

**Vraagstelling** Deze Cochrane-review vergelijkt de effectiviteit en veiligheid van het toevoegen van LWBM versus LTRA bij astmapatiënten die ondanks regelmatig gebruik van inhalatiesteroïden nog niet symptoomvrij zijn.

**Methoden** De auteurs deden een zoekopdracht naar RCT's bij volwassenen of kinderen met astma waarbij ten minste gedurende 4 weken LWBM's of LTRA's waren toegevoegd aan een stabiele dosis inhalatiesteroïden. Twee reviewers beoordeelden deze trials onafhankelijk van elkaar.

De primaire uitkomstmaat was het aantal exacerbaties waarvoor een stootkuur prednison nodig was. Secundaire uitkomstmaten waren: longfunctie (PEF 's ochtends en 's avonds, FEV<sub>1</sub>), symptoomscores, het gebruik van kortwerkende bronchusverwijders, uitval tijdens het onderzoek door bijwerkingen, en eosinofilie als parameter voor de allergische hyperreactiviteit.

**Resultaten** De auteurs vonden 185 onderzoeken, waarvan er 12 voldeden aan de inclusiecriteria. Vier van deze 12 waren abstracts met onvoldoende data om te kunnen aggregeren. Uiteindelijk bleven 8 onderzoeken over met in totaal 5895 patiënten. Alle onderzoeken hadden in de ene arm toevoeging van een LWBM aan de inhalatiesteroïden en in de andere een LTRA. De methodologische kwaliteit van alle onderzoeken was uitstekend.

De primaire uitkomstmaat (exacerbaties) was gemeten in 6 van de 8 onderzoeken met in totaal 5571 patiënten. In de LWBM-groep traden 17% minder exacerbaties op dan in de LTRA-groep. Opvallend was dat de reductie van exacerbaties veel groter was in de subgroep die de inhalatiesteroïden en LWBM in één inhalator kreeg dan in die met 2 afzonderlijke inhalatoren (50 respectievelijk 10%).

LWBM's deden het beter dan LTRA's op nagenoeg alle uitkomstmaten: de PEF 's ochtends en 's avonds, FEV<sub>1</sub>, gebruik kortwerkende bronchusverwijders, score kwaliteit van leven bij astma, klachtsscore overdag, ontwaken 's nachts, uitval uit het onderzoek vanwege alle redenen bij elkaar en patiënttevredenheid. De patiënttevreden-

heid was hoog in beide groepen: 85% in de LWBM-groep en 76% in de LTRA-groep. Er waren geen verschillen in uitval vanwege bijwerkingen of vanwege matige controle van de astma, ziekenhuisopnames en scores over bijwerkingen. In slechts 2 onderzoeken was eosinofilie in het serum onderzocht als allergieparameter; hier bleek een licht voordeel voor de LTRA-groep. Nachtelijke symptomen en overlijden vielen buiten de meta-analyse omdat ze slechts in één onderzoek waren meegenomen.

**Conclusie** De auteurs merken op dat de 8 onderzoeken een behoorlijk homogene onderzoekspopulatie vertegenwoordigen. Er waren onvoldoende gegevens om iets te zeggen over kinderen en patiënten boven de 65 jaar, rokers, andere LWBM's dan salmeterol, andere LTRA's dan montelukast, hogere doses inhalatiesteroïden dan equivalent met 400-500 µg budesonide daags, of over patiënten met allergische rinopathie. Ook missen zij gegevens over de therapietrouw: de combinatie van inhalatiesteroïden en LWBM in één inhalator lijkt een duidelijke positieve invloed te hebben, maar onduidelijk blijft of een tweemaal daagse doseerfrequentie gevolgen heeft voor de therapietrouw.

## Commentaar

De resultaten leggen een stevig fundament onder de combinatie van inhalatiesteroïden en LWBM in stap 3 van het behandelingschema van de NHG-Standaard Astma bij volwassenen. Uit vervolgonderzoek kan nog blijken dat bepaalde subgroepen patiënten baat hebben bij LTRA's, maar het is onwaarschijnlijk dat dit alsnog het algemene beleid wordt. De aanbeveling om bij vervolgonderzoek standaardparameters voor de therapietrouw mee te nemen, is zeer behartenswaardig want zeker bij inhalatietherapie bepaalt de therapietrouw veel van het uiteindelijke succes van de behandeling. Ook LTRA's dienen toegevoegd te worden aan inhalatietherapie met steroïden die bovendien twee keer daags gedoseerd worden, en uit deze meta-analyse komt al het beeld naar voren dat de ene gecombineerde inhalator een groter voordeel

heeft dan dat van het kunnen slikken van een LTRA.

De opmerking van de auteurs over de allergische rinopathie brengt mij op het belang van de beoordeling van nasale klachten bij astma. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat nasale steroïden minder systemische bijwerkingen hebben dan pulmonale. Een onderzoek naar het effect van het op indicatie toevoegen van nasale steroïden bij de controle van het astma lijkt me zinnig.

Ik heb één punt van kritiek. De auteurs zochten ook naar onderzoeken die buiten de vraagstelling vielen. De vraagstelling was wat een betere toevoeging aan inhalatiesteroïden is: LWBM of LTRA. Dan volstaan onderzoeken waarin de arm met LWBM erbij wordt vergeleken met de arm met LTRA erbij. Er werd echter ook gezocht naar onderzoeken buiten deze rechtstreekse vergelijking om: toevoeging van LWBM versus inhalatiesteroïden alleen, en van LTRA versus inhalatiesteroïden alleen. Drie potentiële vergelijkingen in één zoekopdracht in plaats van één geeft een nodeloos complex analyse-schema, nog daargelaten dat ook nog de set effectparameters tussen deze drie vergelijkingen fors kan verschillen. Het loopt goed af, want bij alle acht uiteindelijk geselecteerde onderzoeken gaat het om de vergelijking LWBM versus LTRA. De te ingewikkelde zoekstrategie had dus geen invloed op het uiteindelijke resultaat.

Wouter van Hensbergen

## Antihypertensiva bij personen van het negroïde ras

Brewster LLM, Kleijnen J, Van Montfrans GA. Effect of antihypertensive drugs on mortality, morbidity and blood pressure in blacks. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Chichester: Wiley.

**Achtergrond** Personen van het negroïde ras hebben over het algemeen vaker en ernstiger vormen van hypertensie, met orgaanschade in een vroeger stadium en een hogere mortaliteit als gevolg. Richtlijnen besteden zelden aandacht aan deze groep patiënten. Ook in de

NHG-Standaard Hypertensie komt het probleem niet aan de orde. In Nederland wonen veel creolen die veelal afkomstig zijn uit Suriname en de Nederlandse Antillen en Afrikanen uit onder meer Ghana en Somalië. Zij verschillen genetisch en in sociaal-cultureel opzicht nogal van autochtone Nederlanders. De selectie van antihypertensiva van eerste en tweede keus in de NHG-Standaard is gebaseerd op onderzoek bij Europeanen, Amerikanen en Australiërs van het Kaukasische ras. Met deze Cochrane-review is beoogd bij mensen van het negroïde ras het effect van de verschillende antihypertensiva (in regimes met slechts één antihypertensivum) op de bloeddruk en de relevante eindpunten als de kans op orgaanschade en sterfte te onderzoeken. Ook de bijwerkingen zijn nagegaan.

**Methoden** In de review is niet alleen naar relevante onderzoeken in Medline (1966-2003) en EMBASE (1980-2003) gezocht, maar ook in Afrikaanse en Latijns-Amerikaanse databases. Daarnaast is de farmaceutische industrie gevraagd naar de resultaten van mogelijk ongepubliceerd werk en zijn experts geraadpleegd. Er is niet geselecteerd op taal.

Twee reviewers hebben gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken onafhankelijk van elkaar geselecteerd. Er is een onderscheid gemaakt tussen Afrikaanse en (Latijns-)Amerikaanse onderzoeken omdat in de Amerikaanse samenleving in de negroïde populatie een genetische vermenging met Kaukasiërs heeft plaatsgevonden van naar schatting 25%.

**Resultaten** Uit de 2200 referenties hebben 2 reviewers 26 onderzoeken naar het effect van antihypertensieve monotherapie op de bloeddruk en 4 onderzoeken naar het effect op de morbiditeit en de mortaliteit bij mensen van het negroïde ras geselecteerd.

Bètablokkers en ACE-remmers bleken geen significant effect te hebben in termen van daling van de bloeddruk. Diuretica, calciumantagonisten en A-II-antagonisten doen de bloeddruk wel dalen. De calciumantagonisten bleken effectief bij alle patiënten, ook bij diegenen met een zeer hoge diastolische bloeddruk.

Is eenmaal een goede bloeddruk bereikt, dan verschillen de gebruikte antihypertensiva niet in het uiteindelijk effect op de ziekte- en sterftkans.

## Commentaar

De publicatie van deze Cochrane-review is niet zonder slag of stoot tot stand gekomen. Er heeft een zeer uitgebreide discussie met de Cochrane-referenten plaatsgevonden, wat geresulteerd heeft in twee 'waarschuwingen van de referenten' die aan de review voorafgaan. Zo hebben de referenten de bevinding van de auteurs dat bètablokkers de bloeddruk zouden kunnen verhogen en dan ook gestopt zouden moeten worden, uit het abstract en de *Implications for practice* verwijderd.

De tweede waarschuwing betreft een niet helemaal helder verschil van mening over het effect van diuretica bij personen van het negroïde ras en het feit dat er meer

diabetes voorkwam bij de diuretica- en bètablokkergebruikers.

De resultaten over het bloeddrukverlagende effect van de verschillende antihypertensiva zijn overtuigend. Diuretica en calciumantagonisten verlagen de bloeddruk bij personen van het negroïde ras goed. Is er echter met andere middelen een goede bloeddruk bereikt, dan is er geen reden de medicatie te veranderen.

De review is om begrijpelijke motieven gericht op regimes met slechts één antihypertensivum. Uit de praktijk weten we dat vaak meerdere antihypertensiva tegelijk gebruikt worden. Vaak is één middel niet voldoende en de bijwerkingen van meerdere laag gedoseerde antihypertensiva zijn vaak minder dan bij een regime met één hoog gedoseerd antihypertensivum.

Het effect op de ziekte- en sterftkans bleek lastiger te interpreteren. Er zijn voor deze analyse subgroepen uit vier onderzoeken gebruikt. De regimes verschillen nogal, in de resultaten worden verschillende eindmaten gebruikt en op elk onderzoek zijn wel methodologische aanmerkingen te maken. Dit rechtvaardigt alleen de voorzichtige conclusie dat er geen significante verschillen zijn in het effect op morbiditeit en mortaliteit tussen de antihypertensiva. Terecht zeggen de auteurs dat meer en langduriger onderzoeken nodig zijn om dit effect te beoordelen. Het gaat dan met name om aanwijzingen dat diabetes meer zou voorkomen bij mensen van het negroïde ras die diuretica en bètablokkers gebruiken.

H.G.L.M. Grundmeijer

## Boeken

### Eye opener

Baggen JL, Van Leeuwen YD. *Oogheelkunde. Practicum huisartsgeneeskunde. Een serie voor opleiding en nascholing*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2004. 64 pagina's, € 22,00. ISBN 90-352-2738-7.

De heldere aanpak en praktijkgerichte indeling van deze nieuwe uitgave in de bekende serie, maken de lezer (opnieuw)

enthousiast voor oogheekundige problematiek in de huisartsgeneeskunde.

Het boek is ingedeeld in korte hoofdstukken zoals scheelzien bij kinderen, *mouches volantes* en conjunctivitis. Ieder hoofdstuk begint met een casus waarna de algemene klinische presentatie wordt beschreven. Daarna volgt een korte en duidelijke uitleg over de pathofysiologie en de epidemiologie. Het gemis aan illustraties

wordt hiermee vrijwel tenietgedaan. Uitvoerig en gedetailleerd staan de auteurs stil bij de relevante onderzoeken die moeten plaatsvinden. Bijvoorbeeld het diagnostisch refracteren: hoe moet je dat doen en hoe interpreteer je de uitkomsten? Er komt meer bij kijken dan je in eerste instantie zou denken. In het bijzonder bij hypermetropie (verziendheid) moet je weten hoe je de resul-