

Borstkankerscreening

Olsen O, Gøtsche PC. *Screening for breastcancer with mammography. (Cochrane review)* In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.*

Achtergrond Borstkankerscreening is in veel landen ingevoerd in de hoop en met de verwachting dat de mortaliteit zou dalen en minder agressieve behandelingen mogelijk zouden zijn. Het nut van borstkankerscreening staat echter ter discussie.

Doel Het bepalen van het effect van screening op de totale sterfte, en de borstkankersterfte.

Zoekstrategie en insluitcriteria Een uitvoerige Medline-search op Mesh-termen, vrije tekst en auteursnamen vanaf 1966, een search in het Cochrane Breast Cancer Group register en in de referenties van de gevonden artikelen. Er werd speciaal gezocht naar brieven, abstracts en niet gepubliceerde trials. Alle auteurs van de gevonden onderzoeken werden benaderd. Alleen gerandomiseerde onderzoeken waarbij mammografie werd vergeleken met geen interventie of alleen zelfonderzoek van de borsten werden ingesloten. De gegevens werden door beide reviewers onafhankelijk van elkaar uit de verschillende onderzoeksverslagen gedestilleerd.

Kwaliteitsbeoordeling Belangrijkste eis was een adequate randomisatieprocedure die tot vergelijkbare groepen leidde. Uitval of uitsluiting na randomisatie kan immers ook tot vertekening van de resultaten leiden. Betrouwbare uitkomstmaten (met name de classificatie van de doodsoorzaak) vormden het derde kwaliteitscriterium.

Resultaten Negen trials werden opgespoord. Twee onderzoeken hebben nog geen overlevingscijfers gepubliceerd (Singapore en de UK age study). Olsen en Gøtsche beginnen met een zeer nauwkeurige beschrijving van de zeven trials: New York (1963), Malmö (1976), het Two County onderzoek (Zweden, 1977), Edinburgh (1978), Canada (1980), Stockholm (1981), en twee onderzoeken uit Göteborg (1982). Slechts vier onder-

zoeken vergeleken mammografie met geen enkele interventie; bij de andere onderzoeken werden vrouwen in de controlegroep ook gestimuleerd tot zelfonderzoek van de borsten. Belangrijke kritiekpunten op de meeste trials is de onduidelijke randomisatieprocedure, waarbij er uiteindelijk geen vergelijkbare groepen bleken te zijn. Zo moeten er bij het matchen van vrouwen in de mammografiegroep met vrouwen in de controlegroep uiteindelijk natuurlijk even grote groepen zijn, maar dat bleek regelmatig niet zo te zijn. Ook zijn er problemen met het vaststellen van sterfteoorzaken in verschillende trials en is de 'looptijd' in de interventie- en controlegroep niet altijd even lang.

Twee onderzoeken hebben 'medium quality' gegevens (Canada en Malmö), drie (Göteborg, Stockholm en de Two County studie) leveren 'poor quality data' en de twee overblijvende onderzoeken zijn te sterk gebiased om van enige waarde te zijn.

De *totale sterfte* veranderde door screening niet: relatief risico (RR) van de twee medium quality trials was 0,99 (95%-BI 0,94-1,05) na 7 jaar en 1,00 (95%-BI 0,96-1,05) na 13 jaar.

Volgens Olsen en Gøtsche zijn de cijfers over *sterfte door borstkanker* niet geheel betrouwbaar, maar omdat het in alle onderzoeken de primaire uitkomstmaat is, geven ze de berekeningen toch. De twee trials met medium quality gaven een RR voor het effect van screening op sterfte door borstkanker van 1,05 (0,83-1,33) na 7 jaar en 0,97 (0,82-1,14) na 13 jaar. De drie onderzoeken met een lage kwaliteit gaven een veel lager relatief risico 0,74 (0,61-0,90) na 7 jaar en 0,68 (0,58-0,78) na 13 jaar. In de twee onderzoeken met een matige kwaliteit was er ook geen verschil tussen screening en geen screening voor jongere vrouwen.

In geen van de zeven onderzoeken is iets te vinden over schadelijke effecten van screening. Uit ander onderzoek is er wel bewijs voor schadelijke psychologische effecten van screening en voor een mogelijke toename van sterfte aan cardiovasculaire oorzaken door radiotherapie van

bij screening gevonden borstkanker.

Conclusie Er is geen bewijs voor het effect van borstkankerscreening door mammografie op de totale sterfte en de sterfte aan borstkanker.

Commentaar

Giard geeft in dit H&W nummer (pagina 110-112) uitgebreid commentaar op deze review en de consequenties voor praktiserende artsen. De volledige review is behalve in de Cochrane Library ook te vinden via www.care4cure.nl. Aanbevolen voor hen die heel precies ontrafeld willen zien wat er bij grootscheeps onderzoek allemaal mis kan gaan. (JZ)

Bètablokkers mogen bij astma

Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. *Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.*

Achtergrond Bètablokkers blijken de mortaliteit te reduceren bij patiënten met hypertensie, decompensatio cordis en coronaire hartziekten en bij perioperatief gebruik. Bètablokkers worden van oudsher als gecontraïndiceerd beschouwd bij patiënten met reversibele luchtwegobstructie (COPD en astma).

Methode Er werd uitgebreid gezocht naar relevante gerandomiseerde studies waarin de invloed van een eenmalige dosis of langdurig gebruik van een cardioselectieve bètablokker op de FEV₁, symptomen en het gebruik van beta-agonisten werd onderzocht. Reversibele luchtwegobstructie werd gedefinieerd als een reversibiliteit van ten minste 15% bij inhalatie van een beta-agonist of wanneer aan de definitie van astma volgens de *American Thoracic Society* werd voldaan. Bètablokkers met en zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) werden onderscheiden.

Resultaten Negentien onderzoeken met een eenmalige toediening (n = 845) en tien met langerdurend gebruik (n = 504) werden geïncludeerd. De patiënten had-

den lichte tot matige obstructie. Vergeleken met placebo bleek voor de cardioselectieve bètablokkers als groep een eenmalige toediening samen te gaan met een vermindering van de FEV₁ van 7,98% (95%-BI 6,19-9,77%), maar met een toename van de respons op een beta-agonist van 13,16% (95%-BI 10,76-15,56%). Er was geen toename van klachten. Bij langduriger gebruik (dagen tot weken) bleek er geen invloed op de FEV₁, symptomen of inhalatorgebruik. De cardioselectieve bètablokkers zonder ISA gaven een 13,13% (95%-BI 5,97-20,30) toename in de respons op een beta-agonist vergeleken met placebo, hetgeen niet waargenomen werd bij bètablokkers met ISA, respons -0,60% (95%-BI -11,7 tot +10,5%).

Conclusie Cardioselectieve bètablokkers gaven op kortere termijn bij patiënten met milde tot matige reversibele luchtwegobstructie geen klinisch belangrijke respiratoire bijwerkingen. Het is aan de hand van de beschikbare studies niet mogelijk om uitspraken te doen over effecten bij patiënten met ernstigere vormen van obstructie. Ook is de invloed op de ernst of frequentie van exacerbaties onbekend. Gezien het belang van bètablokkers bij verschillende indicaties mag deze groep medicijnen echter niet worden onthouden aan patiënten met milde tot matige astma.

Commentaar

De winst van het elektronisch voorschrijven is een beter zicht op contra-indicaties, interacties en polyfarmacie. De huisarts wordt echter regelmatig geconfronteerd met een protesterende computer. Dat is in ieder geval vaak een probleem bij het voorschrijven van bètablokkers. Een reversibele luchtwegobstructie (zoals gezien bij astma met of zonder persisterende bronchusobstructie) vormt een niveau-I contra-indicatie en men doet volgens het scherm de patiënt ernstig tekort indien besloten wordt om toch

deze middelen voor te schrijven. En nadat de computer overwonnen is en de patiënt toch met recept naar de apotheek vertrokken is, belt een serieuze apotheker of assistente vervolgens nog eens met de vraag of dat nu echt de bedoeling was. Op zichzelf kan men hier moeilijk bezwaren tegen hebben. De contra-indicatie lijkt op theoretische gronden relevant en het toedienen van elkaar antagonistische medicatie (bètablokkers en beta-mimetica) is ogenschijnlijk niet logisch. Bovendien werden in de begintijd van de bètablokkertherapie enige casuïstische meldingen gedaan van bronchospasmen bij gebruik van hoge dosis niet-selectieve middelen als propranolol.

Het probleem bij de bètablokkers en mimetica is echter, dat beide middelen klinisch zo belangrijk zijn. Bètablokkers hebben een groot en aangetoond nut bij post-infarctpatiënten (22% mortaliteitsreductie), bij angina-pectorispatiënten en bij een gedeelte van de patiënten met hartfalen.^{1,2} Contra-indicaties en bijwerkingen staan gebruik van bètablokkers bij 30% van de post-infarctpatiënten in de weg met mogelijk belangrijke gevolgen voor de mortaliteit.³

Bètablokkers zijn sinds de introductie cardioselectiever geworden. In deze Cochrane-review werden de in Nederland meest gebruikte cardioselectieve middelen bestudeerd (zoals atenolol en metoprolol) bij patiënten met een matige en reversibele luchtwegobstructie (FEV₁ gemiddeld 2,42). De meeste trials bleken van relatief korte duur (<4 weken), maar de resultaten waren consistent. Bij de *single dose* trials werd een kleine vermindering van de FEV₁ gevonden, maar deze nam af bij continueren van gebruik zoals bleek uit de trials met een langere duur (3 dagen tot 4 weken). Zelfs bij hoge doseringen van een cardioselectieve bètablokker bestond er geen klinisch relevant effect op de FEV₁, terwijl de luchtwegrespons op betamimetica intact bleef. Het al of niet bestaan van een intrinsieke

sympathicomimetische activiteit had op deze resultaten geen effect. Het ontbreken van ISA deed de respons van de luchtwegen op betamimetica zelfs toenemen.

Met een belangrijke beperking van deze review dient echter rekening te worden gehouden. Het aantal exacerbaties kon niet worden onderzocht, omdat de meeste trials van te korte duur waren.

Voor de huisarts lijkt het echter duidelijk. Gezien de grote winst van bètablokkers bij patiënten met coronaire aandoeningen vormt het bestaan van een reversibele luchtwegobstructie geen bezwaar tegen het voorschrijven van een cardioselectieve bètablokker. Het bestaan van ISA vormt daarbij geen argument, hoogstens tegen het gebruik ervan gezien de mogelijk geringere winst op de cardiovasculaire sterfte. Het lijkt wel verstandig om te starten met een lage dosering en deze vervolgens in de loop van enige weken te verhogen. Over COPD kan op basis van deze review geen uitspraak worden gedaan. Aan de programmeurs van de software voor het HIS bij deze het verzoek om de contra-indicatie astma voor bètablokkergebruik te verwijderen. Het wachten is nu ook nog op een analyse van de risico's van oogdruppeltjes voor een verhoogde oogboldruk bij patiënten met astma.

Henk van Weert

- 1 Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of randomized clinical trials in heart disease. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988;260:2088-93.
- 2 Rutten FH, Bohnen AM, Hufman P et al. NHG-standaard angina pectoris. Huisarts Wet 1994;37:398-406.
- 3 Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles J. Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice. BMJ 1998;316:1430-4.