

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