

Screening versus diagnostiek: complexe problemen

Frank Buntinx

Screening is het opsporen van ziekten bij mensen die (nog) klachtenvrij zijn om morbiditeit en voortijdige sterfte te voorkomen. Huisartsen houden zich allang niet alleen meer bezig met individuele diagnostiek, maar screenen hun patiënten op allerlei manieren op ziekten, voorstadia van ziekten, risicofactoren en risicogedrag. Ontwikkelingen in de genetica maken het waarschijnlijk dat binnen afzienbare tijd ook genetische risicofactoren en risicoprofielen, waarbij rekening gehouden wordt met het geheel van genetische kenmerken, gedrag en gen-omgevinginteracties, een steeds grotere rol zullen gaan spelen.

Individuele diagnostiek en diagnostiek bij screening zijn nogal verschillend. Bij de beoordeling van screeningsmethoden is het goed dit onderscheid voor ogen te houden. Hoe meet je effect van screening en welke factoren beïnvloeden dat effect? Ik zal in dit artikel de theoretische achtergrond van screening toelichten en aan de hand van voorbeelden verduidelijken hoe moeilijk het soms is deze theorie in praktijk te brengen.

Screening versus diagnostiek

Screening verschilt van diagnostiek op twee belangrijke punten: screening gebeurt per definitie bij mensen die klachtenvrij zijn en aan screening ligt geen individuele arts-patiëntbeslissing ten grondslag, maar een beslissing op populatieniveau.

De kans op het vinden van ziekte is bij ieder gescreend individu per definitie veel kleiner dan bij een individu met klachten. Bij screening zijn er immers nog geen klachten of symptomen. In tegenstelling tot de diagnostiek naar aanleiding van een klacht is er dus geen echte vraag en is er op het tijdstip van de beslissing tot screening geen 'lijden', dat verholpen kan worden. Elk nadeel of bijwerking van screening weegt daardoor veel zwaarder dan bij diagnostiek naar aanleiding van klachten. Alle onderzoeken, ook

screeningsonderzoeken, hebben nadelen zoals kosten, inzet van personeel, tijdverlies en moeite voor de gescreende personen, onrust en angst bij mensen die wachten op een uitslag. Daarbij zijn er kosten en nadelen die het gevolg zijn van de verdere evaluatie van fout-positieve resultaten, die steeds in meerdere of mindere mate zullen voorkomen.

De beslissing tot het al dan niet uitvoeren van een diagnostische test bij een patiënt met klachten wordt per individu genomen en tussen arts en patiënt besproken. Screening daarentegen gebeurt op *populatieniveau*, ook al kunnen de definitie en de grootte van die populatie nogal verschillend zijn. De overheid kan de hele bevolking of een deel daarvan screening aanbieden en mensen proberen te motiveren om aan de onderzoeken deel te nemen. Maar ook kunnen huisartsen – al dan niet gestimuleerd door financiers of overheid – een bepaalde subgroep uit hun populatie screenen. Zo vindt er screening op risicofactoren voor hart- en vaatziekten plaats bij mensen van wie bekend is dat zij al één risicofactor hebben. Ook al beslist ieder individu uiteraard zelf om al dan niet in te gaan op een voorstel tot screening, volledig vrij is hij of zij daarbij nooit. Motivatie tot screening houdt nu eenmaal steeds ook een zekere vorm van morele druk in. De door het individu ervaren 'gepercipieerde norm'¹ – hoe groot denk ik dat het deel van mijn medeburgers is dat aan dit programma deelneemt? – blijkt zelfs een van de belangrijkste voorspellende factoren van deelname aan screening te zijn.

Evaluatie van een screeningsprogramma

Iedere klinische beslissing dient zorgvuldig genomen te worden na afweging van alle directe en indirecte voor- en nadelen. Het gegeven dat screening bij mensen zonder klachten gebeurt en dat het initiatief ertoe meestal niet van de mensen zelf uitgaat, maakt echter dat die zorgvuldigheid bij screening nog meer nodig is dan bij andere diagnostische beslissingen.

Wilson en Jungner

Het afwegen van de voor- en nadelen van een mogelijk nieuw in te voeren screeningsprogramma is niet eenvoudig. Wilson en Jungner hebben bijna 35 jaar geleden namens de WHO een aantal criteria geformuleerd waaraan een screeningsprogramma zou moeten beantwoorden om aanvaardbaar te zijn (zie *kader*).² Het belangrijkste criterium is dat de potentiële voordelen van een test of procedure voor de gescreende persoon en voor de samenleving moeten opwegen tegen de potentiële nadelen. Het gaat om het ondertussen klassiek geworden: 'Doen wij hiermee meer goed

Auteursgegevens

Universiteit Maastricht, Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde, Postbus 616, 6200 MD Maastricht: prof.dr. F. Buntinx, hoogleraar klinische epidemiologie in de eerstelijns-geneeskunde en hoogleraar huisartsgeneeskunde Katholieke Universiteit Leuven.

Correspondentie: frank.buntinx@med.kuleuven.ac.be

Mogelijke belangenverstrengeling: FB heeft, gezien zijn vroegere activiteiten, ongetwijfeld enige emotionele vooringenomenheid met betrekking tot meerdere in dit artikel behandelde thema's. Hij heeft echter geen financiële belangen bij het al dan niet toepassen van enige hier besproken programma's.

De kern

- ▶ Bij de beoordeling van screeningsprogramma's gebruiken wij nog steeds de criteria van Wilson en Jungner, waarbij met name het evenwicht tussen de potentiële voor- en nadelen voor de patiënt en de gemeenschap voor ogen gehouden wordt.
- ▶ De beoordeling van het effect van screeningsprogramma's wordt bemoeilijkt door praktische problemen bij het organiseren van RCT's, beperkingen bij het opzetten van ziekterevalidaties, verschillende te verwachten effecten van opeenvolgende screeningsrondes, mogelijke *lead time* en *length bias* en heterogeniteit binnen op het eerste gezicht gelijke patiëntengroepen.
- ▶ Geen van de klassieke screeningsprogramma's voldoet aan alle gestelde eisen.

dan kwaad?' Daarnaast loont het altijd de moeite om zich af te vragen of screening, zelfs als er een uitstekend programma mogelijk zou zijn, wel *de meest optimale* preventieve interventie is. Steeds meer mensen zullen de stelling verdedigen dat zelfs het meest optimale longkankerscreeningsprogramma nog beter vervangen zou worden door een stoppen-met-rokenprogramma, waarbij het overgrote deel van de longkankers voorkomen zou worden.

Ondanks hun ouderdom blijken de criteria van Wilson en Jungner nog steeds een erg nuttige kapstok. Steeds weer blijkt bij zorgvuldige afweging snel waar er eventuele problemen zijn, waarbij het opvallend is dat voor verschillende screeningsprogramma's de problemen vaak op zeer verschillende terreinen liggen.

De criteria van Wilson en Jungner

- 1 Het moet gaan om een ernstig en vaak voorkomend gezondheidsprobleem.
- 2 Een algemeen aanvaarde behandeling voor opgespoorde gevallen dient het beloop gunstig te beïnvloeden.
- 3 Er moeten voldoende voorzieningen beschikbaar zijn voor screeningsonderzoeken en eventuele behandeling.
- 4 Het natuurlijk beloop van de aandoening moet bekend zijn.
- 5 Er moet een herkenbaar latent stadium zijn.
- 6 Er moet een algemeen geaccepteerde definitie beschikbaar zijn van wie men zal behandelen.
- 7 Er moet een kwalitatief goede opsporingsmethode beschikbaar zijn.
- 8 De test moet aanvaardbaar zijn voor brede groepen in de bevolking.
- 9 De kosten moeten acceptabel zijn tegen de achtergrond van de baten en de middelen die voor de gezondheidszorg beschikbaar zijn.
- 10 Er moet een zekere mate van continuïteit van het programma voorzien kunnen worden.

Soorten onderzoek

De wenselijkheid van een nieuw screeningsprogramma is afhankelijk van een groot aantal verschillende factoren. Ook politieke en ideologische argumenten en financiële belangen spelen vaak een rol bij de beslissing tot invoering van een screeningspro-

gramma. Medische argumenten zijn als regel afkomstig uit epidemiologisch onderzoek en uit interventieonderzoeken. Bij de kritische beoordeling daarvan spelen dezelfde elementen die steeds gelden bij de beoordeling van de kwaliteit en toepasbaarheid van dergelijk onderzoek. Onderzoek naar de effectiviteit van een screeningsprogramma heeft echter zijn eigen specifieke kenmerken en belemmeringen. Voorzover er over het effect van screeningsprogramma's al interventieonderzoeken beschikbaar zijn, zijn die vaak niet gerandomiseerd. Het gebrek aan RCT's heeft te maken met het gegeven dat screening gebeurt in – soms grote – populaties en dat randomisatie in dergelijke groepen vaak niet goed mogelijk is. Zelfs als het technisch haalbaar is, moet het ook nog aan de betrokken mensen te verkopen zijn. Binnen een individuele arts-patiëntrelatie is uitleg over de twijfel aan nut en effectiviteit misschien nog wel mogelijk, maar voor het bereiken van grote groepen klachtenvrije personen moet een beroep worden gedaan op de media en daarbij is dergelijke genuanceerde informatie nauwelijks overdraagbaar.

In het verleden is daarom meestal een beroep gedaan op cohortonderzoeken, waarbij een screeningsprogramma in de ene regio of gemeenschap wél en in de andere (nog) niet ingevoerd wordt en waarbij de evolutie in beide regio's vergeleken wordt. Een voorbeeld hiervan is de vergelijking van de borstkankersterfte in de Zweedse regio's waarin tussen 1986 en 1996 al dan niet een systematische mammografiescreening plaatsvond voor vrouwen tussen 40 en 49 jaar.³ Door individuele personen niet te randomiseren kunnen de onderzoeksgroepen bij aanvang van de interventie echter niet volledig vergelijkbaar zijn.

Testkenmerken

Wanneer de maten voor diagnostisch onderzoek (zoals sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden) toegepast worden op screening, is het goed te beseffen dat onderzoek naar deze maten enkel mogelijk is in landen of regio's waarbij de te screenen aandoeningen routinematig geregistreerd worden en waar koppeling tussen de ziekterevalidatie en de screeningsregistratie mogelijk is. Steeds strengere privacyregels belemmeren in toenemende mate de koppeling van databanken, ook in situaties waar dat volgens alle betrokkenen zeer aangewezen zou zijn. Indien alleen follow-upgegevens beschikbaar zijn van gescreende personen, zijn enkel de voorspellende waarden te berekenen en niet de specificiteit, de sensitiviteit of het aantal intervalkankers (kankers die opgespoord worden tussen twee screeningsrondes in en waarbij de laatste screeningstest negatief was). Vooral de sensitiviteit (het percentage zieken met een positieve screeningstest) en het aantal intervalkankers (het percentage zieken waarbij de screeningstest negatief was), zijn voor de beoordeling van een screeningstest erg belangrijk. Zij bepalen immers hoeveel kankers er, ondanks het screeningsprogramma, niet zullen worden opgespoord. Indien dat aantal te hoog is, verliest het programma uiteraard zijn zin. Het wordt dan zelfs een negatieve factor door het induceren van een vals gevoel van veiligheid, waardoor patiënten bij klachten minder gemakkelijk een arts zullen raadplegen.

Specifieke problemen

Bij de beoordeling van een screeningsprogramma zijn er nog enkele specifieke addertjes onder het gras zoals een plotselinge stijging van de incidentie na de start van het programma, ziektespecifieke mortaliteit versus totale mortaliteit, *lead time bias* en heterogeniteit van de op te sporen aandoening. Sommige vormen van bias, zoals *lead time bias*, zijn specifiek voor bepaalde screeningsprogramma's als opsporing van kanker.

Eerste-ronde-effect

Als men een populatie voor het eerst screent op de aanwezigheid van een ziekte, zullen (bij een perfecte test) de meeste tot dusver niet opgespoorde ziektegevallen binnen een korte periode gediagnosticeerd worden. In de statistieken is er dan een snelle stijging van de incidentie. Men noemt dit fenomeen *het eerste-ronde-effect*. Nadat dit effect voorbij is, dalen de incidentiecijfers weer tot de gebruikelijke waarden.

Ziektespecifieke mortaliteit

De meeste aandoeningen die onbehandeld tot de dood leiden, kennen bij normale opsporing en behandeling een beloop van meerdere jaren. Het is dan ook te verwachten dat de ziektespecifieke mortaliteit slechts na vele jaren zal beginnen te dalen. Of dit ook merkbare consequenties heeft voor de totale mortaliteit in de betrokken bevolkingsgroep, is bovendien ook nog eens afhankelijk van de proportie mensen die zonder screening aan deze aandoening overlijdt.

Lead time bias

Toename van de overlevingsduur na diagnose betekent niet steeds dat de totale levensduur van de betrokkenen toeneemt. Men noemt dit fenomeen *lead time bias*. Men kan zich voorstellen dat een screeningstest een aandoening zeer efficiënt vroegtijdig opspoorde. Indien er voor de zo gevonden patiënten geen effectieve behandeling is, zal de totale overleving van deze mensen echter niet langer of korter zijn dan zonder screening. Wel is de periode waarin zij met de aandoening 'gelabeld' zijn (en dus de overlevingsduur na diagnose) veel langer. Statistieken die zich baseren op de overlevingsduur of klachtenvrije duur na diagnose zullen dan vals-positieve resultaten tonen over het effect van de screening: 'Deze mensen leven toch allemaal veel langer dan vroeger'. Dat dit enkel betekent dat de mensen veel langer ziek en evenveel korter gezond zijn, zal door de meeste mensen terecht als een negatief resultaat beschouwd worden.

Heterogeniteit

Ook de heterogeniteit van aandoeningen is een probleem. Een aantal van de op het eerste gezicht zelfde kankers hebben een snellere, andere een tragere groei. Snelle groei betekent meestal een gemiddeld slechtere prognose. In een screeningsprogramma met rondes om de paar jaar zullen traaggroeiende kankers een grotere kans op opsporing hebben dan snelgroeiende kankers. Het netto-effect hiervan is dat de door screening opgespoorde

aandoeningen gemiddeld meer traaggroeiende en dus prognostisch gunstigere vormen zullen omvatten dan gemiddeld gevonden wordt. Vergelijking van de prognose van door screening gevonden aandoeningen met niet door screening gevonden aandoeningen (in dezelfde populatie of elders of vroeger) zal dus een vals optimistisch beeld geven over het effect van de screening. Dit verschijnsel noemt men *length bias*.

De heterogeniteit van een groep aandoeningen kan ons bij de evaluatie van een screeningsprogramma nog meer parten spelen. Zo is een kleine groep borstkankers sterk familiair bepaald en gebonden aan de aanwezigheid een BCRA-mutatie. Vrouwen met een dergelijk genetisch kenmerk hebben 36-85% kans om tijdens hun leven borstkanker te krijgen. Het intensief, eventueel zelf zesmaandelijks of jaarlijks, screenen van mensen met deze mutatie zal wellicht een zinvolle bezigheid zijn. Gezien de mammografisch moeilijker te beoordelen borsten bij jonge vrouwen zijn ook andere en duurdere onderzoekstechnieken zoals MRI daarbij te overwegen. Als een dergelijk programma in een groep met een hoog risico kosteneffectief is, betekent dat niet dat zo'n programma ook effectief is in de totale vrouwelijke bevolking, waarvan slechts een zeer klein deel drager is van deze mutatie.

Concrete situaties

Het is nuttig om de eisen en de problemen eens aan de hand van enkele voorbeelden te bespreken. Vrijwel geen van deze screeningsprogramma's blijkt volledig aan alle voorwaarden te voldoen.

Cervixscreening

Cervixscreening is een van de oudste, breed toegepaste screeningsmethoden. Het is daarbij ook het mooiste voorbeeld van screening naar voorstadiën van ziekte. Wij proberen immers geen cervixcarcinomen op te sporen, maar dysplasieën, die op zichzelf niet echt kwaadaardig zijn, maar tot een carcinoom kunnen uitgroeien. Bij cervixscreening zijn er enkele problemen bij de beoordeling van de effectiviteit van het programma.

Geen RCT naar effectiviteit

Er is nooit een *echte* RCT uitgevoerd die aangetoond heeft dat cervixscreening de incidentie van cervixcarcinoom of de sterfte, hetzij ziektespecifiek of totaal, zou doen dalen. Gezien de grote verspreiding van cervixscreening in de wereld en de sterke andere argumenten ten voordele van cervixscreening, zal een dergelijke RCT wellicht ook nooit meer plaatsvinden. De resultaten van met name cohortonderzoeken in vele landen vormen echter een stevig argument voor de effectiviteit van cervixscreening binnen het kader van georganiseerde programma's.

Geen frequent voorkomend gezondheidsprobleem

Cervixcarcinoom is in onze streken een weinig voorkomende aandoening geworden (in Nederland ruim 700 nieuwe gevallen per jaar), die redelijk goed behandelbaar is en slechts zelden aanleiding is tot sterfte (ongeveer 230 gevallen per jaar of 4/100.000).⁴

Alhoewel het waarschijnlijk is dat screening daartoe bijgedragen heeft, zijn er zeker ook andere factoren die daar een rol bij gespeeld hebben, zoals een verbetering van de sociaal-economische status. In een aantal landen waar de sociaal-economische status lager ligt dan bij ons en waar veel minder effectief gescreend wordt, vindt men veel hogere incidenties. Dat geldt vooral voor Zuid-Amerika, maar ook voor een aantal Oost- en Zuid-Europese landen.⁵ Sommigen bepleiten de afschaffing van cervixscreening in de geïndustrialiseerde landen vanwege het onvoldoende belang. Op korte termijn zou dat wellicht weinig nadelige gevolgen hebben, maar er is echter geen enkel inzicht in de gevolgen op langere termijn. Het kan hierbij nooit kwaad om ons de beschrijving te herinneren die Georges Papanicolaou in 1943 gaf van cervixcarcinoom als een 'vreselijke ziekte die de levens van vele duizenden vrouwen verwoest en hen vreselijk lijden bezorgt'.⁶

Onbekend natuurlijk beloop

De discussie over het *optimaal screeningsinterval* is nog steeds niet afgesloten. Nederland gaat volop naar een interval van 5 jaar, maar in de meeste landen staat dit voor de leeftijdsgroep tot 50 jaar op 3 jaar en er zijn nog altijd regio's waar sommige beroepsgroepen een interval van 1 jaar of zelfs minder verdedigen. Ik merkte vroeger al op dat niet enkel epidemiologische argumenten daarbij een rol hoeven te spelen. Met name in de Verenigde Staten, maar ook elders kunnen beroepsverdedigende reflexen verantwoordelijk zijn voor de verdediging van wat velen wellicht als excessief screenen zullen zien.

Niet alle cervixdysplasieën leiden tot kanker. Bij een groot percentage van de betrokken vrouwen zien wij ook zonder behandeling regressie naar een normale status. Er zijn groepen beschreven waar de kans op regressie groter is dan in andere. Dat zou met name het geval zijn bij lichtere vormen van dysplasie en bij jongere vrouwen.

Prostaatkanker

Grote heterogeniteit

Vroege detectie is bij prostaatkanker geen probleem: de PSA-bepaling heeft uitstekende diagnostische eigenschappen en een positieve uitslag kan redelijk gemakkelijk bevestigd worden. Het probleem bij screening op prostaatkanker is dat momenteel geen onderscheid gemaakt kan worden tussen tumoren die, indien onbehandeld, doorgroeien en tumoren die niet verder doorgroeien en die zonder detectie nooit problemen zouden geven. Bij post-mortemonderzoek wordt prostaatkanker gevonden bij ruim 40% van de mannen van 80 jaar en ouder. Afhankelijk van de stijging van het aantal PSA-bepalingen in een regio stijgt de incidentie van prostaatkanker. Steeds grotere groepen mannen ondergaan sterk invaliderende behandelingen zonder duidelijke aanwijzing dat zulks voor hen enige prognostische verbetering brengt.

De effecten op mortaliteit van prostaatkankerscreening worden momenteel in verschillende landen nagegaan. De positieve resultaten van één trial zijn inmiddels gepubliceerd,⁷ maar er is heel wat methodologische kritiek.⁸

Depressie

Gebrek aan duidelijke ziekte en voorstadia

In Vlaanderen maakt de overheid zich ernstig zorgen over een hoog en stijgend aantal suïcides. Men overweegt onder meer een systematische screening op depressie met behulp van gestandaardiseerde vragenlijsten bij alle patiënten die de huisarts raadplegen.

Bij depressie is er echter een definitieprobleem. Onderzoekers definiëren depressie als een situatie die voldoet aan de DSM-IV-criteria. Of een patiënt hieraan beantwoordt, kan nagegaan worden via gevalideerde vragenlijsten. Huisartsen kennen een depressie echter als een beeld dat aanvankelijk vaak erg onduidelijk is. Voor de opsporing van depressie is het vooral belangrijk dat de huisarts openstaat voor een gesprek. Meestal volstaat één of andere variant op de vraag: 'Hoe gaat het met u?' Huisartsen realiseren zich ook dat een depressie iets is waar mensen verschillend mee omgaan. Persoonlijke nabijheid van naasten of hulpverleners kan daarbij een belangrijke rol spelen. Niets van dit alles leest men af uit de beschikbare vragenlijsten. De vraag is dan ook of door screening het aantal suïcides zal dalen of door juist deze persoonlijke nabijheid en interesse voor elkaar, van huisartsen en van alle andere mensen in de omgeving van de patiënt.

Coloncarcinoom

Grootschalige opsporing van darmpoliepen via sigmoïdoscopie of coloscopie is in principe te verdedigen als een effectieve screeningstechniek voor de opsporing van coloncarcinomen.⁹ Indien men zou willen overgaan tot screening van alle individuen boven een bepaalde leeftijd (bijvoorbeeld 50 jaar), al dan niet na voorselectie via één van de recente opsporingstests voor occult bloed, zijn er echter een aantal praktische problemen.

Aanvaardbaarheid van screeningsmethode

Zowel het onderzoek – coloscopie – als de voorbereiding is erg vervelend voor de betrokken patiënten. De opkomstpercentages bij een echt bevolkingsonderzoek zouden dus wel eens aanzienlijk lager kunnen zijn dan bij screening in onderzoekssituaties.

Momenteel wordt, ook in Nederland, geëxperimenteerd met screening van omschreven populaties via virtuele coloscopie met (CT-scan) of zonder (NMR-)voorbereiding.^{10,11} De belasting van het onderzoek kan zo verminderen. Recent waren er ook een aantal publicaties over de opsporing van DNA van gemuteerde cellen in de stoelgang als opsporingstechniek.^{12,13} De eerste resultaten zijn veelbelovend, maar dat is bij nieuwe technieken meestal het geval. Voorlopig is de informatie nog te beperkt om tot een afgewogen oordeel te komen.

Voldoende personeel voor screening en behandeling

Ook het aantal beschikbare gastro-enterologen is te klein om massaal te kunnen screenen. In Engeland berekende men dat hiervoor gedurende een aantal jaren alle nieuw afstuderende artsen opgeleid zouden moeten worden tot colonoscopist.¹⁴

Hart- en vaatziekten

Onduidelijkheid over wie te screenen en te behandelen

Screening op HVZ kent specifieke problemen over wie te screenen en wie te behandelen. Men kan screenen op individuele risicofactoren en op basis daarvan behandelen. De interacties tussen de effecten van verschillende individuele risicofactoren hebben echter als gevolg dat een verhoogde cholesterolwaarde bij iemand voor wie dit de enige risicofactor is, een totaal andere betekenis heeft in termen van risicoverhoging dan dezelfde waarde bij iemand die tegelijkertijd ook diabetes heeft of een sterk belaste familiale voorgeschiedenis. Een mooie illustratie hiervan wordt gevormd door het feit dat de meeste mensen met een verhoogde cholesterolwaarde nooit een hartinfarct krijgen, terwijl de meeste mensen met een hartinfarct cholesterolwaarden hebben die vergelijkbaar zijn met de waarden in de totale bevolking.¹⁵ Toch is die cholesterolwaarde voor deze mensen wel belangrijk, omdat het hun totaal *absoluut risico* op hartinfarct te hoog laat worden.

Een globale screening naar alle risicofactoren tegelijk of een in fasen (eerst familie en roken bijvoorbeeld) kan mogelijk het probleem van de onderlinge afhankelijkheid van risicofactoren ondervangen. De behandeling van risicofactoren is dan gebaseerd op het totale absolute risico en niet op een individuele risicofactor. Er is vergelijkend onderzoek waarbij verschillende strategieën om alle risicofactoren op te sporen vergeleken werden.¹⁶ Bij sommige mensen resulteert een dergelijke aanpak in een dermate laag absoluut risico, dat verder onderzoek overbodig is. Bij andere mensen dient geen verder onderzoek te gebeuren, maar dienen meteen maatregelen voorgesteld te worden, zoals stoppen met roken. Bij weer anderen zal verder onderzoek met een meer gedetailleerd lipidenprofiel en een glucosebepaling de volgende stap zijn. Beslissingen over behandeling worden gebaseerd op het totale cardiovasculaire risicoprofiel.

Borstkankerscreening

Totale of ziektespecifieke mortaliteit?

Ik zal de discussie over het nut van borstkankerscreening hier niet overdoen. Daarvoor verwijs ik naar het uitgebreide rapport van de Gezondheidsraad.¹⁷ Uit een Cochrane-review van Olsen en Gotzsche bleek dat er geen aanwijzingen zijn dat borstkankerscreening de totale mortaliteit doet dalen.¹⁸ Gesteund door ander onderzoek verdedigden zij bovendien de stelling dat ziektespecifieke mortaliteit veel gevoeliger is voor allerlei vormen van vertekening dan totale mortaliteit. Onder meer Giard en Hart merkten bovendien op dat de relatieve vermindering van de borstkankersterfte weliswaar groot, maar de absolute vermindering in borstkankersterfte erg laag is.¹⁹ In de Zweedse borstkankertrials gaat het na ruim 3,5 miljoen vrouwenjaren om een daling van respectievelijk 21% en in absolute zin maar om 73 sterftegevallen. Daarbij wordt terecht opgemerkt dat in deze populatie 43.343 vrouwen overleden, van wie 97,5% aan andere oorzaken dan borstkanker.²⁰ Op zichzelf betekent dit allerm minst dat borstkankerscreening waardeloos is. Sterfte voorkomen is immers niet het enige doel van screening, maar het zet de zaken wel enigszins in perspectief.

Genetische screening

Gebrek aan eenduidige oorzaak

Screening naar genetisch bepaalde risico's kent een geheel eigen en nieuwe problematiek: de relatie tussen geno- en fenotype. Voor sommige, eerder zeldzame aandoeningen leidt een genetisch kenmerk vrijwel automatisch (bijvoorbeeld het syndroom van Down) of met een zeer hoge kans (BCRA-polymorfismen en borstkanker) tot het optreden van de betrokken ziekte. Dat is echter heel anders voor de meeste hoogprevalente en ernstige aandoeningen, zoals diabetes, hart- en vaatziekten, depressie en de meeste kankers. Alles wijst erop dat het bij deze aandoeningen niet gaat om één vast kenmerk (polymorfisme) dat in een bepaalde samenstelling de ziekte veroorzaakt of uitlokt, maar om een reeks van genetische kenmerken die in allerlei combinaties (gen-geninteracties) de kans op de betrokken aandoening groter (of kleiner) maakt. Het genetisch profiel treedt daarbij in interactie met allerlei externe factoren zoals voedingspatroon, rookgedrag, milieufactoren of zonlicht. Wij spreken dan van gen-omgevinginteracties. Onder invloed van heel dit samenspel van risicofactoren treden veranderingen op in het lichaam en worden producten gevormd waarvan wij weten dat zij in bepaalde concentraties (en op hun beurt vaak enkel in associatie met weer andere kenmerken) voorspellend zijn voor een sterk verhoogde kans op ziekte in de komende tijd.

Er bestaat een grote kans dat screening zich in het volgend decennium vooral zal richten op dergelijke *complexe risicoprofielen*, eerder dan op de volgende stadia in het natuurlijk beloop van ziekten.

Conclusie

Een beslissing over al dan niet screenen wordt nooit alleen gebaseerd op epidemiologische en klinische informatie, maar er spelen ook waarden mee. Het is dan ook nuttig om in concrete discussies steeds na te gaan wie welke doelstellingen heeft. Epidemiologen denken nogal eens in termen van het voorkómen van ziekten en het uitstellen van de dood. Clinici willen aandoeningen vroegtijdig opsporen zodat er een grotere kans op genezing is met minder ingrijpende behandelingen. Hun aspiratie is wellicht nog het gemakkelijkst te bevredigen. Voor beleidsmakers is het belangrijk om kosten te besparen. Screening zal dit meestal niet kunnen waarmaken. In Finland berekende men een tijd geleden de marginale kosten van screening voor 3 als effectief beschouwde technieken. Cervixscreening zou een jaarlijkse kostenbesparing met zich brengen van 20 miljoen US-dollar. Borstkankerscreening en screening op colorectale kanker daarentegen zouden een extra kostenpost veroorzaken van respectievelijk 70 en 60 miljoen US-dollar (Mededeling M. Hakama op IACR-congres Lisabon 1999). Wat de bevolking van screening verwacht, is niet zo duidelijk. Op vragen krijgt men vaak de (rationaliserende) verwachting te horen van een beter leven. Vaak echter hoort men ook veel vagere uitspraken van het type 'om zeker te zijn'. Als er echter iets is wat screening en de geneeskunde als geheel net niet kunnen bieden, is het zekerheid.

Dankbetuiging

Mijn dank gaat uit naar Bert Aertgeerts (KU Leuven), André Knottnerus en Leo Schouten (beiden Universiteit Maastricht) voor hun commentaar op een eerdere versie van deze tekst.

Literatuur

- 1 Vinck J. Gedragsverandering in het kader van primaire preventie en gezondheidspromotie. *Gedrag en Gezondheid* 1995;23:244-54.
- 2 Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO public health papers nr 34, 1968.
- 3 Jonsson H, Tornberg S, Nystrom L, Lenner P. Service screening with mammography in Sweden. *Acta Oncologica* 2000;39:617-23.
- 4 Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, Van Dijck JAAM, redactie. Incidence of cancer in the Netherlands 1997. Utrecht: Vereniging van integrale kankercentra, 2001.
- 5 Lynge E. Cohort studies evaluating screening for cervix cancer. In: Sankila R, Demaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. Brussel: European Commission, 2000.
- 6 Papanicolaou GN, Traut MF. Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear. New York: The Commonwealth Fund, 1943.
- 7 Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, et al. Screening decreases prostate cancer death : first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38:83-91.
- 8 Weyler J. Prostaatkanker: kan screening de mortaliteit reduceren? *Huisarts Nu* 2001;30:127-31.
- 9 U.S. Preventive services task force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:129-31.
- 10 Halligan S, Fenlon HM. Virtual colonoscopy. *BMJ* 1999;319:1249-52.
- 11 Morrin MM, LaMont JT. Screening virtual colonoscopy: ready for prime time? *N Engl J Med* 2003;349:2261-4.
- 12 Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis R, Boynton K, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:858-65.
- 13 Berger BM, Robison L, Glickman J. Colon cancer-associated DNA mutations: marker selection for the detection of proximal colon cancer. *Diagn Mol Path* 2003;12:18-92.
- 14 Atkin W. Implementing screening for colorectal cancer. *BMJ* 1999;319:1212-3.
- 15 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO Monica project populations. *Lancet* 1999;353:1547-57.
- 16 Jones AF, Walker J, Jewks C, Game FL, Bartlett WA, Marshall T, et al. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients. *Heart* 2001;85:37-43.
- 17 Gezondheidsraad. Het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. <http://www.gr.nl>
- 18 Olsen O, Gotzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 2001,4. Oxford: Update Software.
- 19 Giard RWM, Hart W. De pretenties en prestaties van kankerscreening, in het bijzonder voor borstkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;146:1045-9.
- 20 Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.

Intermezzo

Lijstjes

Mijn vader maakte altijd lijstjes. Puntsgewijze stapjes van wat moest. Het was aan de orde van de dag, het was zijn orde van de dag. Gewapend met pen en papier stond hij steviger in het leven. Een bijna dwangmatig gebaar, die greep naar zijn borstzak. Voelen, het lijstje zit er nog. Kijken, wat voor dingen staan er op? Krabbelen, dit kan er ook nog bij. Zo hield hij controle op de zaken van belang. En alles wat daarvoor door moest gaan. Dat er zich niets aan zijn blikveld onttrok, daar ging het om.

Ook ik maak lijstjes. Al is het waarom ervan me niet altijd helder. Is het erfelijk? Is het voorbeeld volgen? Plichtmatig schrijf ik op wat ik moet doen. Sluip er regelzin in mij? Meestal overkomt het me 's avonds. De items kruipen één voor één naar het papier. Mijn hoofd is leeg, ik kan gaan slapen.

Maar toch. Ik lijk geloof ik niet zo op mijn vader. De dag zelf kijk ik zelden op zo'n lijstje. Ik ben ze zelfs doorlopend kwijt. Een dag

brengt nou eenmaal wat hij brengt. Dendert voorbij of kabbelt voort, daar helpt geen lijstje tegen, of bij.

En dan komt er in de chaos van de dag onvermijdelijk het moment dat ik zomaar stilval. Een beetje stuurloos bedenk wat er echt nog moet gebeuren en wanneer. Ik schuif een stoel bij, veeg met één armhaal de tafel leeg (dat staat nooit op zo'n lijstje) en stuit op een oud exemplaar. Dan ga ik er eens lekker voor zitten. Neem alle tijd. Heel geestig, want aan de helft van de dingen kwam ik nooit toe. Hebben nooit ter zake gedaan. Maar dat geeft niks, het voornemen was minstens zo mooi. Ik pak een pen en begin vol goede moed aan een nieuwe poging tot structuur. En met de opsomming is het klaar. Is de dag weer helemaal voor mij. Was er iets dringends? Knaagt er iets aan mij? Ik geloof het niet, kan me niet herinneren dat er iets toe doet. De straat roept, ik ga buiten spelen. Misschien dat ik een shirt met borstzak moet gaan dragen.

Floor Gerritsma