDP. Hun aanbevelingen blijven echter vaag: „Het algemeen aanvaarde indicatiegebied voor de orale antidiabetica blijft in principe bestaan”, zij streven „krachtiger” naar dieet-therapie en zullen „sneller” en „consequenter” (?) dan tot nu toe overgaan op insuline.” Wat ik beslist niet kan volgen is hun laatste aanbeveling: „Overwogen moet worden om de voorkeur te geven aan een ander sulfonylureumderivaat of biguanide boven tolbutamide en fenformin. In het bijzonder wat de sulfonylureumderivaten betreft moet dan echter rekening gehouden worden met het optreden van meer bijwerkingen.” Dat begrijp ik niet. Mijn advies zou zijn: wanneer een oraal middel gewenst is, geef dan tolbutamide (geen biguaniden, laat staan combinaties) omdat van dat middel tenminste *iets* bekend is, van de andere *niets*.

Met collega DUNNING moet ik nog een aantal tot dusver niet behandelde punten doornemen. Daar is in de eerste plaats zijn wantrouwen tegen gecontroleerde klinische proefopstellingen, men treft dat vaker bij vakbroeders. Hij zegt: „Het is zelfs de vraag of een dergelijke opzet ooit geringe verschillen in behandelingsresultaten overtuigend kan aantonen. — 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 langdurig stolligwerende behandeling van het hartinfarct is daar een schoolvoorbeeld van.” Daartegenover plaats ik dan maar de mening van FREDRICKSON (1968) die zegt: „Field (clinical) trials are indispensable. They will continue to be an ordeal. — If, in major medical dilemmas the alternative is to pay the cost of perpetual uncertainty, have we really any choice?” Ik begrijp wel dat ik bij collega DUNNING niet met de mening van de statistische hogepriesters hoef aan te komen, maar voor anderen is wat zij over „clinical trials” zeggen misschien wel de moeite waard (zie het Commissierapport). Het is overigens wel plezierig dat collega DUNNING zich bij de behandeling van zijn patiënten met matige tot ernstige hypertensie in de rug gesteund weet door de resultaten van een clinical trial (nl. de „Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents” 1967).

De opmerking dat in het Engelse Bedford-onderzoek „tolbutamide primair bleek te beschermen tegen cardiovasculaire complicaties” moet een zetsfout zijn. Er had moeten staan: „tolbutamide aanvankelijk *leek* te beschermen etc.” (zie DOORENBOS 1975 en het Commissierapport). Collega DUNNING zegt: „Er is geen experimenteel onderzoek bekend over de schadelijkheid van tolbutamide voor het hart.” Ik antwoord hem: „Er is geen experimenteel onderzoek bekend over de schadelijkheid van sigaretten roken voor het hart.” Ik kan wel een eind met hem meegaan wanneer hij stelt, doelend op de UGDP-resultaten (en ik vul tussen haakjes in wat ik er graag bij zou willen zien): „De diabetes-patiënt onder tolbutamide-behandeling heeft (ongeveer) dezelfde overlevingskans als de anderen, dezelfde kans op complicaties, maar als hij (of zij) sterft is de oorzaak (te vaak) cardiovasculair.” Want uit de UGDP-cijfers blijkt dat de percentages van „non-fatal myocardial events” in de placebo-groep *hoger*, en van „cardiac deaths” *lager* waren, dan die van de tolbutamidegroep. Dit wijst (ik schrijf niet *bewijst*) er op dat „taking tolbutamide at the time of a myocardial event, greatly increased the chance of death in these patients” (nl. 13% in de placebo- tegenover 55% in de tolbutamide-groep; PROUT 1975). Dit klopt

aardig met wat SOLER e.m. (1975) in Engeland vonden bij hun 285 diabetes-patiënten met een hartinfarct, en ik citeer: „When considering age, duration of diabetes and presence of retinopathy, acute myocardial infarction in diabetics controlled on oral therapy appeared to have a worse outcome than in patients on insulin. Female patients on oral hypoglycaemic drugs had the highest mortality.” De door deze patiënten gebruikte orale middelen waren chlorpropamide, tolbutamide, glibenclamide, fenformine, metformine en combinaties van een sulfonyleureumderivaat met een biguanide.

De patiënten van de UGDP-studie, die vroeger met tolbutamide of fenformine werden behandeld, worden nog steeds gevolgd — de UGDP gaat door! Het „laatste oordeel” over de met tolbutamide behandelde patiënten geeft PROUT (1975) in een „Progress report on the UGDP” waarin hij zegt: „As to cardiovascular death, the previously accelerated mortality rate associated with the presence of a sulfonyleurea during a myocardial insult is now no longer present. — On the basis of the results, one should continue to conclude that if a blood glucose lowering agent is needed in non-insulin dependent diabetics in addition to diet alone, insulin is the agent of preference because it is safer.”

Collega DUNNING verwijt mij — en anderen doen dit ook — dat ik onrust en verwarring zaai onder artsen en patiënten, en dat ik met mijn dogmatische uitspraak „wellicht het startschot geef tot een even heilloos debat als reeds jaar en dag in de Amerikaanse leke- en vakpers bij vlagen woedt”. Voorts ben ik een „oorlogsverslaggever, die zijn werk wat zorgvuldiger en objectiever had moeten doen”. Het heeft mij wel even verbaasd — maar ook geamuseerd — dit te moeten horen van de „medical columnist” van *Elsevier's magazine*, die in dit weekblad van 11 oktober 1975 een pittig artikeltje van zijn hand onder de titel „Storm in een glas suikerwater” liet afdrukken. En, alsof dat niet voldoende was, verscheen dit artikel ook nog in een weekblad, dat onder de onwaarschijnlijke naam „Knack” magazine, en onder het motto „Het Vlaamse magazine voor mensen die denken” onder onze zuiderburen circuleert. Het motto bleek — na lezing — waarschijnlijk als waarschuwing bedoeld. Ik moet collega DUNNING nageven, dat hij in zijn „column” — en ongetwijfeld in het belang van de rust voor dokter en patiënt — verwoed gepoogd heeft de „wetenschappelijke rellenmakerij” de kop in te drukken en hij zal daar zeker in zijn geslaagd, al was het alleen maar wegens de slotzin: „De controverse is dan ook goedgekeurd een schijngevecht over de relatieve en statistische nadelen van een pseudobehandeling voor ouderdoms-diabetes.” Ik neem aan dat ik niemand meer hoeft uit te leggen waarom ik het met „een pseudobehandeling voor ouderdomsdiabetes” roerend eens ben.

De UGDP-studie zal nog lang een strijdpunt blijven en bij tijd en wijle „een kuil om snikkend in te vallen”. De rellenmakerij zal pas ophouden wanneer we ons ten eerste bewust worden van de „formidable forces in the marketplace” (PROUT 1975) en we ten tweede, voortaan alvorens naar de pen te grijpen, eerst de door een opponent aangedragen literatuur zorgvuldig en objectief doornemen.

*Literatuur:* ASSAN, R., C. HEUCLIN, J. R. GIRARD, F. LEMAIRE en J. RAYMOND (1975) Phenformin - induced lactic acidosis in diabetic patients. *Diabetes* 24, 791. — BAERE, H. DE, P. DECRAENE, I. DE LEEUW, P. LEMMENS en H. VERHAEGEN (1973) Hypoglykemie door orale antidiabetica. *Ned. T. Geneesk.* 117, 1021. — BOUMAN, P. R.

(1975) Hartdood en orale antidiabetica: oordeel versus veroordeling. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1682. — BRADLEY, R. F., H. DOLGER, P. H. FORSHAM en H. SELTZER (1975) Settling the UGDP-controversy. *J. Amer. med. Ass.* 232, 813. — Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (1975) Per os te gebruiken bloedsuiker verlagende geneesmiddelen en cardiovasculaire aandoeningen. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1731. — CONN, H. F. (ed.) (1974) *Current therapy 1974*, bl. 386. Saunders Philadelphia. — CORNFIELD, J. (1971) The University Group Diabetes Program. A further statistical analysis of the mortality findings. *J. Amer. med. Ass.* 217, 1676. — DAVIDSON, J. K. (1975) The FDA and hypoglycemic drugs. *J. Amer. med. Ass.* 232, 853. — DOORENBOS H. (1975) Hartdood en orale antidiabetica; het laatste oordeel? *Ned. T. Geneesk.* 119, 1683. — DUNNING, A. J. (1975) Hartdood en orale antidiabetica. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1685. — Editorial (1975) Oral hypoglycaemics in diabetes mellitus. *Lancet* II, 489; (1975) Phenformin and hypertension. *Brit. med. J.* II, 724. — FISHER, A. M. (1975) Oral agents for diabetes. *Canad. med. Ass. J.* 113, 364. — FREDRICKSON, D. S. (1968) The field trial: some thoughts on the indispensable ordeal. *Bull. NY. Acad. Med.* 44, 985. — GOODNER, C. J. en J. T. OGILVIE (1974) Homeostasis of body weight in a diabetes clinic population. *Diabetes* 23, 327. — HAMBY, R. I., S. ZONERAICH en L. SHERMAN (1974) Diabetic cardiomyopathy. *J. Amer. med. Ass.* 229, 1749. — HOLTZER, J. D. (1975) Hartdood en orale antidiabetica. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1686. — HUBBARD, W. M. (1975) The UGDP study. *J. Amer. med. Ass.* 231, 1133. — LEKKERKERKER, J. F. F. (1975) Hartdood en orale antidiabetica; het laatste oordeel? *Ned. T. Geneesk.* 119, 1685. — MOSS, J. A. (1975) The UGDP scandal and cover-up. *J. Amer. med. Ass.* 232, 806. — MULLER, C. (1972) The overmedicated Society: forces in the marketplace for medical care. *Science* 176, 488. — NOBEL, E. DE en A. VAN 'T LAAR (1975) Hartdood en orale antidiabetica. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1732. — O'SULLIVAN, J. B. en R. B. D'AGOSTINO (1975) Decisive factors in the tolbutamide controversy. *J. Amer. med. Ass.* 232, 825. — PEARCE, M. B., R. T. BULLOCK en J. C. KIZZIAN (1973) Myocardial small vessel disease in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 48, suppl. 4, 6. — PROUT, T. E. (1975) A progress report on the University Group Diabetes Program. *Int. J. clin. Pharmacol.* 12, 244. — Report of the Committee for the assessment of biometric aspects of controlled trials of hypoglycemic agents (1975) *J. Amer. med. Ass.* 231, 583. — SCHAIK, C. L. VAN (1975) Hartdood en orale antidiabetica. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1686. — SCHWARTZ, T. B. (1971) The tolbutamide controversy: a personal perspective. *Ann. intern. Med.* 75, 303. — SELTZER, H. S. (1972) Drug-induced hypoglycemia. *Diabetes* 21, 955. — SELTZER, H. S. (1972) A summary of criticism of the findings and conclusions of the UGDP. *Diabetes* 21, 976. — SLER, N. G., M. A. BENNETT, B. L. PENTECOST, M. G. FITZGERALD en J. M. MALINS (1975) Myocardial infarction in diabetics. *Quart. J. Med.* New series XLIV, bl. 125. — SPREEUWENBERG, C. (1975) Hartdood en orale antidiabetica; het laatste oordeel? *Ned. T. Geneesk.* 119, 1687. — TOUBER, J. L. (1975) Hartdood en orale antidiabetica; het laatste oordeel. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1506. — TUNBRIDGE, R. (1975) in: H. KEEN en J. JARRETT, *Complications of diabetes*, bl. 7. Edward Arnold, Londen. — University Group Diabetes Program (1971) II. Mortality results. *Diabetes* 19, suppl. 2, 789; (1975) V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes* 24, suppl. 1, 65. —

Veterans Administration Cooperative Study. Group on antihypertensive agents (1967) *J. Amer. med. Ass.* 202, 1028. — WEINSIER, R. L., A. SEEMAN, G. HERRERA, J. J. SIMMONS en M. E. COLLINS (1974) Diet therapy of diabetes.

*Diabetes* 23, 669. — WEST, K. M. (1973) Diet therapy of diabetes: an analysis of failure. *Ann. intern. Med.* 79, 425.

Amsterdam, oktober 1975

J. L. TOUBER

## BERICHTEN

### Buitenland

#### WERELD

*Tetanus.* Uit de statistieken van de Wereldgezondheidsorganisatie blijkt dat de sterfte aan tetanus in de ontwikkelde landen steeds meer daalt, maar in de ontwikkelingslanden snel stijgt. Tegenover elk sterfgeval in de ontwikkelde landen staan er 135 in de ontwikkelingsgebieden. In de periode 1961-70 is vastgesteld dat tetanus in India en Kenya de voornaamste doodsoorzaak is geweest bij gehospitaliseerde patiënten, en een van de tien belangrijkste doodsoorzaken in verscheidene andere ontwikkelingslanden. Jaarlijks sterven over de hele wereld ongeveer een miljoen mensen aan tetanus; in India alleen al een half miljoen per jaar. In de ontwikkelingslanden zijn het voornamelijk pasgeborenen die als slachtoffers vallen, bijna altijd door infectie via de navelwond. Aangezien tetanus-antitoxine gemakkelijk de placenta passeert, bestaat er vrijwel geen risico bij kinderen van geïmmuniseerde moeders. Wondtetanus bij niet-geïmmuniseerden ontstaat vooral bij verontreiniging door aarde; dit is het reservoir van de tetanus-kiemen. Gedurende de eerste wereldoorlog hebben zich per duizend verwondingen één à twee tetanus-gevallen voorgedaan. In tropische gebieden (bv. de Filippijnen) is het verhoudingsgetal hoger geweest: gedurende de tweede wereldoorlog waren er 45 gevallen per duizend gewonden. Uitroeiing van tetanus is praktisch onmogelijk wegens het ubiquitair voorkomen van de verwekker. Men kan de ziekte echter beteugelen door immunisering van de bevolking. (*Münch. med. Wschr.*, 5 sept. bl. 14.)

#### AFRIKA

*Epidemie van gekoppelde tweelingen?* In een periode van iets meer dan twaalf maanden zijn in het zuidelijk deel van Afrika (ongeveer 30 miljoen inwoners) elf gekoppelde tweelingen geboren. BHETTY en medewerkers (*Lancet*, 18 okt. bl. 741) vermoeden een epidemiologische samenhang met een of andere exogene factor. Immers op de hele wereld werden tot dusverre jaarlijks gemiddeld slechts vijf gekoppelde tweelingen geboren; de incidentie is geringer dan één op de 60.000 bevallingen. In de ziekenhuizen van Kaapstad, waar het afgelopen jaar 20.000 bevallingen hebben plaatsgevonden, zijn drie van de elf ter wereld gekomen; dit zou op zichzelf reeds een vermelding rechtvaardigen. De auteurs zijn er niet in geslaagd een omgevingsfactor aan te wijzen die van oorzakelijke betekenis kan zijn geweest. Raadselachtig is vooral, dat de ouders van de elf gekoppelde tweelingen tot verschillende sociale en etnische groepen behoren, en ook in leefwijze en voedingsgewoonten weinig gemeen hebben. Bij geen der moeders is er sprake geweest van bestraling of van drug-gebruik. Ook de geografische verdeling is onbegrijpelijk; afgezien van de drie Kaapsteedse gevallen hebben de geboorten plaatsgevonden in centra die meer dan duizend mijl uit elkaar liggen. Van een genetische factor is nooit

iets gebleken. De originele „Siamese” tweeling heeft 22 normale afstammelingen gehad. Wel zijn normale tweelingen in de families van de gekoppelde tweelingen vaker voorgekomen. De moeder van de „Siamese” tweeling heeft naderhand nóg een aantal tweelingen gebaard. Wellicht is de gekoppelde tweeling het produkt van interactie van een omgevingsfactor en een latente genetische dispositie, die in een bepaald vroeg delingsstadium van het embryo moet hebben plaatsgevonden.

#### GROOT-BRITANNIË

*BCG-vaccinatie.* In een recent bericht (dit Tijdschrift, 1 nov. bl. 1734) werd de uitspraak van het *Lancet* aangehaald dat de BCG-vaccinatie van schoolkinderen, in verband met de gedaalde tuberculose-incidentie, overbodig was geworden. Thans blijkt evenwel (*Lancet*, 18 okt. bl. 778) dat het BCG-vaccination Subcommittee het BCG-vaccinatieprogramma in het Verenigd Koninkrijk wil voortzetten, zulks in verband met de omstandigheid dat bij de immigranten, vooral die welke uit Pakistan, Bangladesj, India en Afrika komen, de tuberculose-frequentie nog steeds hoog is. De subcommissie dringt erop aan, de kinderen van deze immigranten te vaccineren, hetzij bij hun geboorte, hetzij bij hun aankomst in Engeland. Verder is opsporing noodzakelijk van alle tuberculosegevallen, alsmede van alle personen die daarmee in contact zijn geweest.

#### VERENIGDE STATEN

*Levensverwachting.* Volgens een artikel in het *Statistical Bulletin* (april 1975) van de Metropolitan Life Insurance Company heeft de levensverwachting van een pasgeborene in de Verenigde Staten in 1974 een „all-time high” bereikt. De gemiddelde leeftijd bedroeg toen 71,9 jaren, dat is een stijging met 0,6 jaar ten opzichte van het voorgaande jaar, een stijging met 1,2 jaar t.o.v. 1969-71 en met 12,7 t.o.v. 1929-31, in welk tijdvak de levensverwachting gemiddeld 59 jaar bedroeg. Zowel voor mannen als voor vrouwen is de levensverwachting in 1974 omhoog gegaan, nl. resp. tot 68,1 en 75,8 jaren. De verwachting van mannen op hun 65e levensjaar bedroeg gemiddeld 13,0 jaren, hetgeen evenveel is als de verwachting voor vrouwen die 5½ jaar ouder zijn.

*Encephalitis-explosies.* In drie gebieden hebben zich explosies van „mosquito-borne” encephalitis voorgedaan. In Mississippi en Illinois betrof het de „St. Louis-encephalitis”, in Minnesota en North Dakota de westelijke paarde-encephalitis (western equine encephalitis). Volgens het federale Center for Disease Control zijn begin september in Mississippi 232 gevallen gerapporteerd. De virussen van beide encephalitis-vormen worden overgebracht door Culex-muggen, in het bijzonder *Culex pipiens* en *Culex tarsalis*. De virussen worden in stand gehouden door een natuurlijk reservoir bij vogels. De sterfte bedroeg in Mississippi onge-