



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud november 2019 volume 18 nummer 9

Duiding

- Verhoogde detectie van episodes van voorkamerfibrillatie via e-monitoring zonder aangetoond klinisch voordeel voor de patiënt
Jean-Paul Sculier 101
- Plotse hartdood tijdens de training is de belangrijkste doodsoorzaak bij jonge voetballers en kan niet volledig worden voorkomen door een hartscreeningstest
Jean-Paul Sculier 105

Bondig

- Hartrevalidatie met fysieke training is gunstig voor de patiënt met stabiel hartfalen
Jean-Paul Sculier 109

Verhoogde detectie van episodes van voorkamerfibrillatie via e-monitoring zonder aangetoond klinisch voordeel voor de patiënt

Referentie

Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, et al. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: the mSToPS randomized clinical trial. JAMA 2018;320:146-55. DOI: 10.1001/jama.2018.8102

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ;
Laboratoire de Médecine Factuelle,
Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Hoe doeltreffend is het gebruik van een continue ECG-pleister voor de screening naar niet-gediagnosticeerde voorkamerfibrillatie en wat zijn de klinische gevolgen van dergelijke screening?

Achtergrond

Voorkamerfibrillatie is de meest voorkomende hartritmestoornis met een gecumuleerd life-timerisico geschat op 37% vanaf de leeftijd van 55 jaar. Wanneer voorkamerfibrillatie klinisch wordt vastgesteld, gaat de aandoening gepaard met een vijfvoudige toename van het risico van een cerebrovasculair accident (CVA). Voorkamerfibrillatie is verantwoordelijk voor een derde van alle CVA's. Bij 20% van de CVA's als gevolg van voorkamerfibrillatie, wordt de hartritmestoornis gediagnosticeerd op het moment dat het CVA zich voordoet. Een antistollingstherapie bij gediagnosticeerde voorkamerfibrillatie vermindert het jaarlijkse absolute risico van CVA met 2,7% in primaire en met 8,4% in secundaire preventie. Ze vermindert ook de mortaliteit met 0,5% per jaar (1). Op basis van deze argumenten bevelen de wetenschappelijke verenigingen de opportunistische screening van deze hartritmestoornis aan. De mSToPS-studie (ThemHealth Screening to Strokes) tracht het voordeel van opportunistische screening van voorkamerfibrillatie via nieuwe technologieën aan te tonen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- gerekruteerd via een ziekteverzekering van het Amerikaanse gezondheidssysteem; patiënten die in aanmerking kwamen, nodigde men uit per post en vroeg men om hun akkoord voor deelname via een website te bevestigen
- inclusiecriteria:
 - leeftijd ≥ 75 jaar
 - man >55 jaar of vrouw >65 jaar met een of meerdere van volgende comorbiditeiten: eerder doorgemaakt CVA of transiënte ischemische aanval (TIA), hartfalen, gelijktijdig voorkomen van diabetes en hypertensie, mitralisklepaandoening, linkerventrikelhypertrofie, chronische obstructieve longziekte met nood aan zuurstoftherapie thuis, slaapapneusyndroom, voorgeschiedenis van longembolie, myocardinfarct, obesitas
- exclusiecriteria: huidige of eerdere diagnose van voorkamerfibrillatie, voorkamerflutter of voorkamertachycardie; chronische antistolling; palliatieve zorg; terminaal nierfalen; matige of ernstige dementie; pacemaker en/of implanteerbare defibrillator; voorgeschiedenis van allergische huidreactie op pleisters; gemetastaseerde kanker; mensen met een gevorderde ziekte en een beperkte levensverwachting
- van de 1 039 862 aangeslotenen bij de ziekteverzekering beantwoordden er 359 161 aan de inclusiecriteria; er werden 102 553 aangeslotenen uitgenodigd om deel te nemen; 2 820 gingen akkoord; 2 659 van hen werden gerandomiseerd: 1 366 werden toegewezen aan de arm

‘onmiddellijke monitoring’ en 1 293 aan de arm ‘uitgestelde monitoring’; in de groep die in eerste instantie niet uitgenodigd werd, identificeerde men 5 318 personen waarvan er 3 476 effectief behouden werden als gemaakte controles

- de gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie bedroeg 73,7 jaar en 40,1% was vrouw; 12,7% had een voorgeschiedenis van CVA en 5,2% had een voorgeschiedenis van myocardinfarct; 75,2% had hypertensie, 34,9% diabetes, 10,7% chronisch nierfalen en 16,6% obesitas.

Studieopzet

- gerandomiseerd onderzoek: patiënten werden gerandomiseerd in een studiearm met onmiddellijke monitoring (meteen bij inclusie) of met uitgestelde monitoring (4 maanden na inclusie); de monitoring gebeurde via een elektrodenpleister die gedurende tweemaal 2 weken, met een interval van 3 maanden, ter plaatse bleef
- observationeel onderzoek: de 2 gerandomiseerde groepen werden samengevoegd en vergeleken met een gemaakt cohort; de duur van de studie bedroeg in totaal één jaar voor elke patiënt
- de studie werd uitgevoerd door 2 organisaties: Healthagen verzamelde de gezondheidsgegevens rechtstreeks uit medische dossiers en Scripps Translational Science Institute de ECG-gegevens; de analyse gebeurde door beide samen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (voor het gerandomiseerd onderzoek (duur van 4 maanden)): incidentie van nieuw gediagnosticeerde voorkamerfibrillatie (voorkamerfibrillatie of voorkamerfibrillatie-flutter ≥ 30 seconden gedetecteerd via de pleister of nieuwe klinische diagnose volgens de verzekeringsgegevens) aan het einde van de monitoringperiode van 4 maanden in de groep ‘onmiddellijke monitoring’ versus de groep ‘uitgestelde monitoring’
- secundaire uitkomstmaat (voor het cohortonderzoek van één jaar): incidentiepercentage per 100 **persoonjaren** van een nieuwe diagnose van voorkamerfibrillatie in het per-protocolcohort en de overeenkomstige controles, op basis van dezelfde definitie van voorkamerfibrillatie
- andere vooraf gespecificeerde secundaire uitkomstmaten: opstart van voorkamerfibrillatie-behandelingen (anticoagulantia, anti-aritmica, cardioversie, ablatie); ziekenhuisopnames en spoedopnames met een primaire diagnose van voorkamerfibrillatie
- **intention-to-treatanalyse** en **per-protocolanalyse**.

Resultaten

- van de 2 659 gerandomiseerde patiënten droeg 34,5% (n=917) de pleister niet en voor 4 patiënten waren er na één jaar geen gegevens beschikbaar; er werden dus slechts 1 738 patiënten actief gemonitord; gedurende de follow-up van 12 maanden schreef 11,4% van hen zich uit uit het gezondheidsplan
- **primaire eindpunten** (gerandomiseerde studie): in de intention-to-treatanalyse bedroeg de incidentie van nieuwe gevallen van voorkamerfibrillatie 3,9% (53/1 366) in de groep ‘onmiddellijke monitoring’ versus 0,9% (12/1 293) in de groep ‘uitgestelde monitoring’ (absoluut verschil 3,0% [met 95% BI van 1,8 tot 4,1]); vergelijkbare resultaten werden gevonden in de per-protocolanalyse (5,1% [46/906] versus 0,6% [5/832]; absoluut verschil 4,5% [met 95% BI van 3,0 tot 6,1])
- **secundaire eindpunten** (observationele studie): na de follow-up van 12 maanden werden 190 nieuwe gevallen van voorkamerfibrillatie vastgesteld, 109 op 1 738 (6,7 per 100 persoonjaren) in het actief gemonitorde cohort en 81 op 3 376 (2,6 per 100 persoonjaren) in de groep observationele controles (absoluut verschil 4,1 [met 95% BI 3,9 tot 4,2]); in het actief gemonitorde cohort werd voorkamerfibrillatie voor het eerst gedetecteerd via de ECG-pleister bij 65 personen (43 met de eerste pleister en 22 alleen met de tweede pleister)
- bijkomende doelstellingen:
 - subgroepanalyse verandert de richting van de resultaten niet

- voor de 65 gevallen van voorkamerfibrillatie die optraden tijdens het dragen van de pleister, waren er 12 (17,4%) geassocieerd met symptomen en kregen er 2 patiënten zorg toegediend
- actieve monitoring is geassocieerd met een hoger percentage
 - antistollingstherapie in het algemeen (5,7 versus 3,7 per 100 persoonjaren, absoluut verschil van 2,0 [met 95% BI van 1,9 tot 2,2]) en specifiek voor voorkamerfibrillatie (2,4 versus 1,3 per 100 persoonjaren, absoluut verschil van 1,1 [met 95% BI van 1,0 tot 1,2])
 - behandeling met anti-aritmica, alsook ablatie of cardioversie (zonder toename van de ziekenhuisopnames of spoedopnames voor voorkamerfibrillatie)
 - een beroep doen op gezondheidszorgvoorzieningen, vooral consultaties voor cardiologie.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat bij mensen met een hoog risico op voorkamerfibrillatie onmiddellijke monitoring met een ECG-sensorpleister, in vergelijking met uitgestelde monitoring, na 4 maanden leidt tot een hoger percentage diagnoses van voorkamerfibrillatie. Na één jaar worden bij gemonitorde individuen, in vergelijking met de niet-monitorde controles, meer diagnoses van voorkamerfibrillatie gesteld, worden vaker anticoagulantia opgestart en is er hoger verbruik van gezondheidszorgvoorzieningen.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf (Janssen Pharmaceuticals), door de 'National Institutes of Health' en een technologiebedrijf (Qualcomm).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs zijn allen werknemer bij een technologiebedrijf of werkzaam in de farmaceutische industrie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De titel van deze studie is misleidend omdat hij de indruk wekt dat de rol van screening naar een episode van voorkamerfibrillatie via een elektronische methode met behulp van een sensorpleister, een klinisch gunstig effect heeft. Maar dat is niet het geval. Ook al wordt aanvankelijk gerandomiseerd tussen 'onmiddellijke detectie' of 'uitgestelde detectie', gebeurt de vergelijking met de afwezigheid van e-detectie via gematchte case-controles. Deze controles werden gerekruteerd uit een grote databank met verzekeringsgegevens van een Amerikaans ziekteverzekeringssysteem.

De centrale randomisatie lijkt adequaat te zijn uitgevoerd. Nochtans vormt de selectie van patiënten een majeur probleem op vlak van betrouwbaarheid van medische gegevens. De onderzoekers - allen werkzaam in een commercieel bedrijf - selecteerden de studiepersonen door hun medisch dossier te raadplegen, zonder eerst van hen toestemming te hebben verkregen. Een geïnformeerde toestemming werd alleen verkregen voor de personen die aan het gerandomiseerde deel van het onderzoek wilden deelnemen. Wat de controles betreft, waren zij zelfs niet op de hoogte dat hun gegevens gebruikt werden. Een dergelijke studie zou in de Europese Unie ondenkbaar zijn.

De criteria voor de methodologische kwaliteit van de gekozen studieopzet (randomisatie, power, steekproefgrootte...) zijn weliswaar formeel correct, maar het probleem ligt in de keuze van de doelstellingen. De onderzoekers kozen geen (primaire of secundaire) eindpunten die relevant zijn voor de patiënt, zoals mortaliteit, CVA-vrije overleving, optreden van CVA, complicaties van de antistolling, enzovoort. De auteurs gaven de voorkeur aan **intermediaire eindpunten** ('surrogaat eindpunten'), zoals de detectie van korte episodes van voorkamerfibrillatie (duur ≥ 30 seconden) waarvan de klinische betekenis niet bekend is (en die bovendien vaak niet routinematig met antistolling behandeld worden). Deze studie test eerder de doeltreffendheid van een technologie om episodes van voorkamerfibrillatie te detecteren dan het klinisch belang ervan.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten worden correct voorgesteld. Het is moeilijk om ze te vergelijken omdat deze studie de eerste in zijn soort is. De studie werd uitgevoerd door 'big data'-specialisten die computertechnologieën hebben ingezet om de studiegroep te selecteren, patiënten te rekruteren, gegevens te verzamelen en de resultaten op te volgen en te analyseren. De interventies van de clinicus zijn zeer beperkt, tenzij dan, maar zonder het te weten, het voeden van de databank met 'big data'.

De kenmerken van de patiënten in de 3 studiegroepen (vroeg screening, uitgestelde screening, controles) vertonen geen groot onevenwicht. Maar verrassend zijn wel het grote aantal potentiële studiepersonen dat niet akkoord ging met deelname (97,4%) en het hoge aantal drop-outs na randomisatie (38%). Deze cijfers doen bias vermoeden. De controlegroep is mogelijk niet representatief omdat de keuze voor matching gebaseerd was op de kenmerken van de gerandomiseerde patiënten.

We merken op dat de auteurs onder meer besluiten tot een toename van het percentage opgestarte antistollingsbehandelingen en een verhoogd verbruik van gezondheidszorgvoorzieningen na één jaar, hetgeen strookt met de belangen van de commerciële bedrijven betrokken in de studie.

Aangezien er geen relevante klinische uitkomstmaten zijn, kunnen de resultaten niet worden gebruikt voor de eigen praktijk. De resultaten, met name de detectie van driemaal meer episodische voorkamerfibrillatie, zijn inderdaad verkregen bij vaak asymptomatische patiënten. We moeten deze resultaten dus eerder als exploratief beschouwen; ze kunnen dienen als vertrekpunt voor een relevante prospectieve klinische studie.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde, **pragmatische** studie, gekenmerkt door een directe e-rekrutering van deelnemers en een volledig digitale uitvoering zonder klinische inbreng, toont aan dat de elektronische detectie van episodische voorkamerfibrillatie mogelijk is, maar dat de klinische betekenis ervan niet bekend is. Het studiedesign laat niet toe dit te beoordelen. De studie is vooral bedoeld om een techniek voor vroegdiagnose te valideren door experts in medische technologieën en kunstmatige intelligentie, werkzaam in gespecialiseerde bedrijven (2). Hun bedoeling is bovendien om klinische studies uit te voeren op basis van databanken met gezondheidsgegevens en via rechtstreeks contact met de geselecteerde patiënt. Medische onderzoekers worden daarbij uitgesloten (3). Daarenboven wordt het medisch geheim uitgebreid geschonden, evenals de rechten van de patiënt wat de controle over zijn gegevens betreft.

Voor de praktijk

De ESC (European Society of Cardiology) beveelt opportunistische screening van voorkamerfibrillatie aan bij patiënten van 65 jaar en ouder, evenals bij risicopatiënten (4). De behandeling van voorkamerfibrillatie kan complex zijn en vereist een geïntegreerde zorgaanpak, zoals Minerva recentelijk heeft benadrukt (5,6). De hier geduide studie verandert onze praktijk niet; de bestaande aanbevelingen blijven overeind (7-10).

De lezer zal terloops bemerken dat men voorzichtig moet zijn met zogenaamde klinische studies die worden uitgevoerd door de sector van de artificiële intelligentie (11). Dergelijke studies moeten dezelfde basisregels volgen als deze voor conventionele klinische studies en gebaseerd zijn op gegevens die op een adequate manier en in het beste geval prospectief zijn verzameld. Alleen dan kunnen we de resultaten ervan als overtuigend bewijs beschouwen. Studies zoals de hier geduide hebben hoogstens een verkennende waarde.

Referenties zie website

Plotse hartdood tijdens de training is de belangrijkste doodsoorzaak bij jonge voetballers en kan niet volledig worden voorkomen door een hartscreeningstest

Referentie

Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, et al. Outcomes of cardiac screening in adolescent soccer players. *N Engl J Med* 2018;379:524-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1714719

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Wat zijn de incidentie en de oorzaken van plotse hartdood in een goed gedefinieerde populatie van vooraf gescreende adolescente voetballers?

Achtergrond

Plotse hartdood is de meest frappante en de meest voorkomende doodsoorzaak op het voetbalveld. Onderliggende cardiovasculaire aandoeningen zijn een voorbeschikkende factor voor ventriculaire aritmieën en plotse dood bij deze jonge spelers. Aan de hand van een retrospectieve zoektocht in elektronische databanken vond men 54 gevallen van plotse hartdood tussen 2000 en 2013 (1). Er bestaat geen prospectieve registratie; de risicoschattingen varieerden tussen 0,5 en 13 sterfgevallen per 100 000 atleten, afhankelijk van de onderzochte populatie en de gebruikte methoden voor gegevensverzameling. Deze vaststelling roept de vraag op naar preventieve screening van deze pathologieën bij schijnbaar gezonde atleten. Naar aanleiding van de media-aandacht ten aanzien van verschillende gevallen van plotse hartdood bij voetballers, heeft de wereldvoetbalbond FIFA striktere aanbevelingen geformuleerd dan deze van de American Heart Association en de European Society of Cardiology (2,3). De Engelse nationale voetbalbond FA heeft sinds 1997 een verplicht hartscreeningsprogramma voor tieneratleten in het Verenigd Koninkrijk. Sinds de oprichting zijn meer dan 11 000 atleten getest. De incidentie en de oorzaken van plotse hartdood in dit cohort werden besproken in een recente analyse.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- tussen 1 januari 1996 en 31 december 2016 ondergingen in totaal 11 168 voetballers van 92 professionele clubs aangesloten bij de FA een verplichte hartscreening
- na geïnformeerde toestemming voor het medisch onderzoek, onderzocht men de kandidaten aan de hand van een medische vragenlijst, een lichamelijk onderzoek, een 12-afleidingen ECG en een echocardiografie
- de resultaten werden gedocumenteerd in een rapport dat naar de medische afdeling van de FA werd gestuurd en waarin elke atleet in een van volgende drie categorieën werd ingedeeld:
 - normaal
 - afwijking (T-golfinversie, abnormaal vergroot hart, lage ejectiefractie, verlengd QT-interval, ECG-afwijkingen van het type Wolff-Parkinson-White, enzovoort) met nood aan aanvullend onderzoek in een gespecialiseerd centrum om de aanwezigheid van hartpathologie te bevestigen of uit te sluiten
 - detectie van een hartpathologie (afwijkingen geassocieerd met plotse hartdood of aandoeningen, waaronder aangeboren septum- en hartklepaandoeningen)
- 10 581 atleten met gemiddelde leeftijd (\pm SD) 16,4 \pm 1,2 jaar, 95% jongens
- 2 van de auteurs beoordeelden de resultaten van alle onderzoeken

- na beraadslaging in de consensuscommissie van de FA werd de beslissing door de regionale cardioloog besproken met de speler, in aanwezigheid van zijn ouder of voogd en de clubarts, met de aanbeveling om niet te spelen in geval van aandoeningen die geassocieerd zijn met een plotse dood van cardiale oorsprong.

Studieopzet

- observationele studie; alle proefpersonen die de geschiktheidsproef hebben aanvaard (verplicht om in een club te mogen spelen) werden opgenomen in een register (het cohort); de follow-upperiode per atleet werd berekend op basis van het aantal jaren competitie binnen de FA, zoals gedocumenteerd in het FA Player Register.

Uitkomstmeting

- het eindpunt is hartdood
- de auteurs vervulde de gegevens in het register door de sterfgevallen en doodsoorzaken actief op te sporen
- de sterfgevallen werden geïdentificeerd via de vrijwillige verklaringen bij de FA, het vraaggesprek met de clubartsen en door regelmatig te zoeken op het internet; opvallend is dat slechts 86 clubs (93%) de vragenlijst over sterfte door alle oorzaken hebben beantwoord
- de doodsoorzaken werden verkregen van de overheid via de overlijdensakten (ongeval, suïcide, drugs, kanker of cardiale oorzaken); autopsiegegevens waren beschikbaar voor alle gevallen van plotse hartdood
- de cardiologen van de patiënten verschaften informatie over de overleving van de atleten gediagnosticeerd met een hartaandoening die geassocieerd is met een risico van plotse hartdood.

Resultaten

- van de 11 168 gescreende personen, werd bij 10 338 geen afwijking vastgesteld en ondergingen er 830 bijkomend onderzoek (van wie 104 voor niet-cardiale redenen); de screening identificeerde 42 atleten (0,38%) met hartproblemen die geassocieerd zijn met een risico van plotse dood; bij 225 andere atleten (2%) werden aangeboren afwijkingen of klepafwijkingen vastgesteld; opvallend is dat de meeste pathologieën als mild (97%) werden beschouwd en de atleten verder konden spelen, sommigen na behandeling; 276 anderen kregen geen duidelijke diagnose van pathologie (de meesten vertoonden een T-golfinversie); ze werden niettemin medisch opgevolgd; uiteindelijk werd bij 287 geen afwijking ontdekt en werden ze als normaal beschouwd
- hartaandoeningen geassocieerd met een risico van plotse hartdood (42 gevallen - 0,38% - waarvan 2 symptomatisch bij screening) waren: 5 hypertrofische cardiomyopathieën (0,04%), 2 aritmogene rechterventrikelcardiomyopathieën (0,02%), 1 gedilateerde cardiomyopathie (0,01%), 3 lange QT-syndromen (0,03%), 2 met abnormale oorsprong van een kransslagader (0,02%), 3 bicuspede aortakleppen geassocieerd met een verbreding van de aortawortel van 50 mm of meer of met regurgitatie (0,03%); en 26 gevallen van Wolff-Parkinson-White-patroon op ECG (0,23%); de meesten kregen toelating om na of tijdens de behandeling verder te spelen
- na screening kwamen er 23 sterfgevallen door alle oorzaken voor, waarvan 8 toegeschreven aan hartaandoeningen (35%); andere oorzaken waren: 7 verkeersongevallen (30%), 5 kanker (5%), 2 overdosis drugs (9%) en 1 suïcide (4%)
- de 8 geïdentificeerde sterfgevallen met een cardiale oorzaak kwamen allemaal voor tijdens de training; bij autopsie was cardiomyopathie verantwoordelijk voor 7 van de 8 hartdoden (88%): 3 hypertrofische cardiomyopathieën, 2 aritmogene rechterventrikelcardiomyopathieën, 1 gedilateerde cardiomyopathie en 1 idiopathische linkerventrikelhypertrofie; 6 atleten (75%) hadden normale resultaten bij hartscreening, één behoorde tot de groep van 42 met een risico; de gemiddelde tijd tussen screening en plotse hartdood was 6,8 jaar
- op een totaal van 118 351 **persoonjaren** bedroeg de incidentie van plotse hartdood bij vooraf gescreende adolescente voetballers 1 op 14 794 persoonjaren (6,8 per 100 000 atleten).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in het Verenigd Koninkrijk bij 0,38% van een cohort adolescente voetballers onderworpen aan hartscreening, aandoeningen werden geïdentificeerd die geassocieerd zijn met plotse hartdood. De incidentie van plotse hartdood bedroeg 1 op 14 794 persoonjaren, hetzij 6,8 per 100 000 atleten. De meeste sterfgevallen waren te wijten aan cardiomyopathieën die tijdens de screening niet ontdekt waren.

Financiering van de studie

De Engelse nationale voetbalbond (FA) en de fondsen ‘Cardiac Risk in the Young’ en ‘Charles Wolfson Charitable Trust’.

Belangenconflicten van de auteurs

Auteurs melden geen belangenconflict met de industrie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Dit is strikt genomen geen cohortonderzoek. Deze studie is eerder een analyse van een prospectief samengesteld register voor jonge voetballers die verplicht zijn een cardiologisch onderzoek te ondergaan alvorens te worden toegelaten tot een Engelse voetbalclub. Alle studiepersonen waren opgenomen in het register, dat overigens volledig geanalyseerd werd. Opvallend is dat de studiepoulatie voornamelijk bestaat uit jongens. Om het doel van de studie (incidentie van plotse hartdood) na te streven, vervulde de auteurs op velerlei manieren retrospectief hun databank. De voorgestelde resultaten geven daarom een minimale incidentie weer; het kan dus zijn dat er sterfgevallen werden gemist.

We merken ook op dat het hier gaat om een populatie van adolescenten die bij aanvang al geselecteerd was vanwege een goede conditie. Dit getuigt de beperkte detectie van hypertrofische cardiomyopathieën (1/1 861) in contrast met de frequentie van de aandoening in een ‘allround’ populatie (4). De cijfers zijn dus niet extrapoleerbaar naar alle adolescenten.

Omdat het register geen gegevens bevatte over de medische follow-up van de patiënten, beschikten de auteurs niet over informatie over mogelijke niet-fatale hartcomplicaties, waaronder gevallen van hartstilstand die mogelijk met succes gereanimeerd zijn. Evenmin is bekend of er behandelingen werden opgestart voor afwijkingen die tijdens de screening ontdekt zijn, en die de incidentie van plotse dood hebben beïnvloed, vooral door het ontbreken van controles zonder screening.

Resultaten in perspectief

De studie onthult een bijzonder hoge incidentie van sterfgevallen door plotse hartdood bij jonge Engelse voetballers: 6,8 per 100 000. Plotse hartdood is trouwens de belangrijkste doodsoorzaak bij deze jongeren, met grote voorsprong op oorzaken zoals ongevallen en suïcide (5). Ter vergelijking: in België registreerde het nationaal register in 2016 respectievelijk 1 en 5 sterfgevallen door een aandoening van de bloedsomloop bij jongens en meisjes van 15 tot 19 jaar (5) (op een totaal van respectievelijk 98 en 51 sterfgevallen); onnatuurlijke overlijdens en kanker kwamen veel vaker voor. Opvallend is dat deze incidentie aanzienlijk hoger is dan eerdere schattingen bij atleten gescreend op basis van hun voorgeschiedenis en het lichamelijke onderzoek, met of zonder cardiale screening. Wegens gebrek aan gegevens kunnen we de incidentie ook niet vergelijken met die in andere sporten. Deze studie is daarom uniek.

Bij 0,38% van de jonge voetballers in het Verenigd Koninkrijk werden aandoeningen vastgesteld die geassocieerd zijn met een risico van plotse hartdood. Bij gebrek aan gecontroleerde gegevens staat het onderzoek niet toe om de doeltreffendheid van screening vóór toetreding bij een competitieclub aan te tonen.

Besluit van Minerva

Zelfs met de vermelde methodologische beperkingen, lijkt er een aanzienlijk risico te bestaan van plotse hartdood tijdens de training van jonge voetballers, en dit ondanks de screening met een grondig cardiologisch onderzoek. Plotse hartdood is de belangrijkste doodsoorzaak in deze specifieke populatie.

Voor de praktijk

Het KCE schatte in 2015 (6), op basis van de op dat moment beschikbare gegevens, de jaarlijkse incidentie van plotse hartdood bij jonge atleten op minder dan 1/10⁶. Het KCE concludeerde bovendien dat er geen sterk bewijs voorhanden was om een hartscreeningstest aan te bevelen in deze groep asymptomatische jonge atleten.

Deze studie toont dat in het Verenigd Koninkrijk bij 0,38% van de jonge voetballers aandoeningen werden vastgesteld die geassocieerd zijn met een risico van plotse hartdood. Bij gebrek aan gecontroleerde gegevens laat de studie evenwel niet toe om de doeltreffendheid van screening vóór toetreding bij een competitieclub aan te tonen.

Jonge kandidaten voor competitievoetbal moeten worden gewaarschuwd voor het risico van plotse hartdood tijdens de training. Een hartscreeningstest in een gespecialiseerde setting vóór toetreding tot een club kan dat risico niet volledig voorkomen.

Referenties

1. Davogustto G, Higgins J. Sudden cardiac death in the soccer field: a retrospective study in young soccer players from 2000 to 2013. *Phys Sportsmed* 2014;42:20-9. DOI: 10.3810/psm.2014.11.2088
2. Levine BD, Baggish AL, Kovacs RJ, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 1: Classification of sports: dynamic, static, and impact: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2015;132:e262-6. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000237
3. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1422-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi325
4. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20. DOI: 10.1001/jama.287.10.1308
5. Doodsoorzaken. Statbel, 2016. Beschikbaar op: <https://statbel.fgov.be/nl/themas/bevolking/sterfte-en-levensverwachting/doodsoorzaken#figures>
6. Desomer A, Gerkens S, Vinck I, et al. Cardiovascular pre-participation screening in young athletes. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 241. D/2015/10.273/30.



Hartrevalidatie met fysieke training is gunstig voor de patiënt met stabiel hartfalen

Referentie

Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub5

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Fysieke activiteit bij hartfalen werd al meermaals besproken in Minerva. Een meta-analyse gepubliceerd in 2004 concludeerde dat een gesuperviseerd trainingsprogramma de overleving van patiënten met stabiel hartfalen met systolische disfunctie verbetert (1,2). De gerandomiseerde HF-ACTION-studie uit 2009 toonde aan dat, na correctie voor de basiskenmerken met een negatieve invloed op de prognose voor het primaire eindpunt (overlijden of ziekenhuisopname), fysieke training resulteert in een bescheiden, maar significante vermindering van het aantal sterfgevallen en ziekenhuisopnames, en van cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopnames voor hartfalen (3,4). Deze topic werd behandeld in een systematische review van de Cochrane Collaboration die al meermaals werd geüpdatet (5–7). De meest recente update bevestigde de conclusies van eerdere versies, met name dat revalidatie het risico van mortaliteit door alle oorzaken op korte termijn (tot 12 maanden later) niet verhoogt of verlaagt, maar integendeel het risico van ziekenhuisopname vermindert en de gezondheidsgebonden kwaliteit van leven duidelijk verbetert. Gezien het relatief lage niveau van bewijs bevelen de auteurs nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken aan, noodzakelijk om de resultaten van dit onderzoek te bevestigen. Een nieuwe update na 5 jaar werd recent gepubliceerd (8).

De systematische review had tot doel om de effecten na te gaan van hartrevalidatie met fysieke training op mortaliteit, ziekenhuisopnames en gezondheidsgebonden kwaliteit van leven van mensen met hartfalen. De auteurs includeerden gerandomiseerde **parallele** of **crossover-onderzoeken** met een follow-up van ten minste 6 maanden na randomisatie. De update identificeerde 11 nieuwe gerandomiseerde studies en kwam op een totaal van 44 studies in 75 publicaties. Samen ging het om 5 783 deelnemers met voornamelijk hartfalen met verminderde systolische ejectiefractie en hartfalen klasse II en III volgens de NYHA-classificatie. Zes studies hadden betrekking op een klein aantal patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie. Opvallend is dat er slechts één grote gerandomiseerde studie is over dit onderwerp, namelijk de reeds genoemde HF-ACTION-studie (3). Deze studie levert bijna 40% van de patiënten in de meta-analyse.

Voor de globale mortaliteit (27 studies met 28 vergelijkingen, 2 596 deelnemers) toont de meta-analyse geen verschil in cumulatieve mortaliteit na 12 maanden follow-up tussen de groepen (interventie 67/1 302 (5,1%) versus controle 75/1 294 (5,8%)), met een risicoratio (RR) van 0,89 (met 95% BI van 0,66 tot 1,21, GRADE: laag niveau van bewijs). De studies rapporteerden de sterfgevallen door hartfalen niet systematisch zodat er geen synthese kon gebeuren met betrekking tot specifieke mortaliteit. Revalidatie met fysieke training (21 analyseerbare studies met 21 vergelijkingen, 2 182 patiënten) vermindert het aantal ziekenhuisopnames voor alle oorzaken na een follow-up van maximaal 12 maanden (interventie 180/1 093 (16,5%) versus controle 258/1 089 (23,7%)), met een RR van 0,70 (met 95% BI van 0,60 tot 0,83, $p=0,0001$, GRADE: matig niveau van bewijs). Revalidatie met fysieke training (14 studies met 15 vergelijkingen, 1 114 patiënten) vermindert de ziekenhuisopnames voor hartfalen (interventie 40/562 (7,1%) versus controle 61/552 (11,1%)), met een RR van 0,59 (met 95% BI van 0,42-0,84, $p=0,003$, GRADE: laag niveau van bewijskracht). Van de 44 geïncludeerde studies rapporteerden er 29 (31 vergelijkingen) kwaliteit van leven met behulp van een gevalideerde schaal,

maar met verschillende vragenlijsten. Door alle studies te groeperen, ongeacht de meetmethode om kwaliteit van leven te meten, resulteert fysieke training met een follow-up van maximaal 12 maanden (26 studies met 29 vergelijkingen, 833 patiënten) in een klinisch belangrijke verbetering (gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) -0,60, met 95% BI van -0,82 tot -0,39; $p < 0,0001$; GRADE: zwak niveau van bewijs). Het is belangrijk even aan te stippen dat de statistische heterogeniteit in deze studies vrij groot was. De meta-regressieanalyses brachten geen significante associaties met de covariabelen van de studies (publicatiejaar en kenmerken van het revalidatieprogramma) aan het licht. Sommige studies bevestigen de kosteneffectiviteit van fysieke training versus controle, maar er is onvoldoende bewijs om te concluderen tot enig economisch voordeel. De auteurs melden geen belangenconflict met de industrie. Althans één firma nam deel aan enkele van de gerandomiseerde studies.

Besluit

De resultaten van deze update van de Cochrane Collaboration tonen aan dat hartrevalidatie resulteert in een klinische verbetering van de gezondheidsgebonden kwaliteit van leven en in een daling van het risico van ziekenhuisopname. Deze voordelen lijken consistent te zijn voor alle kenmerken van het revalidatieprogramma (inclusief thuis en in een gespecialiseerd centrum). Ze bekrachtigen de aanbevelingen geformuleerd in de thans geldende internationale klinische richtlijnen. Voor de implementeerbaarheid moet het aanbod van revalidatie met fysieke training gebeuren rekening houdend met de voorkeuren van de patiënt.

Voor de praktijk

Deze systematische review bevestigt de aanbevelingen gerapporteerd in Minerva, namelijk om patiënten met stabiel hartfalen te stimuleren tot het volgen van een gesuperviseerd fysiek trainingsprogramma (4). De intensiteit van het programma moet afgestemd zijn op de individuele vaardigheden, doelstellingen en wensen van de patiënt. Deze aanbevelingen zijn in lijn met die van de grote Amerikaanse (9,10), Europese (11) en Britse (12) cardiologische verenigingen.

Referenties

1. Fagard R. Kan fysieke activiteit de overleving bij hartfalen verbeteren? *Minerva* 2005;4(6):93-4.
2. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189-200. DOI: 10.1136/bmj.37938.645220.EE
3. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-50. DOI: 10.1001/jama.2009.454
4. Van Royen P. Fysieke activiteit bij hartfalen: veilig en effectief? *Minerva* 2010;9(3):34-5.
5. Rees K, Taylor RR, Singh S, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub2
6. Davies EJ, Moxham T, Rees K, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub3
7. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub4
8. Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub5
9. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776

10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
12. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG106]. Published date: September 2018.