

# Nut van drievoudige cardiovasculaire screening: abdominaal aorta-aneurysma, perifeer vaatlijden en hypertensie

## Referentie

Lindholt JS, Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2256-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32250-X

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Wat is het effect op globale mortaliteit na 5 jaar van systematische screening van 3 factoren (abdominaal aorta-aneurysma, perifeer vaatlijden en hypertensie) bij mannen van 65 tot 74 jaar?

## Achtergrond

Minerva publiceerde al verschillende besprekingen over het effect van screening van abdominaal aorta-aneurysma, de enige cardiovasculaire aandoening die momenteel in aanmerking komt voor systematische screening (1-10). In een Deense studie volgden Lindholt et al. gedurende 13 jaar een cohorte mannen op tussen 64 en 73 jaar die gerandomiseerd waren over screening van abdominaal aorta-aneurysma door ultrasonografie en een controlegroep (8). Bij de bespreking van deze studie besloot Minerva dat systematische screening wel de mortaliteit door abdominaal aorta-aneurysma vermindert, maar niet significant de globale mortaliteit (7). Minerva gaf in 2017 commentaar op een systematische review van 4 RCT's, 3 grote cohortonderzoeken en 3 observationele onderzoeken over het effect van eenmalige screening met abdominale echografie van abdominaal aorta-aneurysma op ziektespecifieke en globale mortaliteit bij asymptomatische mannen boven de 65 jaar (9,10). Ook hier werd aangetoond dat deze screening zowel op korte als op lange termijn de ziektespecifieke mortaliteit vermindert. De auteurs van de hoger vermelde Deense studie (8) evalueerden bij dezelfde populatie in het kader van een RCT het effect van een meer complexe cardiovasculaire screening (met inbegrip van screening van abdominaal aorta-aneurysma).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen van 65 tot 74 jaar die in de centrale regio van Denemarken wonen (23% van de totale Deense populatie)
- geen exclusiecriteria
- 50 156 mannen evenredig gerandomiseerd over 2 groepen
- 74,7% van de gerekruteerde mannen nam deel aan de screening (18 748 mannen)
- basiskenmerken van de geïncludeerde mannen: mediane leeftijd van 69 jaar, ongeveer 30% nam een antitromboticum, 35% een hypolipemierend middel, 22% een antihypertensivum en een bèta-blokker, 10% een antidiabeticum.

### Onderzoeksopzet

- Viborg Vascular (VIVA) trial: RCT
- 1:1 randomisatie over screening (niet geblindeerd voor de deelnemers of voor de screeningsteams) en geen screening (waarbij de mannen niet op de hoogte waren van hun aandeel in de studie en dus volledig geblindeerd waren); 25 078 mannen per onderzoeksgroep

- screening door teams van 2 specifiek opgeleide verpleegkundigen op een centrale plaats in 19 gemeenten; uitnodiging voor deelname per brief met informatie over de studie, de betreffende aandoeningen; informed consent van de deelnemers was vereist
- diagnostische criteria: abdominaal aorta-aneurysma met een diameter van minstens 30 mm, enkelarmindex (EAI) lager dan 0,9 of hoger dan minstens 1,4, systolische bloeddruk van meer dan 160 mmHg of diastolische bloeddruk van meer dan 100 mmHg
- bij mannen met een positief screeningsresultaat:
  - bevestiging van de diagnose van abdominaal aorta-aneurysma of perifere vaatlijden door een tweede screening binnen de week; bij bevestiging van de diagnose werd het totale cholesterolgehalte gemeten
  - leefstijladviezen: fysieke oefeningen, rookstop, voeding met een laag vetgehalte
  - jaarlijkse follow-up door het screeningsteam (ultrasonografie of EAI-meting)
  - mannen met een abdominaal aorta-aneurysma van minstens 5 cm werden onmiddellijk doorverwezen naar een vaatchirurg
  - mannen met hypertensie werden doorverwezen naar hun behandelende arts voor bevestiging van de diagnose, opstarten van profylaxe en/of controle van de huidige antihypertensieve behandeling
  - bij mannen met een totaal cholesterolgehalte van meer dan 4,0 mmol/l (154 mg/dl) werd simvastatine (40 mg per dag) en aspirine (75 mg per dag) voorgeschreven
- alle bevindingen en behandelingen werden doorgegeven aan de behandelende arts.

### Uitkomstmeting

- alle gegevens zijn gebaseerd op nationale registratiebanken; de evaluatie gebeurde blind voor de studiegegevens
- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit (tijd tot een gebeurtenis) na 5 jaar
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire mortaliteit of mortaliteit door abdominaal aorta-aneurysma (tijd tot gebeurtenis); hospitalisatie voor een cardiovasculaire aandoening (tijd tot de gebeurtenis en aantal hospitalisatiedagen); kwaliteit van leven op basis van de **EuroQol-vragenlijst** (ingevuld door de deelnemers in de wachtzaal vóór de initiële screening en vóór de follow-up na 1 jaar bij de mannen met een positieve screeningstest; eveneens geëvalueerd bij een at-randomsteekproef van 1 000 mannen in de niet-gescreende groep), progressie van abdominaal aorta-aneurysma, ongewenste effecten (diabetes, intracerebrale hemorragie, nierinsufficiëntie, kanker, postoperatieve mortaliteit).

### Resultaten

- bij 4 mannen (0,02%) geen gegevens beschikbaar voor de evaluatie na 5 jaar
- 22% had een positief screeningsresultaat: 3,3% (n=619) met abdominaal aorta-aneurysma (waarvan 61 of 0,3% met een aneurysma van 5,5 cm of meer), 10,9% met perifere vaatlijden, 10,5% met mogelijke tot dan toe onbekende hypertensie; bij herhaalde test werden alle diagnoses van abdominaal aorta-aneurysma bevestigd en was 11,1% van de diagnoses van perifere vaatlijden vals-positief
- 33,9% van de rokers (1 336/3 943) had minstens 1 positieve screeningstest versus 22% in de volledige onderzoeksgroep
- 49,6% van de mannen met een positieve en bevestigde screening voor abdominaal aorta-aneurysma werd geopereerd binnen de 5 jaar
- primaire uitkomstmaat over mediaan 4,4 jaar (**IQR** 3,9 tot 4,8): in de screeningsgroep overleed 10,2% van de mannen en in de groep zonder screening 10,8%; **HR** voor het effect van screening en interventie op globale mortaliteit van 0,93 (95% BI van 0,88 tot 0,98, p=0,01) en **absolute risicoreductie** van 0,006 (95% BI van 0,001 tot 0,011); **NNS** van 169 (95% BI van 89 tot 1 811)
- geen significant verschil voor mortaliteit gerelateerd aan abdominaal aorta-aneurysma, cardiovasculair lijden of kanker; geen verschil voor aantal hospitalisaties

- kwaliteit van leven: beter na 1 jaar in de groep met positieve screeningstest dan in de groep zonder screening, maar geen verschil voor angst (behalve meer angst bij 6% van de mannen met abdominaal aorta-aneurysma) en voor depressie
- ongewenste effecten: geen verschil voor de incidentie van diabetes en intracerebrale hemorrhagie (mogelijk gerelateerd aan de toegediende medicatie), nierinsufficiëntie, kanker en mortaliteit binnen de 30 dagen na een cardiovasculaire interventie.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat reductie van het mortaliteitsrisico voor abdominaal aorta-aneurysma, perifeer vaatlijden en hypertensie nooit eerder is vastgesteld in de literatuur bij bevolkingscreening en dat de risicoreductie in de eerste plaats kan te maken hebben met het opstarten van een farmacologische behandeling. Beleidsmakers op het vlak van gezondheidszorg zouden de implementatie van een drievoudige screening moeten overwegen. Momenteel wordt geen screening of alleen screening van abdominaal aorta-aneurysma aangeboden.

### **Financiering van de studie**

7th European Framework Programme, Central Denmark Region, Viborg Hospital en Danish Council for Independent research die in geen enkel stadium van de studie en van het publicatieproces zijn tussen gekomen.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze RCT onderzoekt het effect van systematische screening bij een geselecteerde populatie (mannen van 65 tot 74 jaar) en is correct opgezet. De deelnemers lijken op toevallige wijze gerandomiseerd met geheimhouding van de toewijzing (via pc), in blokken van 1 067 tot 4 392 mannen. De auteurs stratificeerden de populatie in functie van de geografische regio (19 gemeenten) omdat ze naargelang de regio verschillen verwachtten op het sociodemografische vlak, in participatie en in prevalentie van de pathologie. Ze vermelden in hun publicatie echter geen gedetailleerde resultaten die deze verschillen bevestigen.

De steekproefgrootte is voor een studiepowaer van 90% berekend op een prevalentie van 4% voor abdominaal aorta-aneurysma en 8% voor perifeer vaatlijden. De auteurs verwachtten een mortaliteitsrisico over 5 jaar van 28% voor mannen met abdominaal aorta-aneurysma of perifeer vaatlijden versus 15% voor mannen zonder deze pathologieën. Dus veronderstelden ze door de screening 5% reductie in globale mortaliteit te bekomen.

De keuze voor globale mortaliteit als primaire uitkomstmaat laat toe om meer betrouwbare gegevens te bekomen dan de gegevens geregistreerd op basis van ziektespecifieke mortaliteit zoals cardiovasculair lijden of abdominaal aorta-aneurysma (10% van de levens gered in de hier besproken studie).

### **Interpretatie van de resultaten**

Dit onderzoek toont aan dat een drievoudige screening (op abdominaal aorta-aneurysma, perifeer vaatlijden en hypertensie) nuttig is bij mannen van 65 tot 74 jaar. Na de screening werd de opgespoorde aandoening onmiddellijk behandeld, zowel medisch als chirurgisch. In de screeningsgroep werden significant meer antitrombotica, hypolipemiërende middelen, antihypertensiva en bèta-blokkers opgestart dan in de groep zonder screening. De HR voor het opstarten van een antitromboticum bedroeg 2,30 (95% BI van 2,07 tot 2,54), voor een hypolipemiërend middel 2,10 (95% van 1,90 tot 2,32) en voor een antihypertensivum 1,57 (95% BI van 1,42 tot 1,74). Deze verschillen werden vastgesteld in de eerste 6 maanden van de randomisatie. In de hier besproken studie gaat het dus wel degelijk om de evaluatie van screening gevolgd door een effectieve aanpak met een geplande follow-up.

De participatiegraad aan de screening bedroeg 74,7% en was dus hoog.

Deze studie toont ook nog eens het belang aan van roken voor de incidentie van cardiovasculaire morbi-mortaliteit. Het aantal rokers in de hier besproken studie was hoog (21% van alle deelnemers). Dit is meer dan in verschillende andere Europese landen (11). De frequentie van minstens 1 positief screeningsresultaat was hoger bij rokers (33,9%) dan bij de globale studiebevolking (22%). Het vastgestelde voordeel van screening lijkt echter geen verband te houden met het grote aantal rokers. Dat blijkt uit een post-hoc sensitiviteitsanalyse waarbij de auteurs de rokers excludeerden en slechts een beperkte toename van de HR vaststelden.

In hun discussiegedeelte wijzen de auteurs erop dat het globale nut van screening op de preventie van mortaliteit door abdominaal aorta-aneurysma en op het vaststellen van hypertensie beperkt is. Volgens hen is het vastgestelde voordeel van screening waarschijnlijk vooral te verklaren door algemene preventieve cardiovasculaire maatregelen bij mannen met abdominaal aorta-aneurysma of perifeer vaatlijden (met inbegrip van start met statines of aspirine).

Bij screening moet men rekening houden met de risico's van overdiagnose en overbehandeling (*zie quaternaire preventie in bijlage\**). Volgens de auteurs lijken de risico's van hun screening veel geringer dan de risico's die algemeen aanvaard zijn voor bijvoorbeeld kankerscreening (over borstkankerscreening publiceerde het KCE in 2005 een goed rapport (12)). In de rand van hun studie evalueerden de auteurs de kosteneffectiviteit van hun screeningsmethode. Deze gegevens zijn niet gepubliceerd en de auteurs vermelden ook geen cijfers, maar ze geven in hun discussiegedeelte wel aan dat de evaluatie van de kosteneffectiviteit een zeer competitieve verhouding laat zien tussen extra kosten en extra gewonnen levensjaren.

De hier besproken studie vond plaats in Denemarken, een land met vrije toegang tot de gezondheidszorg en garantie van behandeling binnen de 30 dagen.

### **Extrapolerbaarheid van de resultaten en voorkeuren**

Wilson en Jungner legden voor de WGO de criteria vast die mogelijk nuttig kunnen zijn voor systematische screening (*zie bijlage\*\** (13)). De (mogelijke) ernst van de pathologie en de beschikbaarheid van en de toegang tot een preventieve behandeling zijn belangrijke elementen bij het opsporen van een pathologie in een vroegtijdig stadium (secundaire preventie) met een aanvaardbare kosten-batenverhouding. Zoals vermeld in de inleiding gaf Minerva in 2011 kort commentaar op een eerdere RCT van dezelfde auteurs over het nut van systematische screening van abdominaal aneurysma (7,8). Net zoals we toen besloten, moeten we nu ook voor deze drievoudige cardiovasculaire screening het mogelijke nut afwegen tegen de kosten in de context van de Belgische nationale en/of regionale preventieprogramma's en rekening houden met de Belgische epidemiologische context.

Vooraleer een keuze te maken of beslissingen te nemen moeten we, indien mogelijk, het effect van verschillende screeningsopties op hetzelfde vlak (bijvoorbeeld cardiologie) kunnen vergelijken, met alle hieraan verbonden therapeutische aspecten (preventieve en curatieve). De auteurs van de hier besproken studie vermelden een andere Deense RCT over het effect van screening en leefstijladvies op de incidentie van ischemisch hartlijden bij mannen en vrouwen van 30 tot 60 jaar (14). In deze RCT is geen voordeel vastgesteld van de opsporing van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren (opgenomen in de Framinghamstudie) in combinatie met leefstijladviezen (rookstop, voeding, fysieke activiteiten). Hierbij was er geen medicamenteuze aanpak gepland. De vergelijking die de auteurs maakten in deze RCT loopt echter mank want ze vergelijken verschillende niveaus van preventie (*primaire en secundaire preventie: zie tabel in bijlage\**).

De Belgische wetenschappelijke huisartsenverenigingen Domus Medica en SSMG publiceerden aanbevelingen over de aanpak van het globale cardiovasculaire risico in primaire preventie (15,16).

Het KCE publiceerde in 2007 een rapport over cardiovasculaire primaire preventie in de Belgische huisartspraktijk (17). Het KCE besluit dat het cardiovasculaire risico afhankelijk is van een reeks factoren. Daarom moet het risico globaal geëvalueerd worden en niet factor per factor. Een geslaagde rookstop is de meest doeltreffende maatregel en is zelfs kostenbesparend. Bij niet-rokers met een verhoogd risico is een lage dosis aspirine kosteneffectiever dan statines die bedoeld zijn om de cholesterol te verlagen. Een vetarm dieet is aanbevolen. Het nut van voedingssupplementen is echter niet aangetoond (17).

## Besluit van Minerva

Deze RCT is gerealiseerd in Denemarken en toont aan dat een drievoudige screening (abdominaal aortaneurysma, perifere vaatlijden en hypertensie) in secundaire preventie bij mannen tussen 65 en 74 jaar en in combinatie met een medicamenteuze en een niet-medicamenteuze interventie, de globale mortaliteit vermindert. Er zijn geen ongewenste effecten vastgesteld (kwaliteit van leven, pathologische gebeurtenissen). Het aantal te screenen personen (NNS) komt op 169 (95% BI van 89 tot 1 811).

## Voor de praktijk

De aanbevelingen in België over cardiovasculaire preventie in de huisartspraktijk gaan over primaire preventie (15-17). Het belangrijkste element in deze aanbevelingen is de noodzaak om het globale cardiovasculaire risico te onderzoeken. Rookstop is de meest kosteneffectieve maatregel in cardiovasculaire preventie. De aanbevelingen wijzen ook op het nut van een vetarm dieet.

In de hier besproken RCT toetsen de auteurs het effect van een interventie (screening en specifieke aanpak, o.a. medicamenteuze) in secundaire cardiovasculaire screening. De resultaten zijn gunstig in de Deense context. Het blijft nog te onderzoeken of deze interventie ook nuttig is in primaire preventie en op het vlak van kosten-baten in de Belgische context.

**Referenties** zie website

## Bijlagen

* Niveaus van preventie (met details voor cardiovasculaire preventie)		
	Arts ziekte afwezig	Arts ziekte aanwezig
Patiënt ziekte afwezig	<b>Primaire preventie</b> Interventies die de oorzaak van het gezondheidsprobleem bij een individu of in een populatie vermijden of wegnemen vooraleer het probleem zich voordoet. De bedoeling van primaire preventie is de incidentie te verminderen. Geen opgespoorde (opspoorbare) cardiovasculaire pathologie. Cardiovasculaire risicofactoren aanwezig.	<b>Secundaire preventie</b> Interventies om in een vroegtijdig stadium van een gezondheidsprobleem de verdere ontwikkeling tegen te gaan bij een individu of in een populatie, door een verbetering van de evolutie (morbiditeit) en van de duur (mortaliteit). De bedoeling van secundaire preventie is de prevalentie te verminderen. Cardiovasculaire risicofactoren <b>en</b> beginnende pathologie opspoorbaar.
Patiënt ziekte aanwezig	<b>Quaternaire preventie</b> Interventie om patiënten of een populatie te identificeren met risico van overmedicalisering, hen te beschermen tegen invasieve medische procedures en hen wetenschappelijke en ethisch verantwoorde procedures voor te stellen.	<b>Tertiaire preventie</b> Interventies om de incidentie en de prevalentie van de gevolgen van een chronisch gezondheidsprobleem bij een individu of een populatie, door de acute of chronische complicaties te minimaliseren. Preventie van een CVA bij patiënten die eerder een CVA doormaakten. Preventie van een recidiverend myocardinfarct. Soms (ten onrechte) cardiovasculaire secundaire preventie genoemd.

Bron: Michel Roland en Marc Jamouille (persoonlijke communicatie)

<b>** De criteria van Wilson &amp; Jungner (WGO, 1968)</b>	
1	Relevantie: de op te sporen ziekte moet behoren tot de belangrijke gezondheidsproblemen
2	Behandelbaarheid: de ziekte moet behandelbaar zijn met een algemeen aanvaarde behandelingsmethode
3	Beschikbaarheid van de middelen: er moeten voldoende middelen beschikbaar zijn om de diagnose te stellen
4	Identificatie: er moet een herkenbaar latent stadium aanwezig zijn om de opsporing te verantwoorden
5	Natuurlijke evolutie: de natuurlijke evolutie van de op te sporen ziekte moet bekend zijn
6	Wie is ziek? Er moet een consensus bestaan over de criteria van de ziekte
7	Opsporingsmethode: er moet een goede opsporingsmethode bestaan
8	Aanvaardbaarheid: de opsporingsmethode moet aanvaardbaar zijn voor de populatie
9	Kosten-baten: de kosten moeten evenredig zijn aan de baten
10	Continuïteit: de opsporing moet een continu proces zijn

Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers nr 34. Geneva : WHO, 1968.