

# Is systematische screening van voorkamerfibrillatie bij oudere patiënten nuttig?

## Referentie

Svensson E, Friberg L, Frykman V, et al. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;398:1498-1506. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01637-8

## Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent en Sarah Khadir, Minerva, UGent  
, Geen belangenvermenging met het onderwerp

## Klinische vraag

Leidt screening van voorkamerfibrillatie (VKF) gevolgd door een gepaste antistollingsbehandeling tot een daling van de incidentie van CVA, systemische trombo-embolie en globale mortaliteit zonder toename van ernstige bloedingen bij een oudere populatie (75-76 jaar)?

## Achtergrond

Op extrasystolie na, is voorkamerfibrillatie (afgekort VKF en ook atriale fibrillatie genoemd) de meest voorkomende hartritmeaandoening. Uit een landelijk registratieonderzoek in Nederland is gebleken dat zowel de incidentie als de prevalentie van voorkamerfibrillatie toenemen met de leeftijd. Zo stijgt de incidentie van 0,1 per 1 000 personen per jaar in de leeftijdsklasse van 25 tot 44 jaar naar een incidentie van 6,3 (mannen) tot 8,6 (vrouwen) per 1 000 personen per jaar in de leeftijdsklasse  $\geq 75$  jaar. Ook de prevalentie stijgt van 0,6 (mannen) tot 0,2 (vrouwen) per 1 000 personen per jaar in de leeftijdsklasse van 25 tot 44 jaar naar een prevalentie van 44,7 (mannen) tot 43,3 (vrouwen) per 1 000 personen per jaar in de leeftijdsklasse  $\geq 75$  jaar (1). Verwacht wordt dat door de toenemende vergrijzing en de betere behandelingsmogelijkheden voor myocardinfarct en hartfalen deze cijfers in de toekomst zullen toenemen (2). Het is aangetoond dat voorkamerfibrillatie het risico van trombo-embolie, vooral van ischemisch CVA, met een factor 5 doet toenemen (3), alsook gepaard gaat met een verhoogde mortaliteit (4). Om trombo-embolie door voorkamerfibrillatie te voorkomen wordt aan alle patiënten met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-score  $\geq 2$  een antistollingsbehandeling aanbevolen (2). Uit een screeningsonderzoek is gebleken dat bij 25 tot 30% van de gedetecteerde patiënten met voorkamerfibrillatie deze aandoening nog niet was vastgesteld (5). Dat is een belangrijke vaststelling want: hoe vroeger voorkamerfibrillatie wordt opgespoord, hoe sneller een behandeling met orale anticoagulantia kan worden gestart, wat mogelijks zou kunnen leiden tot een lagere morbiditeit en mortaliteit van voorkamerfibrillatie.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 28 768 bewoners van 75 of 76 jaar, gerekruteerd in de Zweedse regio's Halland en Stockholm (6)
- geen exclusiecriteria.

### Onderzoeksopzet

Multicenter open-label gerandomiseerde, gecontroleerde studie met twee parallele groepen:

- uitnodiging voor screening van voorkamerfibrillatie (n=14 387): personen ontvingen in een periode van  $\pm 2$  jaar drie schriftelijke uitnodigingen voor screening van voorkamerfibrillatie
  - deelnemers met gekende voorkamerfibrillatie die nog niet behandeld waren met orale anticoagulantia werden naar de cardioloog doorverwezen voor bevestiging van de diagnose en verdere follow-up

- deelnemers zonder gekende voorkamerfibrillatie werden gevraagd om een ‘handheld’ ECG-toestel te gebruiken met één afleiding; wanneer geen voorkamerfibrillatie aanwezig was vroeg men om dit toestel dag gedurende 2 weken tweemaal per verder te gebruiken; de diagnose van voorkamerfibrillatie werd gesteld bij 1 episode van 30 seconden of >2 episodes van 10 tot 29 seconden met onregelmatig hartritme zonder p-toppen; deelnemers met voorkamerfibrillatie werden doorverwezen naar een cardioloog voor opstarten van orale anticoagulantia en verdere follow-up
- geen uitnodiging voor screening van voorkamerfibrillatie (n=14 381).

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van ischemisch of hemorragisch CVA, systemische trombo-embolie, bloeding met een ziekenhuisopname (van minstens één overnachting) tot gevolg en globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: detectie van voorkamerfibrillatie, start en therapietrouw van orale anticoagulatie, ziekenhuisopname (van minstens één overnachting) wegens hart- en vaatziekten, ischemisch CVA, veneuze trombo-embolie, dementie, kosteneffectiviteitsanalyse
- men maakte gebruik van verschillende landelijke databanken om de eindpunten op te sporen
- follow-up: minstens 5 jaar
- alle analyses gebeurden volgens intention to treat.

### **Resultaten**

- van de 28 768 gerandomiseerde deelnemers vielen er voor de start van de studie 408 uit in de screeningsgroep en 385 in de controlegroep wegens overlijden of migratie; er was geen studie-uitval tijdens het verloop van de studie; van de 13 979 uitgenodigden voor screening namen er 7 165 (51,3%) effectief deel aan de screening; alle deelnemers die in de analyse opgenomen zijn, werden minstens gedurende 5,6 jaar (mediaan 6,9 jaar met IQR van 6,5 tot 7,2 jaar) opgevolgd
- van de primaire uitkomstmaten: er waren randsignificant minder events in de screeningsgroep (4 456 [31,9%] van 13 979); 5,45 per 100 patiëntjaren) dan in de controlegroep (4 616 [33,0%] van 13 996; 5,68 per 100 patiëntjaren) met een hazard ratio (HR) van 0,96 (95% BI van 0,92 tot 1,00; p=0,045); in beide groepen gecombineerd waren de meest voorkomende events globale mortaliteit (6 464 [71,2%] van de 9 072 events), naast 2 879 (31,7%) ziekenhuisopnames ten gevolge van een ernstige bloeding, 1 596 (17,6%) ischemische CVA's, 292 (3,2%) hemorragische CVA's en 114 (1,3%) systemische trombo-embolieën; er was geen statistisch significant verschil tussen de screeningsgroep en de controlegroep in de afzonderlijke componenten van de primaire uitkomstmaat
- van de secundaire uitkomstmaten: er waren geen statistisch significante verschillen in de secundaire uitkomstmaten tussen de screeningsgroep en de controlegroep.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs van deze studie besluiten dat screening van voorkamerfibrillatie in vergelijking met standaardzorg een klein netto voordeel oplevert, wat erop wijst dat screening veilig en voordelig is in oudere populaties.

### **Financiering van de studie**

Deze studie werd gefinancierd door de Stockholm County Council, de Swedish Heart & Lung Foundation, King Gustav V and Queen Victoria's Freemasons' Foundation, de Klebergaska Foundation, de Tornspiran Foundation, de Scientific Council van de Halland Regio, de Southern Regional Healthcare Committee, de Swedish Stroke Fund, Carl Bennet AB, Boehringer Ingelheim, Bayer en Bristol Myers Squibb-Pfizer.

## Belangenconflicten van de auteurs

Geen enkele externe instantie speelde een rol in de onderzoeksopzet, de gegevensverzameling, de analyse en de rapportering.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De rekrutering van alle bewoners op basis van geboortedatum (in 1936 of 1937) en wonende in twee afgeleide regio's in Zweden, via het persoonlijke identificatienummer, laat toe om het nut van systematische screening van voorkamerfibrillatie bij ouderen te onderzoeken. Tijdens de studie werd de initiële primaire uitkomstmaat door de onderzoekers uitgebreid van 'ischemische beroerte' naar een samengestelde uitkomstmaat. Bij de berekening van de steekproefgrootte was men uitgegaan van een jaarlijks risico van ischemisch CVA van 7% bij patiënten van 75 jaar met onbehandelde voorkamerfibrillatie. Nieuwe studies, uitgevoerd tussen 2012 en 2017, toonden echter aan dat het risico slechts 3% bedraagt in deze leeftijdsgroep (7). Mogelijks heeft dat te maken met het feit dat men in tegenstelling tot vroegere epidemiologische studies in recentere studies, behalve patiënten met permanente voorkamerfibrillatie, ook patiënten met paroxysmale voorkamerfibrillatie includeert. Wegens het tekort aan power om een verschil in ischemisch CVA te kunnen aantonen, kozen de onderzoekers uiteindelijk voor een samengesteld eindpunt dat naast ischemisch CVA, ook hemorragisch CVA, systemische trombo-embolie, bloeding met een ziekenhuisopname (van minstens één overnachting) als gevolg en globale mortaliteit bevatte. Het feit dat deze keuze werd gemaakt tijdens het verloop van de studie is op methodologisch vlak problematisch (8). Enerzijds waren de verschillende componenten van het samengesteld eindpunt op zich allemaal klinisch relevant voor patiënten met voorkamerfibrillatie. Anderzijds gaat de combinatie van ischemisch en hemorragisch CVA in tegen de vereiste dat men met de behandeling eenzelfde tendens van werkzaamheid op vlak van de verschillende individuele componenten moet kunnen verwachten.

De randomisatie in twee groepen gebeurde computergestuurd. De studie verliep open-label maar de uitkomstmaten werden op een anonieme manier via een link tussen het persoonlijk identificatienummer van de deelnemers en de nationale databanken van routinematig verkregen klinische gegevens opgespoord. Niettegenstaande de grote nauwkeurigheid van deze databanken is het echter toch mogelijk dat sommige gebeurtenissen verkeerd gediagnosticeerd of gemist zijn. De intention-to-treatanalyse is zeker betrouwbaar want er werd geen studie-uitval gerapporteerd.

### Interpretatie van de resultaten

Met screening zag men een daling van het samengestelde eindpunt maar deze daling is slechts randsignificant. Bovendien kwam het resultaat overeen met een number needed to screen van 91. Het is onduidelijk wat hiervan de klinische relevantie is. Noch voor de verschillende componenten van de samengestelde uitkomstmaat, noch voor de secundaire uitkomstmaten kon immers een positief effect van screening aangetoond worden. De auteurs wijzen er wel op dat de resultaten mogelijk onderschat zijn. Enerzijds ziet men de laatste jaren een grotere awareness rond voorkamerfibrillatie ontstaan wegens het toenemend gebruik van laagdrempelige technologie om het hartritme te volgen. Anderzijds neemt onder impuls van recente richtlijnen het gebruik van anticoagulatetherapie bij voorkamerfibrillatie toe. Voor een juiste interpretatie van de resultaten moeten we ook rekening houden met het risico van een **healthy user effect** in deze studie. Bewoners die ervoor kozen om deel te nemen aan de screening waren gezonder en hadden een hogere socio-economische status. De personen die uitgenodigd waren voor screening maar niet deelnamen, hadden vaker comorbiditeit, een lagere opleiding en een lager inkomen in vergelijking met personen die wel gingen op de uitnodiging voor screening. Het is mogelijk dat een hogere participatiegraad in de uitgenodigde groep een groter effect van screening had verwezenlijkt. De auteurs tonen in dat verband ook aan dat de geografische afstand een grote impact had op het bijwonen van de screening. Om hieraan te verhelpen hebben de onderzoekers van de STROKESTOP II-studie (in progress) ervoor gezorgd dat alle screeningscentra dicht bij de bewoners geplaatst zijn om de deelname te

vergroten (9). Interessant is dat de auteurs hier ook de link leggen met opportunistische screening, die bijvoorbeeld door huisartsen wordt uitgevoerd, om meer personen voor screening aan te trekken. Uit de studieresultaten kunnen we niet precies achterhalen hoeveel patiënten met de novo voorkamerfibrillatie uiteindelijk gedetecteerd werden. Dat maakt het moeilijk om deze brede vorm van screening (waarbij men uitsluitend rekening houdt met de leeftijd) te vergelijken met andere screeningsprogramma's die zich focussen op specifiekere patiëntengroepen (bijvoorbeeld patiënten met hypertensie, diabetes, hartfalen, ischemisch hartlijden, kleplijden). Ook kunnen we uit deze studie niets afleiden over mogelijke ongewenste effecten als gevolg van screening. Continu geconfronteerd worden met zijn/haar hartritme zou bij sommige patiënten stress en angst kunnen induceren. Omdat het hartritme slechts een korte periode gemonitord wordt, kan er bovendien ook een vals gevoel van veiligheid optreden waarbij er te laat medische hulp wordt ingeroepen wanneer er zich symptomen van hartritme stoornissen voordoen. Tot slot is het nog niet duidelijk of de kosten van deze systematische screening economisch in balans zijn met de totale uitgaven voor de medische zorg in de gemeenschap.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

In de NHG-standaard wordt opportunistische in plaats van systematische screening van voorkamerfibrillatie aanbevolen. Praktisch kan dit gebeuren door ook het hartritme te beoordelen bij patiënten bij wie de bloeddruk routinematig gemeten wordt, zoals bij personen met hypertensie, hartfalen, diabetes mellitus (2). Ook de recentere ESC (European Society of Cardiology)-richtlijn beveelt opportunistische screening van voorkamerfibrillatie aan bij patiënten  $\geq 65$  jaar en bij patiënten met hypertensie (10).

## **Besluit van Minerva**

Deze open-label gerandomiseerde, gecontroleerde studie toont aan dat systematische screening van voorkamerfibrillatie bij ouderen van 75-76 jaar leidt tot een randsignificante daling van een samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit ischemisch of hemorragisch CVA, systemische tromboembolie, bloeding met een ziekenhuisopname (van minstens één overnachting) en globale mortaliteit. Het is moeilijk om de klinische relevantie van dit resultaat correct in te schatten omdat er daarnaast tussen beide groepen geen verschil op vlak van de afzonderlijke uitkomstmaten kon worden vastgesteld. Er zijn geen gegevens bekend over mogelijke ongewenste effecten. Ook de invloed van een healthy user effect moet verder onderzocht worden. Ook is het nog niet duidelijk in hoeverre de mogelijke gezondheidswinst opweegt tegen de economische kost van een uitgebreide systematische screeningstrategie.

**Referenties:** zie website