5 Da Costa JM. On irritable heart. A clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences. Am J Med Sci 1871;71:2-52.
6 Rowe PC, Bou-Holaigah I, Kan JS, Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognised cause of chronic fatigue? Lancet 1995;345:623-4.
7 Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. JAMA 1995;274:961-7.
8 De Lorenzo F, Hargreaves J, Kakkar VV. Possible relationship between chronic fatigue and postural tachycardia syndromes. Clin Auton Res 1996;6:263-4.
9 Freeman R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? Am J Med 1997;102: 357-64.
10 Wieling W. Non-invasive continuous recording of heart rate and blood pressure in the evaluation of neurocardiovascular control. In: Bannister R, Mathias CJ, editors. Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1992:291-311.
11 Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, et al. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1996;28:263-75.
12 Komaroff AL, Fagioli LR, Geiger AM, Doolittle TH, Lee J, Kornish RJ, et al. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. Am J Med 1996;100:56-64.
13 Schondorf R, Wein T, Phaneuf D. Orthostatic intolerance in patients with chronic fatigue syndrome [abstract]. Clin Auton Res 1995;5:320.
14 Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. Am J Med 1994;97:78-88.
15 Jong-de Vos van Steenwijk CCE de, Wieling W, Johannes JM, Harms MP, Kuis W, Wesseling KH. Incidence and hemodynamic characteristics of near-fainting in healthy 6- to 16-year old subjects. J Am Coll Cardiol 1995;25:1615-21.
16 Tanaka H, Thulesius O, Yamaguchi H, Mino M. Circulatory responses in children with unexplained syncope evaluated by continuous non-invasive finger blood pressure monitoring. Acta Paediatr 1994;83:754-61.
17 McEwen OR. Salt loss as a common cause of ill-health in hot climates. Lancet 1935;i:1015.
18 McCane RA. Experimental sodium chloride deficiency in man. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1935-1936;119:245-68.
19 Best JB, Coghlan JP, Bett JHN, Cran EJ, Scoggins BA. Circulating angiotensin-II and aldosterone levels during dietary sodium restriction. Lancet 1971;ii:1353-4.
20 Soetekouw PMMB, Lenders JWM, Blijenberg G, Arend J den, Thien Th, Meer JWM van der. Autonomic function testing in patients with the chronic fatigue syndrome [abstract]. Clin Auton Res [ter perse].
21 Ramsay AM. 'Epidemic neuromyasthenia' 1955-1978. Postgrad Med J 1978;54:718-21.
22 Pagani M, Lucini D, Mela GS, Langewitz W, Malliani A. Sympathetic overactivity in subjects complaining of unexplained fatigue. Clin Sci (Colch) 1994;87:655-61.
23 Sisto SA, Tapp W, Drastal S, Bergen M, DeMasi I, Cordero D, et al. Vagal tone is reduced during paced breathing in patients with the chronic fatigue syndrome. Clin Auton Res 1995;5:139-43.
24 Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1996;46:873-80.
25 Buckey jr JC, Lane LD, Levine BD, Watenpaugh DE, Wright SJ, Moore WE, et al. Orthostatic intolerance after spaceflight. J Appl Physiol 1996;81:7-18.
26 Buckey JC, Lane LD, Plath G, Gaffney FA, Baisch F, Blomqvist CG. Effects of head-down tilt for 10 days on the compliance of the leg. Acta Physiol Scand 1992;604 Suppl:53-9.
27 Bungo MW, Charles JB, Johnson jr PC. Cardiovascular deconditioning during space flight and the use of saline as a countermeasurement to orthostatic intolerance. Aviat Space Environ Med 1985; 56:985-90.
28 Louisy F, Berry P, Marini JF, Güell A, Guezennec CY. Characteristics of the venous hemodynamics of the leg under simulated weightlessness: effects of physical exercise as countermeasure. Aviat Space Environ Med 1995;66:542-9.
29 McCully KK, Sisto SA, Natelson BH. Use of exercise for treatment of chronic fatigue syndrome. Sports Med 1996;21:35-48.

Aanvaard op 6 oktober 1997

Voor de praktijk

Pijn in de borsten

J.A.ROUKEMA EN C.VAN DER HEUL

Pijn in één of beide borsten is een veelvoorkomende klacht bij vrouwen die de huisarts bezoeken. Ook wanneer zij naar een chirurg worden verwezen ter evaluatie van een borstafwijking noemt meer dan de helft van de patiënten pijn als belangrijk symptoom. Angst voor borstkanker blijft de voornaamste drijfveer voor een bezoek aan de huisarts, terwijl toch 40% van alle jonge vrouwen in meer of mindere mate last heeft van premenstruele pijn in de borsten en het klachtenpatroon onder de noemer 'mastopathie' in damesbladen veelvuldig aan de orde komt. Bij de besluitvorming ten aanzien

St. Elisabeth Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Postbus 90.151, 5000 LC Tilburg.
Dr.J.A.Roukema, chirurg; dr.C.van der Heul, internist.
Correspondentieadres: dr.J.A.Roukema.

SAMENVATTING
– Veel vrouwen hebben gedurende kortere of langere tijd last van soms heftige pijn in de borsten. Over de werkelijke oorzaak van deze pijn is vooralsnog weinig bekend.
– Hoewel de angst van veel vrouwen dat de pijn een symptoom van borstkanker is zelden gegrond blijkt te zijn, dient onderzoek primair deze mogelijkheid uit te sluiten.
– Voor de meeste vrouwen vormt geruststelling dat het geen borstkanker is voldoende behandeling.
– Indien de klachten zo ernstig zijn dat ze de kwaliteit van leven duidelijk nadelig beïnvloeden en de mogelijkheid van een maligniteit door onderzoek zeer onwaarschijnlijk is geworden, kan medicamenteuze therapie worden overwogen.
– Chirurgische behandeling van diffuse borstpijnen moet worden afgeraden.

van diagnostiek en behandeling moet met die angst rekening worden gehouden.[1-4]

ETIOLOGIE EN TERMINOLOGIE

Pogingen om het klachtenpatroon van pijn in de borsten te verklaren hebben in de loop der jaren geleid tot speculaties die variëren van ovariële beïnvloeding tot neurotische karakterstructuren,[5-7] maar in feite is over de werkelijke oorzaak vooralsnog maar weinig bekend. Inherent aan deze onduidelijkheid is de veelheid aan namen die in de loop der jaren ook in de Nederlandse literatuur opdook om het klachtenpatroon onder één noemer te brengen, zoals 'mastopathie', 'mastodynie', 'mastalgia' en 'fibrocysteuze ziekte'.[4 8] Om verwarring te voorkomen, spreken wij in dit artikel slechts over 'pijn in de borsten'.

Gedurende elke menstruele cyclus treden in de normale borst structurele en functionele veranderingen op, onder meer onder invloed van wisselingen en veranderingen in de circulerende progesteron-, oestradiol- en prolactineconcentraties.[1 9 10] De balans tussen het epitheel en het stroma van de borstklieren lijkt hierbij van belang.

Er zijn aanwijzingen dat de meeste klachten bij benigne borstafwijkingen, zoals een gespannen gevoel, zwelling en pijn, zijn terug te voeren op een disbalans van de genoemde elementen op lobulair niveau, andere theorieën spreken over het al dan niet aantoonbaar zijn van een relatie met methylxanthinegebruik (koffie) en deficiëntie aan essentiële vetzuren,[11-15] maar veel in deze neuro-endocriene keten blijft vooralsnog onopgehelderd.[16 17]

Premenstruele zwelling met pijn en postmenstruele volumereductie van de borsten zijn in feite symptomen van een fysiologisch proces en kunnen daarom moeilijk als pathologisch geduid worden. Ook wanneer weefseldiagnostiek wordt verricht, blijken microcysteuze afwijkingen van borstweefsel nauwelijks vaker voor te komen bij vrouwen met dan bij vrouwen zonder klachten over pijn in de borsten.[8]

Cyclus- en niet-cyclusgebonden pijn. Omdat classificatie op basis van oorzakelijke factoren of weefseldiagnostiek niet nuttig is gebleken, wordt gewoonlijk onderscheid gemaakt tussen cyclus- en niet-cyclusgebonden pijn. Meestal is er een cyclusgebonden patroon waarbij de pijnklachten premenstrueel beginnen en 1-4 weken kunnen aanhouden. Bij de betrokken vrouwen is vrijwel altijd tevens sprake van één of meer nodulaire zwellingen in de borst, gewoonlijk in het buitenste, bovenste kwadrant. De pijn straalt vaak uit naar de oksel en de ipsilaterale arm. De klachten kunnen uni- of bilateraal zijn, variëren van een gespannen gevoel, via geen aanraking van de borsten kunnen verdragen tot niet kunnen bewegen of slapen van de pijn; vaak zijn de klachten tamelijk diffuus van karakter.

Bij ongeveer eenderde van de vrouwen zijn de klachten onafhankelijk van de menstruele cyclus en komen dan ook soms na de menopauze voor. De pijn is vaak goed lokaliseerbaar, terwijl een palpabele afwijking minder vaak voorkomt dan bij vrouwen met een cyclusgebonden klachtenpatroon. Behalve aan de eerder beschreven etiologie moet men bij niet-cyclusgebonden klachten ook denken aan oorzaken zoals scleroserende adenosis, ductectasieën en vetnecrose ten gevolge van een trauma.[3] Ook kan het gaan om het syndroom van Tietze of om laterale thoraxwandpijn, niet direct gebonden aan borstklierweefsel.[1 3 7]

DE ANGST VOOR BORSTKANKER

In de westerse wereld neemt de incidentie van borstkanker alleen maar toe en inmiddels wordt meer dan 10% van de Nederlandse vrouwen getroffen door deze ziekte. Hoewel pijn in de borst als symptoom ongewoon is bij borstkanker, sluit het de diagnose niet uit.[18-22] Pijn in de borsten is geen ziekte, maar een symptoom van een vrijwel altijd goedaardige borstafwijking. Naar de relatie tussen goedaardige borstafwijkingen en borstkanker is veel onderzoek verricht. Het blijkt buitengewoon moeilijk te zijn duidelijke risicogroepen op basis van weefseldiagnostiek aan te wijzen.[23-28]

In zijn algemeenheid heeft een vrouw met diffuse borstpijnen geen verhoogde kans op borstkanker. Is er echter een gelokaliseerde, persisterende pijn bij een vrouw ouder dan 30 jaar, dan zal toch nader onderzoek verricht moeten worden in verband met de kleine kans op een maligniteit.[18 19]

ANAMNESE EN ONDERZOEK

Bij iedere vrouw die klaagt over pijn in de borsten, hoort de arts te vragen naar het karakter van die pijn: continu, cyclisch of niet-cyclisch. Een goed hulpmiddel kan hierbij een pijnkaart zijn, waarop per dag gedurende minimaal een maand door de vrouw de ernst van de pijn wordt aangegeven.[1] Tevens dient men na te gaan of de vrouw de klachten kan lokaliseren en of die locatie constant is. Soms blijkt dat de pijn niet zozeer in de borst, maar veeleer in de thoraxwand is gelokaliseerd. Verder moet men nagaan of de vrouw medicijnen gebruikt zoals orale anticonceptiva, tamoxifen of oestrogeensubstitutie en of er borstkanker in de familie voorkomt.

Bij het lichamelijk onderzoek ziet men vaak een licht gestuwde, grofkorrelige borstklierstructuur, die drukpijnlijk is. Het is van belang om na te gaan of de pijn gelokaliseerd is binnen een afgrensbare zwelling. Sommige auteurs adviseren cytologisch onderzoek van een afgrensbare zwelling te verrichten.[3 29] Anderen wijzen erop dat de invloed van dergelijke diagnostiek op het beleid bij goedaardige borstafwijkingen beperkt is.[1 30]

Ook dient goed gynaecologisch onderzoek plaats te vinden omdat pijn in de borsten één van de eerste tekenen van hormoonproducerende tumoren van het ovarium (granulosaceltumor) kan zijn. Tevens kan de klacht veroorzaakt worden door een persisterende follikel in het ovarium of een corpus-luteuminsufficiëntie.

Bij oudere vrouwen met een afgrensbare pijnlijke zwelling in de borst is het verstandig mammografisch onderzoek te doen, waarbij men zich dient te realiseren dat dat zeker bij deze patiëntengroep vaak een pijnlijk onderzoek is. Bij jongere vrouwen is de betrouwbaarheid van een dergelijk onderzoek door de dichte borstklier-

structuur echter gering.[31] Echografie kan bij hen een waardevolle aanvulling zijn en het valt zelfs te overwegen op indicatie te volstaan met echografie van de palpabele afwijkingen.[32] Wanneer de pijn als diffuus en nauwelijks te lokaliseren wordt aangegeven, gaat bij deze vrouwen de waarde van mammografie die van screeningsmammografie niet te boven; deze dient dan ook zeker bij vrouwen jonger dan 25 jaar op deze indicatie achterwege te blijven.

BEHANDELING: ALGEMENE OPMERKINGEN

In principe behoort zowel de diagnostiek als de behandeling van het merendeel der vrouwen met klachten over pijn in de mammae tot het terrein van de huisarts. Billroth schreef al: 'een vriendelijk advies, geruststelling en het uitbannen van het vermoeden van en de angst voor een gevreesde ziekte zijn van groot belang'.[33] Meer dan een eeuw later gelden deze adviezen nog onverkort als eerste en belangrijkste onderdeel van de behandeling. Met dit beleid verlost men de vrouw niet van haar pijn, maar in de meeste gevallen wel van de angst voor borstkanker. Zo meldden Hughes et al. dat op een totaal van 600 vrouwen met pijn in de borsten 85% op deze manier naar tevredenheid was behandeld.[1] Het natuurlijke beloop van de klachten is overigens buitengewoon grillig. Veel vrouwen houden de klachten jaren, vooral als deze al voor het 20e levensjaar begonnen zijn. Een duidelijke vermindering van klachten treedt vaak zonder een aanwijsbare verklaring op, soms bij een verandering in de hormoonhuishouding zoals bij zwangerschap, wijzigen of gaan gebruiken van orale anticonceptiva of het bereiken van de menopauze.[34 35] Bij een minderheid van de patiënten zal ondanks uitleg en geruststelling verdere behandeling moeten worden overwogen. Vrouwen die orale anticonceptiva voor het eerst gebruiken of een verandering van deze medicatie ondergaan, kunnen last hebben van een zwaar gevoel of zelfs van pijn in een of beide borsten. Gewoonlijk zijn deze klachten van voorbijgaande aard. Soms doet een laaggedoseerde pil de klachten verdwijnen; is dat niet het geval dan kan men bij ernstige klachten een andere vorm van anticonceptie overwegen. Omgekeerd is er enige kans dat een behandeling met orale anticonceptiva een gunstige invloed heeft op het klachtenpatroon. Bij het overgaan op een andere medicatie kan succes allerminst gegarandeerd worden. Bij postmenopauzale vrouwen kan substitutietherapie met oestrogenen leiden tot soortgelijke klachten. De kans dat staken of veranderen van medicatie een gunstige invloed heeft op de klachten is bij deze groep wat groter.[1 35]

MEDICAMENTEUZE THERAPIE

Medicamenteuze therapie is slechts geïndiceerd indien de klachten de kwaliteit van leven in ernstige mate beïnvloeden en dient pas na onderzoek, door chirurg of internist, te worden voorgeschreven. Gezien de vele mogelijke bijwerkingen van medicamenteuze therapie is begeleiding van chirurg en (of) internist gewenst.

Drie maanden afwachten. Alvorens te beginnen met medicamenteuze therapie is het aan te bevelen minstens 3 maanden het spontane beloop van de klachten te volgen gezien het hoge percentage remissies dat in de diverse onderzoeken met placebotherapie werd gezien.

De relatie tussen de klachten en de hormoonproductie door ovaria bij cyclusgebonden klachten vormen de empirische basis voor medicamenteuze therapie. Medicamenteuze therapie heeft bij cyclusgebonden pijnklachten dan ook meer kans van slagen dan bij niet-cyclusgebonden klachten (respectievelijk 60 en 30%); ook de responspercentages bij de diverse middelen verschillen (45-90), terwijl goede, vergelijkende onderzoeken ontbreken. Bij medicamenteuze behandeling wordt gestreefd naar een korte tijdsduur met een zo laag mogelijke dosering. Bij 30-40% treedt 3-6 maanden na het staken van de medicatie een recidief op dat vaak goed reageert, met langdurige remissies, op een herhaling van de behandeling. De medicamenten die bij de behandeling worden gebruikt, staan in de tabel.

Hoewel het geen medicament is, kan het toevoegen van sleutelbloemolie aan het dieet een gunstig effect hebben op de klachten.[35 46 48 49] Sleutelbloemolie is een natuurlijke bron van γ-linoleen, een essentieel vetzuur, waarvan de esters voorlopers zijn van de eicosanoïden, onder andere prostaglandine-E1. Prostaglandine-E1 remt de perifere effecten van prolactine. Ook kan γ-linoleenzuur de ratio tussen verzadigde en meervoudig onverzadigde vetzuren in celmembranen verkleinen, waardoor de receptoraffiniteit voor steroïde hormonen afneemt.

CHIRURGISCHE BEHANDELING

Pijnklachten in de borsten kunnen zo overheersend zijn dat de patiënt, na tevergeefs een scala aan niet-invasieve behandelingen te hebben ondergaan, tracht de chirurg over te halen tot een operatieve behandeling, bijvoorbeeld lokale excisie of zelfs subcutane mastectomie. Dat af en toe voor deze therapie gekozen wordt, blijkt uit summiere mededelingen in de literatuur.[50 51] Betrouwbare berichtgeving over de resultaten op langere termijn van deze vorm van pijnbestrijding ontbreekt echter. De subcutane mastectomie is in de loop der jaren veelvuldig uitgevoerd bij fibrocysteuze ziekte, niet primair ter behandeling van de pijn, maar veeleer omdat zowel de patiënt als de arts bang was voor borstkanker.[52-54] Wanneer een dergelijke ablatieve behandeling overwogen wordt primair ter bestrijding van pijnklachten, dient men zich te realiseren dat de complicaties niet alleen chirurgisch, maar ook psychisch niet onaanzienlijk kunnen zijn. Ook is er geen garantie dat de pijnklachten na deze behandeling zijn verdwenen.[55-58] In zijn algemeenheid moet deze ingreep dan ook als obsoleet worden beschouwd.

BELEID BIJ PIJN IN DE BORSTEN

Het beleid vatten wij in enkele punten samen.

– De diagnostiek en de behandeling van klachten over pijn in de borsten behoren tot het terrein van de huisarts. Wanneer deze twijfelt aan het benigne karakter van het mastopathische weefsel, is het verstandig de mening

Medicijnen gebruikt voor de behandeling van pijn in de borsten

medicament	*werking*	*respons (in %)*	*voordelen*	*nadelen*	*dosering*
lynestrenol	progestageen[36]	60	laag percentage bijwerkingen	doorbraakbloedingen bij continue toediening; soms juist toename van de pijn in de borsten	5 mg/dag gedurende 3 maanden
tamoxifen	anti-oestrogeen ook oestrogeen-agonistische effecten*	tot 80	gunstige invloed op de HDL-cholesterolwaarde; bij-werkingen zijn mild; hoog responspercentage	opvliegers, vaginale afscheiding, onregelmatige menstruaties[37 38]	10 mg/dag gedurende 3 maanden
danazol	antigonadotropine-effect†; zwak androgeen[39-41]	tot 70	hoog responspercentage	amenorroe (30% bij 200 mg/dag), onregelmatige menstruaties, gewichtstoename (2 kg of meer), bij zwangerschap virilisatie van vrouwelijke foetus, afname bot-mineralengehalte‡	100 mg/dag gedurende 2 maanden; daarna 50 mg/dag gedurende 2 maanden
bromocriptine	dopamine-agonist§	48		matig responspercentage; hoog percentage bijwerkingen (33%): misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid‖	1,25 mg/dag; na 2 weken 2,5 mg/dag gedurende 3 maanden
busereline	LHRH-agonist¶	tot 90	hoog responspercentage; 1 maandelijkse toediening	amenorroe; afname botmineralen-gehalte, 12 maanden na staken medicatie nog niet volledig hersteld; opvliegers en hoofdpijn	3,6 mg/maand gedurende 3 maanden
sleutel-bloemolie	natuurlijke bron van γ-linoleenzuur**	45	ontbreken van bijwerkingen	gering responspercentage	600 mg 5 dd

HDL = 'high-density'-lipoproteïne; LH = luteïniserend hormoon; LHRH = LH-'releasing' hormoon.
*Tamoxifen verhoogt onder andere de concentratie aan sekshormoonbindend globuline waardoor de vrije-oestradiolspiegel daalt.
†Het antigonadotropine-effect van danazol vermindert de midcyclische piek van follikelstimulerend hormoon (FSH) en LH waardoor minder fluctuaties ontstaan in de spiegel aan ovariële hormonen.
‡Bijwerkingen vormen bij 6% van de patiënten een reden de medicatie te staken.
§Bromocriptine remt de secretie van prolactine.[42-46]
‖Oorzaak: orthostatische hypotensie. In verband met deze bijwerkingen staakt 15% van de patiënten de behandeling.
¶Busereline onderdrukt de productie van ovariële hormonen.[47]
**Esters van γ-linoleenzuur zijn voorlopers van onder andere prostaglandine-E1, dat de perifere effecten van prolactine remt. Door γ-linoleenzuur neemt de receptoraffiniteit voor steroïdhormonen af.

van een chirurg te vragen. Bij de medicamenteuze behandeling van ernstige klachten van pijn in de borsten kan een internist-endocrinoloog behulpzaam zijn.
– Door de juiste combinatie van anamnese, lichamelijk onderzoek en uitleg kunnen de meeste vrouwen gerustgesteld worden en zijn verdere diagnostiek en therapie niet nodig. Indien de pijn zich bevindt binnen een palpabele afwijking is visualiserend onderzoek met mammografie of echografie te adviseren. Bij jonge vrouwen lijkt er in toenemende mate een plaats te zijn voor echografie. Bij postmenopauzale vrouwen met pijnklachten is mammografie verstandig ook indien geen palpabele afwijkingen te vinden zijn.
– Voordat bij aanhoudende klachten andere therapie wordt overwogen, moet worden nagegaan of het staken van reeds bestaande hormonale medicatie zoals orale anticonceptiva of oestrogeensubstitutie effect heeft.
– Bij persisterende cyclusgebonden pijnklachten kan in overleg met de vrouw gekozen worden voor medicamenteuze therapie. Aangezien maar weinig vergelijkende onderzoeken naar de medicamenteuze therapieën zijn verricht, is het niet goed mogelijk een duidelijke voorkeur voor een medicament uit te spreken.

Bij niet ernstige klachten kan sleutelbloemolie overwogen worden, hoewel dit geen geneesmiddel is, maar als voedingsmiddel wordt beschouwd. Het wordt niet vergoed.

Bij persisterende cyclusgebonden pijnklachten kunnen lynesterol, tamoxifen of danazol overwogen worden. Bromocriptine en luteïniserend-hormoon-'releasing'-hormoon(LHRH)-agonisten dienen slechts te worden toegepast indien genoemde maatregelen onvoldoende resultaat hebben en de klachten de kwaliteit van leven ernstig beïnvloeden.
– Bij aanhoudende niet-cyclusgebonden pijnklachten moet primair nagegaan worden of de pijn duidelijk in de borst is gelokaliseerd dan wel in de thoraxwand. In het eerste geval heeft medicamenteuze therapie een redelijke kans van slagen. In het tweede geval heeft systemische, medicamenteuze therapie zelden een gunstig resultaat en mag meer verwacht worden van lokale injecties met analgetica en steroïden.
– Wanneer er geen enkel vermoeden is van een maligniteit in de mamma is er in principe geen plaats voor chirurgische therapie ter behandeling van de pijnklachten.

ABSTRACT
Pain in the breasts
– Many women occasionally suffer from periods of sometimes severe breast pain. Little is known about the aetiology.

– Although breast pain is rarely a symptom of breast cancer, the primary aim of examination is to exclude this diagnosis.
– For most women reassurance with respect to breast cancer appears to be adequate treatment.
– If the pain persists or is so severe that it interferes with normal life, drug treatment should be considered after exclusion of the possibility of breast cancer.
– Surgical treatment of diffuse breast pain should be discouraged.

LITERATUUR

1 Hughes LE, Mansell RE, Webster DJT. Benign disorders and diseases of the breast. 1st ed. Londen: Baillière Tindall, 1989.
2 Baum M. Benign breast disease: the cost of the service and the cost to the patient. World J Surg 1989;13:669-73.
3 Smallwood JA, Taylor I. Benign breast disease. 1st ed. Londen: Edward Arnold, 1990.
4 Hoekman K, Bruning PF, Dongen JA van. Het beleid bij mastopathie. Ned Tijdschr Geneeskd 1982;126:2105-8.
5 Hughes JE, Royle GT, Buchanan R, Taylor I. Depression and social stress among patients with benign breast disease. Br J Surg 1986; 73:997-9.
6 Ploeg HM van der. Emotional states and the premenstrual syndrome. Person individ Diff 1987;8(1):95-100.
7 Haagensen CD. Diseases of the breast. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1986.
8 Love SM, Gelman RS, Silen W. Sounding board. Fibrocystic 'disease' at the breast – a nondisease? N Engl J Med 1982;307:1010-4.
9 Dogliotti L, Orlandi F, Angeli A. The endocrine basis of benign breast disorders. World J Surg 1989;13:674-9.
10 Kumar S, Mansel RE, Hughes LE, Woodhead JS, Edwards CA, Scanlon MF, et al. Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone stimulation and dopaminergic inhibition in benign breast disease. Cancer 1984;53:1311-5.
11 Lubin F, Ron E, Wax Y, Black M, Funaro M, Shitrit A. A case-controle study of caffeine and methylxanthines in benign breast disease. JAMA 1985;253:2388-92.
12 Minton JP, Abou-Issa H. Nonendocrine theories of the etiology of benign breast disease. World J Surg 1989;13:680-4.
13 Minton JP, Abou-Issa H, Reiches N, Roseman JM. Clinical and biochemical studies on methylxanthine-related fibrocystic breast disease. Surgery 1981;90:299-304.
14 Meyer EC, Sommers DK, Reitz CJ, Mentis H. Vitamin E and benign breast disease. Surgery 1990;107:549-51.
15 Gateley CA, Maddox PR, Pritchard GA, Sheridan W, Harrison BJ, Pye JK, et al. Plasma fatty acid profiles in benign breast disorders. Br J Surg 1992;79:407-9.
16 Goodwin PJ, Neelam M, Boyd NF. Cyclical mastopathy: a critical review of therapy. Br J Surg 1988;75:837-44.
17 Bundred NJ. Aetiological factors in benign breast disease. Br J Surg 1994;81:788-9.
18 Fariselli G, Lepera P, Viganotti G, Martelli G, Bandieramonte G, Di Pietro S. Localized mastalgia as presenting symptom in breast cancer. Eur J Surg Oncol 1988;14:213-5.
19 Preece PE, Baum M, Mansel RE, Webster DJ, Fortt RW, Gravella IH, et al. Importance of mastalgia in operable breast cancer. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;284:1299-300.
20 Symptoms and signs of operable breast cancer 1976-1981. Br J Surg 1983;70:350-1.
21 Corry DC, Lond MD. Pain in carcinoma of the breast. Lancet 1952;9:274-6.
22 Leinster SJ, Whitehouse GH, Walsh PV. Cyclical mastalgia: clinical and mammographic observations in a screened population. Br J Surg 1987;74:220-2.
23 Mitchell GW. Benign breast disease and cancer. Clin Obstet Gynecol 1986;29:705-14.
24 Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. Am J Epidemiol 1988;128:467-77.
25 Slooten EA van, Hampe JF. Mastopathie en carcinoom; een klinisch-pathologische confrontatie. Ned Tijdschr Geneeskd 1973; 117:188-93.
26 Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. Cancer 1993;71:3896-907.
27 Velde CJH van de. Mastodynie. Practitioner 1992:382-4.
28 Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P. Reproducibility and validity of pathologic classifications of benign breast disease and implications for clinical applications. Cancer 1993;71:3908-13.
29 Goodson 3d WH, Mailman R, Miller TR. Three year follow-up of benign fine-needle aspiration biopsies of the breast. Am J Surg 1987;154:58-61.
30 Giard RW, Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature. Cancer 1992;69:2104-10.
31 Bauer BS, Jones KM, Talbot CW. Mammary masses in the adolescent female. Surg Gynecol Obstet 1987;165:63-5.
32 Heeten GJ den, Rooij WJJ van, Roukema JA. Echografie is van belang als aanvullend onderzoek bij mammografie. Ned Tijdschr Geneeskd 1993;137:2378-83.
33 Billroth CAT. Handbook of women's diseases. Vol 2. Stuttgart: Enke, 1879:35-9.
34 Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, Peece PE, Pye JK, Hughes LE. Natural history of breast pain. Lancet 1983;ii:672-4.
35 Maddox PR, Harrison BJ, Mansel RE, Hughes LE. Non-cyclical mastalgia: an improved classification and treatment. Br J Surg 1989;76:901-4.
36 Speroff EL, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:515-30.
37 Fentiman IS, Powles TJ. Tamoxifen and benign breast problems. Lancet 1987;ii:1070-2.
38 Fentiman IS, Caleffi M, Brame K, Chaudary MA, Hayward JL. Double-blind controlled trial of tamoxifen therapy for mastalgia. Lancet 1986;i:287-8.
39 Asch RH, Greenblatt RB. The use of an impeded androgen – danazol – in the management of benign breast disorders. Am J Obstet Gynecol 1977;127:130-4.
40 Hinton CP, Bishop HM, Holliday HW, Doyle PJ, Blamey RW. A double-blind controlled trial of danazol and bromocriptine in the management of severe cyclical breast pain. Br J Clin Pract 1986;40:326-30.
41 Mansel RE, Wisbey JR, Hughes LE. Controlled trial of the antigonadotropin danazol in painful nodular benign breast disease. Lancet 1982;i:928-30.
42 Blichert-Toft M, Andersen AN, Hendriksen OB, Mygind T. Treatment of mastalgie with bromocriptine: a double-blind crossover study. Br Med J 1979;I:237.
43 Mansel RE, Preece PE, Hughes LE. A double blind trial of the prolactin inhibitor bromocriptine in painful benign breast disease. Br J Surg 1978;65:724-7.
44 Mansel RE. A review of the role of bromocriptine in symptomatic benign breast disease. Research and Clinical Forums 1981; 3:61-5.
45 Durning P, Sellwood RA. Bromocriptine in severe cyclical breast pain. Br J Surg 1982;69:248-9.
46 Pye JK, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatments for mastalgia. Lancet 1985;ii:373-7.
47 Hamed H, Fogelman I, Smith P, Gregory W, Fentiman IS. Effect of a GnRH analogue on bone mass in premenopausal patients with mastalgia. Breast 1993;2:79-82.
48 Pashby NL, Mansel RE, Hughes LE, Hanslip J, Preece PE. A clinical trial of evening primrose oil in mastalgia. Br J Surg 1981;68: 801.
49 Gateley CA. Gammalinolerec aad: possible modes of action in the treatment of mastalgia. Breast 1993;2:67-9.
50 Pennisi VR. Redefined indications for subcutaneous mastectomy in patients with benign breast disease. Aesthetic Plast Surg 1986; 10:101-4.
51 Pennisi VR. Subcutaneous mastectomy and fibrocystic disease of the breast. Clin Plast Surg 1976;3:205-16.
52 Wapnir IL, Rabinowitz B, Greco RS. A reappraisal of prophylactic mastectomy. Surg Gynecol Obstet 1990;171:171-84.
53 Woods JE. Subcutaneous mastectomy: current state of the art. Ann Plast Surg 1983;11:541-50.
54 Shons AR, Press BH. Subcutaneous mastectomy. Indications, technique, and applications. Arch Surg 1983;118:844-50.

55 Pendergrast jr WJ, Bostwick 3d J, Jurkiewicz MJ. The subcutaneous mastectomy cripple: surgical rehabilitation with the latissimus dorsi flap. Plast Reconstr Surg 1980;66:554-9.
56 Romm S, Hutzler J, Berggren RB. Sexual identity and prophylactic mastectomy. Ann Plast Surg 1981;7:35-7.
57 Slade CL. Subcutaneous mastectomy: acute complications and long-term follow-up. Plast Reconstr Surg 1984;73:84-90.
58 Meyer L, Ringberg A. A prospective study of psychiatric and psychosocial sequelae of bilateral subcutaneous mastectomy. Scand J Plast Reconstr Surg 1986;20:101-7.

Aanvaard op 1 oktober 1997

*Farmacotherapeutisch kompas 1998**

M-L.H.A.VAN OPPENRAAY, C.M.J.P.VAN DER BEEK, J.E.DE BOER, M.DANZ, M.K.SCHUTTE EN J.P.VERDUIJN‡

In januari 1998 is de 15e editie van het *Farmacotherapeutisch kompas* verschenen.[1] In dit artikel gaan wij in op de belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de vorige editie.

SAMENVATTING
– In het *Farmacotherapeutisch kompas* geeft de Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad jaarlijks medisch-farmaceutische voorlichting.
– In de editie 1998 is een hoofdstuk over farmacokinetiek opgenomen.
– De belangrijkste inhoudelijke wijzigingen ten opzichte van voorgaande edities betreffen de inleiding bij het hoofdstuk over en de adviezen ten aanzien van de antidepressiva, twee behandelprotocollen over epilepsie, adviezen ten aanzien van orale geneesmiddelen bestemd voor de behandeling van inflammatore darmziekten, de inleiding en adviezen met betrekking tot de anti-allergica bestemd voor de behandeling van allergische rinitis, de behandeling van aids met antiretrovirale middelen, de behandeling van herpes genitalis, de plaats van insuline lispro bij diabetes mellitus en de plaats van bisfosfonaten bij de preventie en behandeling van osteoporose.
– Twee rectificaties op de editie 1998 worden gegeven.

ALGEMENE WIJZIGINGEN

In het 2e deel ('Inleiding farmacotherapie') is een hoofdstuk 'Farmacokinetiek' gevoegd. Daarin worden de processen beschreven (resorptie, distributie en eliminatie) waaraan een werkzame stof in het lichaam wordt onderworpen. Omdat daarbij relaties worden gelegd met het tijdsverloop, wordt gebruikgemaakt van wiskundige formules. De nadruk van het hoofdstuk ligt echter niet hierop, maar op de verklaring van begrippen zoals resorptiesnelheid, biologische beschikbaarheid, schijnbaar verdelingsvolume en plasma-eliminatiehalfwaardetijd. Er wordt nader op de praktische betekenis van deze begrippen ingegaan. Kennis van dit onderdeel is van belang voor het beter begrijpen van onder andere geneesmiddeleninteracties en dosering, ook in relatie tot een gewijzigde conditie van het lichaam. Het is de bedoeling dat in een volgende editie van het *Kompas* de farmacokinetische variabelen (inclusief de waarden van het schijnbaar verdelingsvolume) systematisch in de preparaatteksten worden verwerkt.

In het 3e deel is een aantal hoofdstukindelingen veranderd, namelijk die van hoofdstuk II/B, V/L, VI/A, VII/A, X/B, XIII/D en XVI. De commissie probeert dergelijke wijzigingen zoveel mogelijk te beperken, omdat bij formularia gebruik wordt gemaakt van de *Kompas*-indeling.

INHOUDELIJKE WIJZIGINGEN

Depressie. Belangrijke wijzigingen zijn aangebracht in de inleiding van het gedeelte over antidepressiva en adviezen zijn herzien. Dit heeft geleid tot een wijziging van de geadviseerde standaardbehandeling. De behandelend arts kan tegenwoordig een antidepressivum kiezen uit vijf groepen middelen: de tricyclische antidepressiva's (TCA's), de serotonineheropnameremmers (SSRI's), monoamino-oxidase-A(MAO)-remmers (moclobemide), een groep van overige antidepressiva met mianserine, mirtazapine, nefazodon en trazodon en tenslotte lithium. De werkzaamheid op korte termijn van alle groepen antidepressiva, behalve lithium, is ongeveer gelijk. De TCA's zijn ongeveer even werkzaam als de SSRI's en de MAO-A-remmers. Middelen uit de groep 'overige antidepressiva' worden soms als minder werkzaam beoordeeld. Bij in de kliniek opgenomen patiënten bezitten TCA's een mogelijk grotere effectiviteit dan de andere antidepressiva (met uitzondering van fluvoxamine). Indien de patiënt al eerder een depressie heeft doorgemaakt, gaat de voorkeur uit naar het antidepressivum dat eerder goede resultaten heeft gegeven en goed werd verdragen. Indien dit niet het geval is, komen als middelen van eerste keus zowel de TCA's als de SSRI's in aanmerking. Beide groepen zijn werkzaam gebleken en met beide bestaat ruime ervaring. De aard van de bijwerkingen is echter anders. Bij de keuze baseert de arts zich op de ernst van de depressie, de comorbiditeit, de bijwerkingen en de prijs. In de inleiding van hoofd-

*Dit artikel verschijnt eveneens in het *Pharmaceutisch Weekblad*.
‡Namens het secretariaat van de Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie en de redactie van het *Farmacotherapeutisch kompas*.

Ziekenfondsraad, Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie, Postbus 396, 1180 BD Amstelveen.
Mw.M-L.H.A.van Oppenraay, mw.M.Danz en mw.M.K.Schutte, apothekers-redacteuren; mw.C.M.J.P.van der Beek, arts/apotheker-redacteur; mw.J.E.de Boer en J.P.Verduijn, artsen-redacteuren.
Correspondentieadres: J.C.F.van Luijn, apotheker-secretaris.