

# Redt screening van asymptomatische volwassenen mensenlevens?

## Klinische vraag

### Achtergrond

Om de morbiditeit en de mortaliteit te doen dalen neemt screening van asymptomatische populaties voor ziekten met fatale afloop meer en meer toe. De positieve houding tegenover screening berust op de veronderstelling dat preventie beter is dan genezen en dat screening talrijke besparingen teweegbrengt. Deze evolutie geeft echter aanleiding tot discussie. Verwijzen we maar naar de besprekingen in Minerva over het nut van PSA-screening en van mammografie<sup>1-5</sup>. Het hier besproken systematisch literatuuroverzicht tracht de balans op te maken over het effect van screening voor aandoeningen met vaak fatale afloop.

Neemt de globale en specifieke mortaliteit af door asymptomatische volwassenen te screenen op aandoeningen die fataal kunnen aflopen?

### Samenvatting

#### Duiding

André Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

#### Referentie

Saquist N, Saquist J, Ioannidis JP. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Int J Epidemiol* 2015;44:264-77.

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

#### Geraadpleegde bronnen

- CDSR en PUBMED voor meta-analyses (tot januari 2014); indien er meerdere meta-analyses over dezelfde test waren, werd gekozen voor de meest complete meta-analyse
- USPSTF (United States Preventive Services Task Force)-richtlijnen en hun niveau van bewijskracht
- PUBMED voor niet in de meta-analyses opgenomen RCT's
- alleen Engelstalige publicaties.

#### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies over het effect van screening van asymptomatische volwassenen op aandoeningen met een hoge ziektespecifieke mortaliteit (kanker, cardiovasculair lijden, diabetes, COPD) en aandoeningen waarvoor de USPSTF het effect van screening evalueerde; alleen studies die een gescreende met een niet-gescreende populatie vergeleken op het vlak van mortaliteit
- exclusiecriteria: aandoeningen die meestal geen fatale afloop kennen en waarbij mortaliteit dus meestal niet als uitkomstmaat gebruikt wordt (infecties, psychische aandoeningen, middelenmisbruik, metabole, endocriene (behalve type 2-diabetes) en voedingsproblemen, musculaire, gehoors- en gezichtsproblemen, ongevallen en geweld); niet-gerandomiseerde en niet-gecontroleerde studies en studies zonder vergelijking van mortaliteit tussen gescreende en niet-gescreende populatie
- selectie van 8 meta-analyses over 8 screenings-testen voor 6 aandoeningen; de auteurs voerden zelf bijkomend een meta-analyse uit van 3 RCT's over opsporing van longkanker via CT-scan
- selectie van 19 aandoeningen (39 testen) geëvalueerd door de USPSTF; voor 6 van de 12 was screening aanbevolen door de USPSTF
- selectie van 48 RCT's.

#### Bestudeerde populatie

- asymptomatische volwassenen met exclusie van zwangere vrouwen en kinderen.

#### Uitkomstmeting

- relatieve risico's voor specifieke en globale mortaliteit (met 95% BI) voor iedere test bij een gescreende populatie versus een niet-gescreende controlegroep.

#### Resultaten

- USPSTF-evaluatie (evidentie op basis van RCT's): effect op mortaliteit voor 11 screeningstesten voor 5 aandoeningen (colonkanker, borstkanker, cervixkanker, type 2-diabetes en abdominaal aorta-aneurysma)
- meta-analyses: het effect op globale mortaliteit is in geen enkele meta-analyse statistisch significant (zie tabel)
- RCT's:
  - ~ statistisch significante daling van het relatief risico van specifieke mortaliteit in 16 (30%) RCT's (9 testen voor 6 aandoeningen); de **relatieve risicoreductie** varieerde van 13 tot 73% naargelang de test
  - ~ statistisch significante daling van het relatief risico van globale mortaliteit in 4 (11%) RCT's (3 testen voor 3 aandoeningen); de relatieve risicoreductie varieerde van 3 tot 13% naargelang de test.

#### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de actueel beschikbare testen om aandoeningen te screenen die fataal kunnen aflopen niet vaak leiden tot een vermindering van ziektespecifieke mortaliteit en zeer zelden of nooit tot een reductie van de globale mortaliteit.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. Resultaten voor het effect op specifieke en globale mortaliteit in de meta-analyses.

Screeningstest	Reductie van specifieke mortaliteit		Reductie van globale mortaliteit	
	aantal RCT's	RR (95% BI)	aantal RCT's	RR (95% BI)
Ultrasonografie bij mannen met abdominaal aorta-aneurysma	3	0,55 (0,35 tot 0,86)	4	0,98 (0,98 tot 1,00)
Mammografie voor borstkanker	4	0,75 (0,67 tot 0,83)	5	0,99 (0,97 tot 1,01)
Fecal Occult Blood test voor colonkanker	4	0,84 (0,78 tot 0,90)	4	1,0 (0,99 tot 1,01)
Flexibele sigmoidoscopie voor colonkanker	5	0,71 (0,61 tot 0,81)	3	0,99 (0,91 tot 1,07)
CT-scan voor longkanker	3	1,23 (0,81 tot 1,87)	3	1,34 (0,93 tot 1,93)

## Methodologische beschouwingen

Deze studie is ambitieus op het vlak van het aantal te evalueren domeinen en zeer uiteenlopend qua methodologie. Twee auteurs zochten onafhankelijk van elkaar in de literatuur en bij discussie kwam een derde tussen. De onderzoeksvraag en de in- en exclusiecriteria zijn goed omschreven. De auteurs erkennen zelf de beperkingen van hun onderzoek: 3 databanken, het aantal en de verscheidenheid van aandoeningen, de beperking tot meta-analyses en RCT's. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en bij tegenstrijdigheden bemiddelde een derde auteur. Sommige resultaten zijn op een uiteenlopende manier gepresenteerd. We weten niets over de financiering van het onderzoek.

## Resultaten in perspectief

Voor iedere test zochten de auteurs naar de meest complete meta-analyse, zonder echter systematisch de methodologische kwaliteit van de beschikbare analyses te evalueren. Voor het effect van CT-scan op longkanker voerden ze zelf een meta-analyse van de gevonden RCT's uit. Die meta-analyse is echter in 3 zinnen samengevat waardoor we de kwaliteit ervan niet kunnen beoordelen.

De analyse van afzonderlijke RCT's, terwijl deze grotendeels al opgenomen zijn in de meta-analyse (38 van de 48 RCT's), is voor discussie vatbaar, temeer daar de auteurs de methodologische kwaliteit van de RCT's niet onderzocht hebben.

Een gebrek aan bewijs betekent niet automatisch dat er geen effect is. Dat geldt in het bijzonder voor de reductie van de globale mortaliteit. Een typisch voorbeeld is het screenen naar hypertensie, waarvoor de auteurs geen enkele RCT vonden met gegevens over mortaliteit. Het zou waarschijnlijk ethisch niet verantwoord zijn om een RCT uit te voeren over het nut van screening voor arteriële hypertensie. In de moderne geneeskunde is hypertensie immers het eerste gezondheidsaspect waarvoor op

grote schaal preventief een geneesmiddel voorgeschreven werd.

De auteurs kozen voor harde eindpunten en onderzochten op die manier het effect op specifieke mortaliteit (een criterium dat meer onderhevig is aan bias) en globale mortaliteit (moeilijker aan te tonen, zelfs voor aandoeningen met een hogere overlijdensincidentie). Andere uitkomstmaten kunnen eveneens belangrijk zijn bij de evaluatie van screening zoals het mogelijke gunstige effect op de kwaliteit van leven dat soms belangrijker is dan overleving (bv. het gezichtsvermogen bij diabetici), maar ook de ongunstige effecten van screening.

Voor de volksgezondheid kan screening van asymptomatische populaties een aantrekkelijk idee zijn. Het lijkt erop dat de bevolking de voordelen van screening echter meestal overschat<sup>1,6</sup>. Iedere screening heeft ook ongewenste effecten en die kunnen de bovenhand halen op de gunstige effecten. Gøtzsche et al. besloten in hun meta-analyse van de Cochrane Collaboration dat het mamмоgrafisch screenen van 2000 vrouwen gedurende 10 jaar zal vermijden dat er 1 vrouw sterft aan borstkanker<sup>1</sup>. Tien vrouwen zullen echter onnodig behandeld worden en 200 vrouwen zullen lange tijd stress ondervinden door de **vals-positieve bevindingen** van de screening. De psychologische gevolgen van vals-positieve resultaten kwamen begin 2015 al aan bod in Minerva<sup>7,8</sup>. Gøtzsche et al. besloten in hun Cochrane review dat de tijd gekomen is om voor iedere leeftijdsgroep na te gaan in hoeverre een universele screeningsmammografie aanbevolen is. In Minerva stelden we vragen over de toekomst van het huidige borstkankerscreeningsprogramma<sup>9</sup>. In een Deense studie daalde de ziektespecifieke mortaliteit bij het screenen van mannen met een hoger risico (= mannen tussen 65 en 73 jaar) van aneurysma van de abdominale aorta<sup>10</sup>. Bij de bespreking van die studie in Minerva legden we uit waarom een systematische screening van deze leeftijdsgroep niet aanbevolen is<sup>11</sup>.

Een aantal screeningsonderzoeken zou efficiënter zijn als ze alleen zouden worden toegepast op geselecteerde populaties, bv. populaties met een verhoogd risico. Maar ook dat moet nog aangetoond worden, temeer daar de risico-batenverhouding van screening ook afhankelijk is van de screeningsmethode. In de voorbije jaren publiceerde Minerva verschillende besprekingen over uiteenlopende domeinen: borstkanker, prostaatcancer, cardiovasculaire risicofactoren, ...<sup>2-5,9,12,13</sup>.

Iedereen is het er meer en meer over eens dat het belangrijk is om de patiënt te betrekken bij de beslissing. Het KCE publiceerde een tool voor artsen én patiënten als hulpmiddel bij de beslissing om al dan niet te screenen op prostaatcancer<sup>14</sup>.

Referenties zie website

## Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht met verschillende methodologische beperkingen toont aan dat screening met de actueel beschikbare methoden op ziekten die dikwijls fataal aflopen, leidt tot een daling van de specifieke mortaliteit. Zelden of nooit is er een effect op de globale mortaliteit vastgesteld. Dit nieuwe literatuuroverzicht bevestigt wat vroeger al is vastgesteld en brengt geen nieuwe elementen aan. De publicatie onderlijnt het belang om telkens de balans op te maken tussen voordelen en risico's vooraleer een nieuwe screeningstest voor te stellen en om, in het voordeel van de patiënt, die test continu te evalueren.

## Voor de praktijk

Voor asymptomatische volwassenen is er momenteel een beperkt aantal screeningstesten aanbevolen. Veel screeningsonderzoeken zijn onderhevig aan discussie over de balans tussen risico's en baten. We kunnen aan patiënten de significante effecten in meta-analyses (of RCT's indien er geen meta-analyses beschikbaar zijn) op specifieke mortaliteit voorleggen, maar die effecten zijn maar matig en moeten afgewogen worden tegen de negatieve gevolgen. Bij de keuze om al dan niet te screenen is het zeker belangrijk om de patiënt correct en volledig te informeren en te betrekken in het beslissingsproces.