

## *Behoort een stage op een afdeling van intensieve verzorging van pasgeborenen een verplicht onderdeel te zijn van de opleiding tot obstetricus?*

Gaarne zou ik het pleidooi van Van der Lugt et al. willen steunen ten aanzien van het incorporeren van een stage intensive care in de opleiding tot gynaecoloog.<sup>1</sup> In feite dient deze stage niet alleen de intensive care van pasgeborenen te omvatten, maar ook die van volwassenen, zoals enige jaren al gebruik is in het ziekenhuis Leyenburg (opleider: dr. J.E.M. Evers). De assistent raakt dan niet alleen vertrouwd met de interne kant van intensive care-patiënten, maar tevens met beademingsmethoden, pijnbestrijding en diverse invasieve bewakingsmethoden. Een ander verschil met de door Van der Lugt et al. bepleite stage vormt de duur en het tijdstip, in dit geval een halfjaar aan het begin van de opleiding. Een aanbevelenswaardige toevoeging aan de opleiding.

### LITERATUUR

<sup>1</sup> Lugt B van der, Mettau JW, Wallenburg HCS. Behoort een stage op een afdeling van intensieve verzorging van pasgeborenen een verplicht onderdeel te zijn van de opleiding tot obstetricus? Ned Tijdschr Geneeskd 1984; 128: 321-2.

Den Haag, februari 1984

M.C.W. SCHOLTES

Wij zijn het met collega Scholtes eens, dat de arts-assistent in opleiding voor het specialisme Obstetrie en Gynaecologie tijdens zijn opleiding ook kennis nemen van de principes van de intensive care-bewaking en behandeling van volwassenen. Dit onderwerp viel echter buiten het bestek van ons artikel.

Rotterdam, maart 1984

B. VAN DER LUGT

J.W. METTAU

H.C.S. WALLENBURG

## *Orale antidiabetica*

Het UGDP-onderzoek (University Group Diabetes Program) naar het effect van orale bloedsuikerverlagende middelen<sup>1</sup> heeft geleid tot hevige discussies, bitse uitspraken en eenzijdige commentaren van critici<sup>2,4</sup> en van verdedigers.<sup>5-7</sup> Het weinig genuanceerde commentaar van Erkelens in dit tijdschrift<sup>8</sup> bevat een aantal onjuistheden en zou kunnen leiden tot de misvatting dat er sprake is van een objectief en niet meer ter discussie staand oordeel, in plaats van een extreem standpunt.

Wij achten het onjuist bij het al dan niet voorschrijven van orale (bloedsuikerverlagende) middelen uit te gaan van de vraag aan de patiënt: „Wilt u een normaal, dus lager, bloedsuikergehalte, of wilt u langer leven?” Ook al zou het waar zijn dat de met deze middelen behandelde patiënten niet langer leven dan patiënten die alleen dieet gebruiken (en dat is nog steeds controversieel<sup>9-11</sup>), dan nog zou men daaruit niet mogen concluderen dat „er vrijwel geen indicatie voor orale antidiabetica bestaat”.<sup>8</sup> Hoge bloedsuikergehaltes veroorzaken aanzienlijke morbiditeit en geven klachten. Dieet alleen helpt daartegen lang niet altijd. Er is een overstelpende hoeveelheid feiten die verband aantoont tussen de kwaliteit van de regeling van het bloedsuikergehalte en het optreden van neuropathie, retinopathie en

nefropathie.<sup>12,13</sup> Goede bloedsuikerregulatie is dus noodzakelijk. Daarmee lijken we nog niets te vermogen tegen de verhoogde kans op hart- en vaatziekten, die alle diabetici nog steeds hebben. Dit noopt tot verder onderzoek, maar vormt geen argument voor of tegen welk bloedsuikerverlagend regime dan ook, tenzij één zo'n regime oorzaak zou zijn voor verhoging van dit risico. Maar dat wordt na de volledige her-analyse van de oorspronkelijke gegevens door Kilo et al. niet meer aanvaard.<sup>9</sup> Het niet vermelden van deze publikatie vinden wij misleidend. De tegenargumentatie, waarmee de UGDP-onderzoekers in hun „final report”<sup>10</sup> de discussie weer geopend hebben, overtuigt ons niet, anderen wellicht wel.

Niet van insuline afhankelijke patiënten (diabetes type 2) dienen niet onnodig met orale middelen behandeld te worden, of met insuline, doch pas wanneer dieet alleen onvoldoende is gebleken. De klachten en risico's van hyperglykemie moeten evenwel bestreden worden. Wanneer dat met een dieet niet lukt, vormen de sulfonyleureum-derivaten daartoe een zeer geschikt middel, mits blijvend gecombineerd met dieet en een streven naar een zo goed mogelijk lichaamsgewicht. Tegenover de verdenking die volgens sommigen tegen orale middelen gerechtvaardigd blijft,<sup>7,10,14</sup> staat een aantal voordelen, althans van sulfonyleureum-derivaten boven insuline. Het werkingsmechanisme van orale middelen zou onduidelijk zijn<sup>8</sup>, maar wat sulfonyleureum in hoofdzaak doet, is zonneklaar: het vergroot de insuline-productie van de  $\beta$ -cel. Bij alle opgetoogtheid rond de kunstmatige humane insuline<sup>15</sup> zou men haast vergeten dat de insuline die het pancreas van de patiënt produceert, óók menselijk is. Bovendien komt het, in tegenstelling tot geïnjecteerde insuline, op de fysiologische plek terecht en de beschikbaarheid ervan in de bloedbaan wordt mede gestuurd door de bloedsuikerspiegel van het moment.

Sulfonyleureum-derivaten kunnen tot aanvallen van hypoglykemie leiden, maar dat maakt ze niet slechter dan exogene toegediende insuline.

Het is onjuist om, alle orale middelen op een hoop vegend, te stellen dat er „veelvuldig voorkomende bijwerkingen” zijn. Het wordt misleidend wanneer zo'n mededeling wordt gevolgd door het verhaal van de melkzuuracidose. Die kwam namelijk niet vaak voor en alleen bij gebruik van bepaalde biguaniden. De ernst van het ziektebeeld was reden om die middelen uit de handel te nemen. Daarna mogen ze, vinden wij, ook wat betreft de bijwerkingen niet meer meetellen.

Voor orale „antidiabetica” gelden stricte indicaties, contra-indicaties en voorzorgen net als voor ieder ander therapeutisch middel, inclusief insuline. Het is onjuist om een groep van pharmaca te verketteren op grond van een onderzoek, dat geen onweerlegbare conclusies heeft opgeleverd, zoals het UGDP-onderzoek. Dat is naar onze mening nu alleen nog interessant voor statistici en wetenschapsfilosofen, en kan verder het best worden bijgezet in de rij van grootse mislukkingen in de medische geschiedenis.

### LITERATUUR

<sup>1</sup> University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. I. Design, methods and baseline results. II. Mortality results. Diabetes 1970; 19 (suppl 2): 747-830.

<sup>2</sup> Feinstein AR. An analytic appraisal of the University Group Diabetes Program (UGDP) study. Clin Pharmacol Ther 1971; 12: 167-91.

<sup>3</sup> Schor S. The University Group Diabetes Program. A statistician looks at the mortality results. JAMA 1971; 217: 1671-5.

<sup>4</sup> Seltzer HS. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program. (UGDP). Diabetes 1972; 21: 976-9.

- 5 Cornfield J. The University Group Diabetes Program. A further statistical analysis of the mortality findings. *JAMA* 1971; 217: 1676-87.
- 6 Prout TE, Knatterud GL, Meinert CL, Klimt CR. The UGDP controversy. Clinical trials versus clinical impressions. *Diabetes* 1972; 21: 1035-40.
- 7 Toubert JL. Hartdood en orale antidiabetica: het laatste oordeel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1975; 119: 1506-8.
- 8 Erkelens DW. Orale antidiabetica, zoethouders voor dokter en patiënt. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 2380-1.
- 9 Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The crux of the UGDP. Spurious results and biologically inappropriate data analysis. *Diabetologia* 1980; 18: 179-85.
- 10 University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation on insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982; 31 (suppl 5): 1-81.
- 11 Keen H, Jarrett RJ. The effect of carbohydrate tolerance on plasma lipids and atherosclerosis in man. In: Jones RJ, ed. *Atherosclerosis, proceedings of the second international symposium*. Heidelberg, 1970: 435-44.
- 12 Tchobroutsky G. Relation of diabetic control to development of microvascular complications. *Diabetologia* 1978; 15: 143-52.
- 13 Camerini-Davalos RA, Velasco C, Glasser M, Bloodworth JM. Drug-induced reversal of early diabetic microangiopathy. *N Engl J Med* 1983; 309: 1551-6.
- 14 Report of the committee for the assessment of biometric aspects of controlled trials of hypoglycemic agents. *JAMA* 1975; 231: 583-608.
- 15 Toubert JL. Humane insuline. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 684-6.

Nijmegen, januari 1984

E. DE NOBEL  
A. VAN 'T LAAR

Al is „verketteren” van geneesmiddelen niet mijn voornaamste taak als receptenschrijver, ik ben toch gehouden regelmatig met mijn Nijmeegse collegae het „enig ware geloof” in die middelen kritisch te bezien. Ik moet ervan overtuigd zijn dat mijn pillen óf het leven verlengen óf de kwaliteit van leven verbeteren. Het „final report” van de UGDP bevat, en dat staat los van „overtuigen”, droge feiten die ondubbelzinnig aantonen dat de sterfte van patiënten die typisch behoren tot de categorie met diabetes type 2, niet lager is bij behandeling met medicamenten of insuline dan bij dieetbehandeling. Het rapport bevat (maar hier spreekt inderdaad interpretatie) afdoende argumenten om de kritiek die over eerdere rapporten is uitgestort, te weerleggen. Ik zou de geïnteresseerde aanraden zelf de 81 pagina's door te lezen. De mening van Jarrett dat diabetes type 2 ontstaat bij mensen die toch al eigenschappen hebben die het risico voor hart- en vaatziekten verhogen, stelt het niet vinden van verbetering van macro-angiopathie na goede bloedsuikerregulatie in een interessant licht.<sup>1</sup>

De Nobel en Van 't Laar halen als onderdeel van een „overstelpende hoeveelheid feiten” voor het bestaan van een causaal verband tussen bloedsuikerregulatie en retinopathie-nefropathie het artikel van Camerini-Davalos aan. Daarin wordt beschreven dat de basale membraan van vaten in spierweefsel na glipizide dunner wordt. Ik zou ook het commentaar van Siperstein noemen in dezelfde *New England Journal of Medicine*, waarin na het aanhalen van 7 onderzoeken over het niet verbeteren van retinopathie en nefropathie bij optimale bloedsuikerregulatie gesteld wordt: „... that with the methods of insulin administration currently available, rigorous glucose control has little, if any, beneficial effect on the progression of retinopathy and nephropathy”.<sup>2</sup> En, hoewel mijns inziens het verband tussen hyperglykemie en neuropathie beter gedocumenteerd is, hebben wij en anderen de grootste moeite om aan te tonen dat de zenuwgeleidingstijd of de vibratieperceptie verbetert na optimale bloedsuikerregulatie met continue subcutane insuline-infusie.<sup>3</sup> Blijven die aspecten van de kwaliteit van leven die kennelijk moeilijk te kwantificeren zijn.

Ik kan ook in de reactie geen verwijzing vinden waarin de blijvende vermindering van hyperglykemische „klachten” na orale bloedsuikerverlagende middelen gedocumenteerd

wordt. Hoewel de  $\beta$ -cel-stimulerende werking van orale bloedsuikerverlagende middelen bekend is, is het mijns inziens niet te verwachten dat de extra stimulatie, van door hoge glucosegehalten reeds maximaal gestimuleerde insuline-afgifte, de werkelijke, thans niet precies gelokaliseerde, oorzaak van type 2-diabetes: insulineresistentie, geneest.

Komen de bijwerkingen van sulfonyleureumderivaten „veelvuldig” voor? Wanneer men zorgvuldig kijkt, zijn ze in ieder geval minder zeldzaam dan men met de klinische intuïtie zou aannemen. Asplund et al. stellen na beschrijving van 57 patiënten met hypoglykemie, van wie 10 stierven: „thus, it is not uncommon for glibenclamide, like the first generation sulfonyleureas, to cause serious protracted and even fatal hypoglycemic events”.<sup>4</sup>

Totdat over werkingsmechanismen, vermindering van klachten en bijwerkingen meer bekend is, blijft het nodig voor de statistische medicus en de filosofische therapeut zijn geneesmiddelenarsenaal te behoeden voor grootse mislukkingen.

#### LITERATUUR

- 1 Jarrett RJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease - chicken, egg or neither? *Diabetologia* 1984; 26: 99-102.
- 2 Siperstein MD. Diabetic microangiopathy and the control of blood glucose. *N Engl J Med* 1983; 309: 1577-9.
- 3 Service FJ et al. Effect of blood glucose control on peripheral nerve function in diabetic patients. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 283-9.
- 4 Asplund K, Wiholm B-E, Lither F. Glibenclamide associated hypoglycaemia: a report on 57 cases. *Diabetologia* 1983; 24: 412-7.

Utrecht, maart 1984

D. W. ERKELENS

### „Boordeknoopjes”

Wentges en De Vries bespreken de behandeling van otitis media met effusie (OME).<sup>1</sup> Hun opmerking „Bestraling van de epipharynx wordt wegens het gevaar van het veroorzaken van epipharynx tumoren tegenwoordig vrijwel niet meer toegepast”, nodigt uit tot enige aanvullende opmerkingen.

Bestraling van de epipharynx ter verbetering van de tubafunctie wordt op tweeërlei wijze uitgevoerd: uitwendig met orthovolt<sup>2</sup> of telecaesium (Bohdorf W, schriftelijke mededeling) en inwendig met radium<sup>3</sup> of strontium.<sup>4</sup> Een oorzakelijk verband tussen uitwendige bestraling van het hoofd-halsgebied en tumorinductie staat vast. Hoewel de schildklier als meest gevoelige orgaan de grootste bekendheid heeft gekregen,<sup>5</sup> zijn o.a. ook hersenen<sup>6</sup> en speekselklieren<sup>7</sup> vatbaar voor door stralen geïnduceerde tumoren. Het verband tussen inwendige (radium)bestraling van de epipharynx en het ontstaan van hoofd-halstumoren, met name in de hersenen, is onlangs in een historisch cohort-onderzoek naar voren gebracht,<sup>8</sup> maar mag vooralsnog niet als vaststaand worden aangenomen. De epipharynx, het doel van de bestraling van OME, lijkt weinig gevoelig te zijn voor door stralen geïnduceerde tumoren. In de literatuur wordt een dergelijke tumor althans niet vermeld. Uit een patient-controle-onderzoek blijkt dat blootstelling aan straling niet voorkomt in de ziektegeschiedenis van een groot aantal patiënten met een epipharynxcarcinoom in tegenstelling tot die van patiënten met een meso- of hypopharynxcarcinoom.<sup>9</sup>

Zijn er, behalve de vrees voor tumorinductie, nog andere redenen aan te geven waarom bestraling van de epipharynx niet of nauwelijks meer wordt toegepast? Strenger geworden eisen op stralencygiënisch gebied? Het ongeval in februari 1958 te Putten, waarbij de inhoud van een radium-