

Screening: zorgvuldige afwegingen versus commerciële medicalisering

R. W. M. GIARD

Hij dwaalt, de mens, zolang
hij streeft.
J.W.von Goethe, Faust¹

Wat is het nut van niet-weten? Kunnen mensen te veel weten over hun gezondheidstoestand? In Euripides' versie van de Prometheusmythe was er een tijd dat de mensen lusteloos somberden in hun holen omdat zij weet hadden van het precieze uur van hun dood. Maar Prometheus schonk hun het vergeten: zij bleven even sterfelijk als voorheen, maar het ondragelijke weet hebben van hun sterfmoment was voorbij. Er borrelde weer levenslust op in de mens, aangewakkerd door het extra geschenk van het uit de hemel gestolen vuur. Met dat vuur kon erts gesmolten en ijzer gesmeed worden en zo ontwaakte het technologische vernuft in de mens.

Die vindingrijkheid – wij gaan nu van het godenverhaal naar de geneeskunde – leidde ook tot technieken waarmee ziekten konden worden onderzocht en opgespoord. Inzicht in het ontstaan van ziekten bracht de mogelijkheid om ze met veelal eenvoudige middelen te voorkomen: met goede hygiëne en sanitaire voorzieningen of vaccinaties bleken bijvoorbeeld infectieziekten die tot dan toe zeer veel slachtoffers maakten, te bestrijden. De primaire preventie deed haar intrede. Ziekten zoals maligne tumoren met een ingewikkelde ontstaanswijze en een lange subklinische ontwikkeling bleken met – veelal beeldvormende – diagnostische technieken al op te sporen voordat ze klinisch manifest werden. Zo kwam secundaire preventie binnen bereik, want waarom afwachten met behandelen tot ziekte zich openbaart? Is vroege behandeling van elke potentieel letale aandoening niet het beste middel? Moet niet iedereen periodiek aan diagnostische onderzoeken worden onderworpen om ziekten zo vroeg mogelijk op te sporen en worden daarmee onnodig lijden en misschien zelfs het sterven afwendbaar?

Die volkomen natuurlijke angst voor verlies van gezondheid en leven met de ruim geafficheerde opkomst van vroege diagnostiek doet een onverzadigbare honger naar diagnostische informatie bij de bezorgde gezonden ('worried well') ontstaan, zodanig dat er een heuse screeningsindustrie lijkt te ontstaan.² Maar nemen wij daarmee niet weer afscheid van de ons geschonken zorgeloosheid? En brengt die screeningsindustrie ons louter heil? Voortdurende waakzaamheid blijkt geboden,

want bij het beantwoorden van die laatste vraag kan het snel gebeuren dat voordelen worden uitvergroot en nadelen onderschat en met een grote en onverzadigbare markt voor gezondheidsconsumptie ligt winstbejag op de loer. Evenwichtig informeren van deelnemers is geboden.

OBSTAKELS BIJ EEN EVENWICHTIG WAARDEOORDEEL

Waarom is het juist bij dit onderwerp zo moeilijk om voor- en nadelen tegen elkaar af te wegen en waarom claimen onderzoekers gunstige effecten van kanker-screening die vervolgens door andere wetenschappers op reële gronden sterk worden genuanceerd? Er zijn verschillende factoren die een afgewogen oordeel in de weg kunnen staan en daarvan zal ik er twee benadrukken: de selectieve manier waarop de resultaten van secundaire preventie worden gerapporteerd en de voortdurende technologische ontwikkelingen.

Selectieve rapportage van resultaten. Gunstige effecten worden uitvergroot en er is te weinig systematische aandacht voor de nadelige uitwerkingen. De relatieve sterftereductie is voor de potentiële deelnemer aan screening het indrukwekkendste cijfer voor het effect ervan. Deze maat is echter propagandistisch, niet realistisch. Screening heeft uiteenlopende, soms tegengestelde, effecten, die aan de hand van verschillende parameters moeten worden beoordeeld: wat is de absolute sterftedaling aan de ziekte? Wat is het effect op de totale sterfte? Hoeveel personen moeten hoe lang worden gescreend om één individu het leven te redden? Hoeveel ziektegevallen worden er gemist? Hoe groot is de toename van de levensverwachting voor alle deelnemers? Hoeveel personen worden onnodig onderworpen aan nadere diagnostiek en behandeling en hoeveel overlijden daaraan? Wat zijn de langetermijneffecten?

Het is instructief om in plaats van met percentages te werken met concrete getallen en te laten zien wat de effecten zijn bij een cohort van 1000 of 10.000 aan screening onderworpen personen.³ Twee recente artikelen illustreren zo'n werkwijze. Raffle et al. laten zien hoe in hun regio screening op baarmoederhalskanker uitpakt: van 10.000 vrouwen die gedurende 20 jaar waren gescreend, hadden 1564 een abnormaal uitstrijkje, waren 818 nader onderzocht en bleek bij 543 een afwijkend histologisch beeld.⁴ Screening zou 10 sterfgevallen hebben voorkómen.⁴ De cumulatieve kans om cervixcarcinoom te krijgen was laag, 0,8%. Om 1 leven te sparen waren 1000 vrouwen gedurende 20 jaar gescreend.

In een andere studie hanteert men een dergelijke methode bij mammacarcinoom.⁵ Deze toont voor 1000

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, afd. Klinische Pathologie, Postbus 9119, 3007 AC Rotterdam.
Dr.R.W.M.Giard, patholoog-klinisch epidemioloog (giardr@mczr.nl).

vrouwen met een beginleeftijd van 40, 50 of 60 jaar die gedurende 10 jaar worden onderzocht verschillende uitkomsten, zoals het aantal vrouwen met tenminste één fout-positief mammogram, het aantal vrouwen dat tenminste een biopsie zal ondergaan, hoeveel er in die periode borstkanker krijgen, hoeveel er gecureerd worden zonder dat dit aan screening kan worden toegeschreven, hoeveel levens er zijn gered en hoeveel er sterven ondanks screening (tabel).

Onlangs werd aandacht gevraagd voor het feit dat in de geneeskunde meer aandacht is voor de gunstige dan voor de schadelijke effecten van interventies: wij zoeken nog te weinig en onvoldoende systematisch naar nadelige gevolgen.⁶ Wanneer wij stelselmatig de gunstige en de ongunstige effecten beoordelen, kunnen wij met een dergelijke multifactoriële benadering een evenwichtiger winst- en verliesrekening opmaken. Daardoor wordt het ook mogelijk om potentiële deelnemers beter te informeren. Vrouwen die voor de keuze staan wel of niet aan borstkankerscreening deel te nemen, zullen beter dan nu het geval is geïnformeerd moeten worden.⁷

Voortdurende technologische ontwikkelingen. Het debat over het nut van kankerscreening wordt continu doorkruist door nieuwe technologische ontwikkelingen. De vraag is of technologische innovaties het antwoord geven op gerezen vragen over het nuttige effect van screening of juist de aandacht daarvan afleiden.

Nemen wij nu als voorbeeld de cervixcytologische screening, over het nut waarvan al jaren wordt gestreden. Er werden nieuwe uitstrikmaterialen zoals kwastjes en vernuftige borsteltjes ontwikkeld ter vervanging van de Ayre-spatel (betere uitstrijk, betere screening). Er kwam computergeassisteerde beoordeling van microscopische preparaten, die beoordeling nauwkeuriger moest maken (betere beoordeling, betere screening). Vervolgens kwam de zogenaamde vloeistofcytologie, waarbij de afgestreken cellen niet meer direct op een objectglas werden gesmeerd, maar in een bewaarvloeistof werden gesuspenderd, die vervolgens in het laboratorium verder werd bewerkt (betere monsterbewerking, betere screening). Tenslotte werd de humaan papillomavirus (HPV)-diagnostiek toegevoegd als aanvullende techniek om wederom de celdiagnostiek accurater te maken (meer diagnostische technieken, betere screening). En het resultaat daarvan? Een vergelijkende stu-

die toonde geen verbetering ten opzichte van de conventionele uitstrijk. De daarbij gesignaleerde vragen blijven dus onverminderd bestaan.^{4,8}

Een ander voorbeeld is de screening op colorectale tumoren. Eerst was er het onderzoek op occult bloedverlies, waarbij op verschillende manieren gepoogd werd deze test gevoeliger en specifiek te maken. Toen kwam de periodieke endoscopie als screeningstest in beeld, spoedig gevolgd door de virtuele colonoscopie waarbij slijmvliesafwijkingen zonder endoscopie radiologisch konden worden vastgesteld. Daarnaast werd ook de mogelijkheid ontdekt van onderzoek naar DNA-afwijkingen van cellen aanwezig in feces.

Ook bij mammascreeening werd de aloude techniek van de analoge mammografie steeds verder geperfectioneerd en werden de digitale mammografie en MRI-mammaonderzoek geïntroduceerd. Voor vroege opsporing van longkanker was er eerst de thoraxfoto, toen de CT-scan, vervolgens de spiraal-CT-scan en daarnaast de ontwikkeling van computerondersteunde beeldanalyse. Ook voor niet-oncologische aandoeningen (onderzoek naar coronairlijden, aneurysmadetectie) is zo'n sequentie aan te geven.

Maar wat is er tegen voortdurende technische ontwikkeling? Van de geneeskunde mag inspanning verwacht worden om vooruitgang te boeken. Echter, een snelle ontwikkeling van de technologie maakt evaluatie van een procédé als screeningsinstrument, waarvoor vaak een lange en zorgvuldige follow-up nodig is, moeilijk als concurrerende nieuwe onderzoeksmethoden worden ingevoerd. Nieuwe technieken worden zo te snel en te weinig getoetst voor vroegdiagnostiek toegepast.

Als 'betere' diagnostische technieken worden ontwikkeld, waaruit bestaat dan de verbetering? Is de nieuwe test gevoeliger én specifiek of juist gevoeliger en minder specifiek? Meestal is het laatste het geval. De spiraal-CT-scan detecteert meer tumoren dan de thoraxfoto of de gewone CT-scan, maar daar staan veel niet-maligne nodulaire afwijkingen tegenover. Twee jaar na de uitgangsscan werden bij een longkankerscreenings-trial bij 1049 deelnemers 2832 niet-verkalkte nodulaire longafwijkingen gevonden en 36 maligne tumoren.⁹

Het belangrijkste punt is echter dat deze technische ontwikkelingen de aandacht afleiden van juist fundamentele medische vragen, met name: wat is nu de klinische betekenis van de gevonden afwijkingen? Zouden die ontdekte afwijkingen de gezondheid van de patiënt ooit kunnen bedreigen? Naarmate de onderzoeken door technologische vooruitgang een groter oplossend vermogen krijgen, daalt de detectiedrempel steeds verder en worden er steeds meer afwijkingen ontdekt waarmee de vraag naar onderzoek van het natuurlijke beloop van die afwijkingen steeds prangender wordt. Is een operatie of radiotherapie voor de gevonden (pre-maligne) afwijkingen gerechtvaardigd?⁷ Wat (en wie) is nog normaal?² Of screening nu moet worden aangevangen, doorgezet of gestopt, blijft een moeilijke beslissing, maar een transparante presentatie van voor- en nadelen maakt een rationelere keuze mogelijk bij degenen die in

Uitkomsten in absolute aantallen bij 1000 vrouwen die jaarlijks in de Verenigde Staten mammascreeening ondergaan gedurende 10 jaar⁵

uitkomst	aanvangsleeftijd bij de screening		
	40 jaar	50 jaar	60 jaar
≥ 1 fout-positief mammogram	560	470	360
≥ 1 histologisch (naald- of excisie)biopst	190	290	190
mammacarcinoom vastgesteld	15	28	37
van mammacarcinoom genezen ondanks screening	8	14	18
van mammacarcinoom genezen dankzij screening	2	4	6
'ductaal carcinoma in situ' gediagnosticeerd	3	7	7

aanmerking zouden komen voor zo'n onderzoek. Helaas toont de praktijk dat met het beschikbaar komen van de techniek vanzelf een markt wordt gecreëerd. De ontdekking van prostaatspecifiek antigeen (PSA) heeft een grotendeels ongeorganiseerde screening naar prostaatkanker tot gevolg gehad, waarbij zorgvuldige afwegingen van voor- en nadelen niet of nauwelijks hebben plaatsgevonden.¹⁰ De commercie blijkt in toenemende mate ook een rol te spelen.

SCREENING EN COMMERCIE

In de Verenigde Staten wordt momenteel reclame gemaakt voor totaal lichaamsonderzoek met computertomografie (figuur).¹¹ De situatie daarbij is totaal anders dan in de normale klinische setting: de patiënt zoekt medische hulp wegens klachten of ziekteverschijnselen en de behandelaar vraagt eventueel diagnostisch onderzoek aan. De markt voor screening bestaat uit 'gezonde' mensen, hier is er geen behandelaar als intermediair en diagnostische diensten kunnen rechtstreeks aan de consument worden aangeboden of eventueel via bedrijven of overheden. Er is veel vraag naar geruststelling en zekerheid, dus er komt aanbod, want de markten zijn groot en potentieel winstgevend. Er worden bijvoorbeeld jaarlijks in Nederland bijna één miljoen uitstrijkjes gemaakt. Het gelijktijdig doen van een HPV-test of het vervangen van strijkjes door HPV-diagnostiek biedt dus een grote en commercieel interessante markt. Ook de ontwikkeling van genetische diagnostiek heeft er al toe geleid dat laboratoria genetisch onderzoek aanbieden.¹²

Met deze ontwikkelingen dienen zich ook nieuwe ethische en professionele kwesties aan. De dokter die een zieke behandelt, krijgt daarvoor een honorarium. De noodzaak van medische interventie lijkt in zo'n situatie vanzelfsprekend, de betaling bijbehorend en de overheid treedt op het gebied van tarieven, inkomens en kwaliteit regulerend op. Er worden steeds meer mogelijkheden ontwikkeld dat mensen zichzelf kunnen laten testen op ziekte of aanleg daarvoor. Wij zijn in ons land niet immuun voor Amerikaanse ontwikkelingen. Wat staat er dan daarbij voorop? De winst van het bedrijf of het welbevinden van de cliënt? Welke professionele nor-

men en waarden horen hierbij?¹³ Hoe moet de overheid hiermee omgaan?

Het lijkt erop, zo stelt de Franse filosoof Bruckner, dat er bij een toenemend aantal mensen geen ruimte meer is voor aangename zorgeloosheid vanwege obsessie met hun gezondheid.¹⁴ Aan hun wens tot geregeld onderzoek kan steeds vaker worden voldaan, het resultaat blijkt soms hun redding, maar veel vaker zijn overdiagnostiek en overbehandeling het gevolg. Wij beginnen zelfs al gewend te raken aan de keuze om zekerheidshalve organen te laten verwijderen. Wordt geneeskunde niet bijna een cynische lichaamstechnocratie? Het geschenk van Prometheus is voor de bezorgde gezonden teloorgegaan: onwetendheid kan een zegen zijn. Misschien kan juist de geneeskunde enige ontmythologisering gebruiken en de samenleving enige ontmedicalisering.¹⁵

Drs.H.van Maanen, wetenschapsjournalist, leverde commentaar bij de totstandkoming van dit artikel.

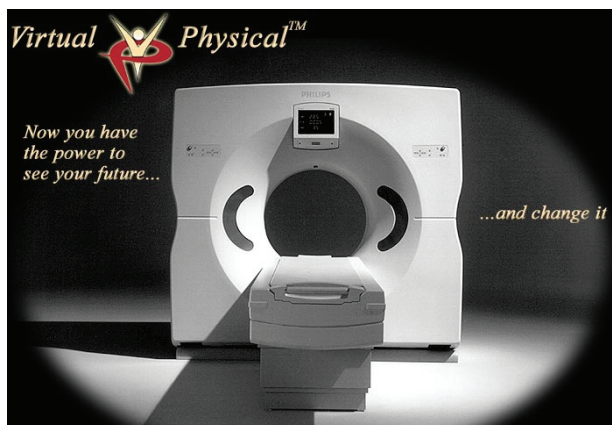
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Screening: careful considerations versus commercial medicalisation. – People no longer seem to view their state of health in a light-hearted manner. The worried well hunger for every scrap of information they can find about their physical well-being, with the result that a veritable diagnostic industry is developing. Is the early detection of a disease always better than waiting for its signs or symptoms? It is difficult to answer this question and properly weigh up the beneficial effects against the side effects. Two main reasons are given for this. First of all, studies on the early detection of disease report the results selectively: beneficial effects are overstated and side effects are underreported. A more comprehensive evaluation method is needed. Secondly, new technological and therapeutic innovations are in competition with the existing techniques under investigation, which makes a long-term evaluation almost impossible. Moreover, this approach obscures questions fundamental to screening practices. There is a widening gulf between medical screening and traditional medicine, with the result that care is being transformed into a commercial product with a huge market. These developments in diagnostics pose new scientific and ethical questions that need to be answered.

LITERATUUR

- Goethe JW von. Faust. Amsterdam: Wereldbibliotheek; 1982.
- Smith R. The screening industry. *BMJ* 2003;326:890.
- Gigerenzer G. Calculated risks. How to know when numbers deceive you. Breast cancer screening. New York: Simon & Schuster; 2002. p. 55-86.
- Raffle AE, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. *BMJ* 2003;326:901-4.
- Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672-80.
- Cuervo LG, Clarke M. Balancing benefits and harms in health care. We need to get better evidence about harms. *BMJ* 2003;327:65-6.
- Thornton H, Edwards A, Baum M. Women need better information about routine mammography. *BMJ* 2003;327:101-3.



Advertentie uit de VS voor het zich laten scannen op zoek naar eventuele afwijkingen (www.virtualphysical.com).

- ⁸ Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, le Galès C, Cartier I, Molinié V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326:733-7.
- ⁹ Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
- ¹⁰ Ransohoff DF, McNaughton Collins M, Fowler FJ. Why is prostate cancer screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback. *Am J Med* 2002;113:663-7.

- ¹¹ Swensen SJ. Screening for cancer with computed tomography. *BMJ* 2003;326:894-5.
- ¹² Gollust SE, Hull SC, Wilfond BS. Limitations of direct-to-consumer advertising for clinical genetic testing. *JAMA* 2002;288:1762-7.
- ¹³ Lee TH, Brennan TA. Direct-to-consumer marketing of high-technology screening tests. *N Engl J Med* 2002;346:529-31.
- ¹⁴ Bruckner P. Gij zult gelukkig zijn! Amsterdam: Boom; 2002.
- ¹⁵ Moynihan R, Smith R. Too much medicine? *BMJ* 2002;324:859-60.

Aanvaard op 31 juli 2003

Inhalatiecorticosteroiden bij COPD: mogelijk minder sterfte

C.P.VAN SCHAYCK EN P.N.R.DEKHUIJZEN

Het is voor de huisarts vaak niet eenvoudig om een goed diagnostisch onderscheid te maken tussen astma en COPD. Een van de belangrijkste redenen voor de dagelijkse praktijk om dit onderscheid te maken is de directe consequentie die dit heeft voor de behandeling van deze twee entiteiten, namelijk het al dan niet voorschrijven van inhalatiecorticosteroiden. Astma is per definitie steroidresponsief, vooral omdat aan deze ziekte een eosinofiel inflammatoir proces ten grondslag ligt.

Bij COPD is dit behandelingsucces met inhalatiecorticosteroiden veel minder goed voorspelbaar. Enkele grote, 3 jaar durende onderzoeken hebben laten zien dat inhalatiecorticosteroiden geen effect hebben op de longfunctiedaling en alleen bij ernstige COPD een reducerend effect hebben op het aantal exacerbaties,^{1,4} alsmede op de ernst van exacerbaties gedurende een halfjaar.⁵ Bovendien hebben inhalatiecorticosteroiden in die gevallen een relevant effect op de kwaliteit van leven.³ Nationale en internationale richtlijnen voor de behandeling van COPD raden op dit moment alleen het langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroiden aan indien bewezen is dat deze middelen effectief zijn bij de betreffende patiënt (www.goldcopd.com).⁶

Toch worden nog veel COPD-patiënten in Nederland behandeld met inhalatiecorticosteroiden.⁷ Enerzijds wordt dat waarschijnlijk veroorzaakt door onze 'carerfenis', waarbij geen onderscheid gemaakt werd tussen astma en COPD, anderzijds blijkt dat het vaak lastig is om deze middelen af te bouwen bij COPD-patiënten, omdat relatief veel patiënten snel in een exacerbatie terechtkomen en dus (proefondervindelijk) toch wel profijt blijken te hebben van inhalatiecorticosteroiden; dit laatste werd recent in een prospectieve Nederlandse studie bevestigd.⁸ In deze studie werd de behandeling

met inhalatiecorticosteroiden dubbelblind gecontinueerd dan wel gestaakt na een inlooperperiode van 4 maanden. Het risico op een exacerbatie was statistisch significant groter in de groep die inhalatiecorticosteroiden staaakte (RR: 4,4; 95%-BI: 1,9-10,3). Een recente meta-analyse liet zien dat ook wanneer er geen effect van medicatie is op de longfunctie, er wel een effect kan zijn op het aantal exacerbaties.⁹ Deze gegevens wijzen erop dat de longfunctie waarschijnlijk geen juiste parameter is als het gaat om de evaluatie van therapie succes.¹⁰ Eerder was dit al aangetoond voor het effect van deze medicatie op de functionele status.⁵

Recent verschenen er twee farmaco-epidemiologische studies waarin de sterfte door COPD na ziekenhuisontslag 25-30% lager was wanneer er inhalatiecorticosteroiden waren voorgeschreven.^{11, 12} Patiënten die vanwege COPD opgenomen zijn in het ziekenhuis, vormen natuurlijk een sterk geselecteerde groep. Als deze observatie extrapolatiebaar zou zijn naar een grotere groep patiënten met COPD, dan is de keuze om wel inhalatiecorticosteroiden voor te schrijven bij COPD-patiënten veel beter onderbouwd.

COPD neemt de derde plaats in bij doodsoorzaken in Nederland.¹³ Ook wereldwijd neemt de sterfte ten gevolge van COPD nog steeds sterk toe, terwijl bijvoorbeeld de cardiovasculaire sterfte afneemt.¹⁴ Als een behandeling de sterfte van COPD kan doen verminderen, heeft dat een directe invloed op de gezondheidszorg. Het reduceren van sterfte is bovendien een van de behandeldoelen volgens de richtlijnen van de 'Global initiative for chronic obstructive lung disease' (GOLD; www.goldcopd.com). Nu is sterfte niet eenvoudig te evalueren in klinisch onderzoek. Tot nu toe zijn er geen gecontroleerde studies afgerond waarbij de sterfte van COPD de primaire effectparameter was. Wel is onlangs een belangrijke observationele studie verschenen waarbij de sterfte door COPD geëvalueerd werd op basis van het al dan niet gebruiken van inhalatiecorticosteroiden.¹⁵ Omdat deze studie belangrijke aanwijzingen kan bevatten voor het al dan niet terecht behandelen van COPD met inhalatiecorticosteroiden, bespreken wij in het navolgende de gegevens, alsmede de mogelijke consequenties van de bevindingen.

Universiteit Maastricht, faculteit der Gezondheidswetenschappen, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.
Prof.dr.C.P.van Schayck, epidemioloog.
Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Longziekten, Nijmegen.
Prof.dr.P.N.R.Dekhuijzen, longarts.
Correspondentieadres: prof.dr.C.P.van Schayck.