



Adapted HTA REPORT*

Efficacia dello screening sistematico per la diagnosi di fibrillazione atriale.

**Adattato da: "Moran PS, Flattery MJ, Teljeur C, Ryan M, Smith SM. Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;4:CD009586."*

July 2014

Questo report deve essere citato come: Abraha I., Gillespie F., Jefferson T., Lo Scalzo A., Montedori A. – **“Adapted HTA REPORT Efficacia dello screening sistematico per la diagnosi di fibrillazione atriale”**, Roma, Luglio 2014.

Contributi

Autori

Abraha I.^{1,2}, Gillespie F¹, Jefferson T.¹, Lo Scalzo A.¹, Cerbo M., Montedori A.²

¹ Area Funzionale Innovazione sperimentazione e sviluppo – Iss –Agenas

² Direzione Salute e Coesione sociale (Regional Health Authority of Umbria) Regione Umbria

Autore di riferimento

Jefferson T. (jefferson.tom@gmail.com)

Agenas

Revisori interni ad Agenas

Marina Cerbo

Agenas

Esperti e Revisori Esterni

GIUSEPPE DI PASQUALE, MD, FESC, FACC

Ruolo: Direttore Dipartimento Medico Azienda USL di Bologna

Ente di appartenenza:

Direttore Unità Operativa di Cardiologia

Ospedale Maggiore

BOLOGNA

Ricerche bibliografiche

Patrizia Brigoni

Agenas

Dichiarazione del conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli autori ha o ha posseduto azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati in questo documento.

Sommario

<i>Prefazione</i>	5
<i>Introduzione</i>	6
<i>Obiettivi dell'adattamento</i>	6
<i>Policy e research questions</i>	6
<i>Documento oggetto di adattamento</i>	6
<i>Epidemiologia nel contesto italiano: prevalenza e incidenza</i>	7
<i>Opzioni di trattamento e tecnologia di interesse</i>	8
<i>Materiali e metodi dell'adattamento</i>	9
<i>Risultati</i>	13
<i>Discussione</i>	28
<i>Bibliografia</i>	31
<i>Appendice A</i>	34
<i>Appendice B</i>	35
<i>Appendice C</i>	36
<i>Appendice D</i>	37
<i>Appendice E</i>	38

Prefazione

Questo progetto di adattamento è stato sviluppato nell'ambito di una collaborazione tra Agenas e Ministero della Salute nell'ambito dell'attività denominata *“Sviluppo della metodologia ed adattamento al contesto italiano di n.2 report di HTA prodotti all'estero e disponibili in lingua inglese”*. L'*adaptation* è un processo finalizzato ad utilizzare le informazioni e le evidenze contenute in report di HTA già pubblicati, allo scopo di “adattarli” al contesto nazionale italiano evitando duplicazioni con un notevole risparmio di risorse. Inizialmente si è proceduto alla identificazione e selezione dei documenti di HTA prodotti da agenzie internazionali e rilevanti per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), da adattare al contesto italiano. A tal fine sono state effettuate ricerche su tecnologie sanitarie (impiantabili, diagnostici, per immagini o in vitro, compresi interventi organizzativi, software e procedure) nelle seguenti banche dati:

- Sito web National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);
- Sito web Medical Services Advisory Committee (MSAC);
- Sito web Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADHTA);
- Sito web Belgian health care Knowledge Centre (KCE);
- Sito web National Institutes of Health (NIH);
- Banca dati Centre for Reviews and Dissemination (DARE, NHS, EED, HTA);
- Cochrane Library;
- Medline database.
- Segnalazioni Rete Italiana di Health Technology Assessment (RIHTA)

La ricerca è stata limitata esclusivamente ai documenti prodotti in lingua inglese. Attraverso un confronto interno e utilizzando i pareri degli esperti clinici afferenti alla RIHTA, è stato selezionato un argomento potenzialmente rilevante per la sanità pubblica e quindi per il SSN: Efficacia dello screening sistematico per la diagnosi di fibrillazione atriale.

Il documento pubblicato che ha rappresentato la base di evidenza dell'adattamento (d'ora in avanti *report di origine*) è:

- Moran PS, Flattery MJ, Teljeur C, Ryan M, Smith SM. *Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;4:CD009586.*

Il Comitato di Prioritarizzazione (composto da 4 membri rappresentanti delle Regioni aderenti alla RIHTA, 2 membri Agenas e un rappresentante del Ministero della Salute) ha approvato la scelta del report da adattare.

Successivamente si è proceduto usando una metodologia di lavoro già usata per adattamento di documenti nel 2013. Per una maggiori informazioni si rinvia al documento “HTA Report Adaptation: Documento Metodologico”

(http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1202_listaFile_itemName_30_file.pdf)

Introduzione

La fibrillazione atriale [FA] è un'aritmia cardiaca caratterizzata da una completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri per cui le normali contrazioni atriali vengono sostituite da movimenti caotici del tutto inefficaci ai fini della propulsione del sangue rendendo così il ritmo cardiaco completamente irregolare.

La FA è la causa più comune di aritmia riscontrata nella pratica clinica con importanti implicazioni in termini di morbilità e mortalità[1]. Infatti, soggetti con FA hanno un aumentato rischio di incorrere in patologie come ictus, scompenso cardiaco, disturbi cognitivi, ridotta qualità di vita[2-4] ed un aumento di 2 volte del rischio di incorrere in un evento fatale (mortalità)[5].

L'approccio terapeutico di base è caratterizzato da farmaci antiaritmici per il controllo della frequenza cardiaca (quando la risposta compensativa ventricolare è elevata) e dal trattamento con anticoagulanti orali i quali sono in grado di ridurre il rischio di stroke di circa due terzi[6].

Obiettivi dell'adattamento

Policy e research questions

L'obiettivo del presente documento consiste nel valutare sistematicamente e sintetizzare l'efficacia e la sicurezza di programmi di screening per la identificazione di soggetti con FA e di raccogliere dati e informazioni relativi alla diffusione in Italia di tali programmi e delle loro peculiarità in termini sia organizzativi che di risorse utilizzate.

Documento oggetto di adattamento

Il documento pubblicato che ha rappresentato la base di evidenza dell'adattamento è il seguente:

Moran PS, Flattery MJ, Teljeur C, Ryan M, Smith SM. Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;4:CD009586.

Descrizione del documento: dimensioni, materiali e metodi

Il documento oggetto dell'adattamento consiste in una Revisione Sistemática Cochrane "Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation"[7] pubblicata alla fine del 2013. La strategia di ricerca fu lanciata nelle seguenti banche dati: Medline, Cochrane Library, Embase oltre ad altre fonti (altri database, registri di trials, siti web). Il limite temporale della ricerca fu dall'istituzione dei database al Marzo 2012.

La revisione aveva considerato eleggibili solo gli studi con il seguente disegno: *randomised controlled trials* (RCT), *cluster randomised controlled trials* (cluster-RCT), *controlled before and after* (CBA) *studies* and *interrupted time series* (ITS) *studies*.

In base alle predette ricerche furono individuati 41 studi di cui uno solo, un cluster randomized trial [8], è risultato rispondente ai criteri di inclusione previsti dalla revisione.

Le conclusioni degli autori della revisione ponevano l'accento sul fatto che non vi fossero sostanziali differenze tra screening sistematico e opportunistico in termini di tasso di nuove diagnosi di fibrillazione atriale (mentre entrambe le strategie davano risultati migliori rispetto alla pratica di routine-usual care). In termini di costi entrambi gli screening li aumentavano in particolare quello opportunistico. Infine si poneva l'accento sulla necessità di ulteriori ricerche per valutare tali screening anche in termini di efficacia.

Epidemiologia nel contesto italiano: prevalenza e incidenza

Gli studi epidemiologici riportano una prevalenza della FA che varia tra 0,4% ed 1,0% nella popolazione generale[9,10]. Tale tasso aumenta con l'età raggiungendo valori del 2,3% nei soggetti ultraquarantenni e dell' 8% negli ultraottantenni[9,11,12] con dei picchi, a seconda delle aree geografiche, del 17% nei pazienti sopra gli 85 anni[13,14]. L'età mediana dei soggetti affetti da FA è di 75 anni ed il 70% hanno un'età tra 65 e 85 anni.

I dati epidemiologici nel contesto italiano circa la FA non sono numerosi e, comunque, non sono diversi da quelli riportati a livello internazionale. Bilato et al., hanno condotto uno studio osservazionale in una popolazione di ultrasessantacinquenni in due aree territoriali, Rovigo (RO) e Camposampiero (PD) nel periodo 1995 -1998[14]. In tale studio, 1599 soggetti sono stati sottoposti a valutazioni di tipo anamnestico, clinico e strumentale (compreso l'elettrocardiogramma) ed i risultati hanno documentato un tasso di prevalenza di FA del 7,5%. Nei soggetti con FA l'incidenza di patologie cerebro-cardiovascolari era significativamente più alta rispetto a quelli non affetti da FA[14].

Secondo il progetto CUORE (www.cuore.iss.it/indicatori/prevalenza.asp) la prevalenza nella popolazione 35-74 anni è di 0,8% negli uomini e di 0,7% nelle donne.

Un recente studio italiano ha stimato la prevalenza della FA intorno a 2,04% (il doppio di quella stimata negli studi precedenti). Lo studio è stato condotto mediante questionario somministrato a 233 medici di medicina generale i cui assistiti ammontano a 295906 soggetti di cui 6036 con FA[15].

Applicando una prevalenza dell'2,04% nella popolazione generale alla popolazione italiana ISTAT del 2011 si presume che i pazienti affetti da FA siano circa 1212447 destinati a crescere negli anni con l'aumentare della popolazione anziana.

Per quanto riguarda l'incidenza uno studio europeo su una popolazione di 6.808 partecipanti con età ≥ 55 e un follow-up di 6,9 anni riporta una incidenza di 9,9/1000 anni-persona (1,1/1000 anni-persona nel gruppo 55-59 anni e 20,7/1000 anni-persona nel gruppo 80-84 anni [13]. Questi dati sono in linea con i dati dello studio americano Framingham. Un'altro studio scozzese su una coorte di 15.406 soggetti con età 45-64 anni e un follow-up di 20 anni ha riportato un'incidenza di 1,9 casi /1.000 anni persona[16] e uno studio regionale Veneto riporta un tasso di incidenza di 3/1000 anni-persona nella popolazione generale[17]. Complessivamente a livello europeo una proiezione a 15 anni prevede un'incidenza di 120,000-215,000 all'anno (stima dell'incidenza 0,23-0,41 per 1000 anni-persona) [15].

Opzioni di trattamento e tecnologia di interesse

Dal punto di vista della sanità pubblica particolare importanza riveste il fatto che spesso l'incidenza della FA è sottostimata a causa del fatto che tale patologia può non essere diagnosticata, o diagnosticata in ritardo, in quanto asintomatica o perché eventuali sintomi possono non essere riconosciuti e, pertanto, non ricondotti ad essa [12,18]. La conoscenza dell'epidemiologia e della storia naturale della FA diventa, dunque, fondamentale per impostare strategie di popolazione che ne aumentino la capacità diagnostica, il corretto trattamento e relativa compliance dei pazienti al fine di ridurre morbilità e mortalità ed il conseguente impatto socio-economico.

Date le suddette premesse un programma di screening sistematico per la FA avrebbe l'obiettivo di offrire l'applicazione di test a soggetti asintomatici o con sintomi lievi che non

abbiano condotto alla corretta identificazione della FA, identificando i soggetti con aumentato rischio di essere affetti da FA.

Successivamente la conferma di diagnosi di FA avverrebbe con il test considerato il gold standard per la diagnosi di FA è cioè l'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni il quale deve essere letto e interpretato da un cardiologo[8]. Tuttavia, nei casi di manifestazione intermittente della malattia può essere necessaria la ripetizione dell' ECG o il monitoraggio continuativo con ECG a livello ambulatoriale [19].

Materiali e metodi dell'adattamento

Definizione delle dimensioni oggetto dell' adattamento

Il percorso di adattamento della Revisione Sistemica Cochrane in oggetto [7] si è focalizzato sulle dimensioni della efficacia e su quelle legate al contesto italiano, attraverso l'aggiornamento della Revisione stessa e lo sviluppo ex novo della parte relativa al "contesto" italiano" attraverso la raccolta di informazioni e dati sulla epidemiologia della FA e sulla diffusione in Italia della tecnologia in esame.

Descrizione dei metodi utilizzati nell'adattamento

Dimensione della efficacia

Ricerca e selezione degli studi

Per l'aggiornamento della revisione sistematica è stata utilizzata una strategia di ricerca che ha avuto come nuovi limiti temporali Marzo 2012-Ottobre 2013. Le banche dati elettroniche in cui è stata lanciata la strategia di ricerca sono state le seguenti: Medline (Appendice A), Cochrane Library (Appendice B), Embase (Appendice C).

Altre fonti utilizzate, tra cui database elettronici, registri di trials e siti web specifici, sono state le seguenti: *Trip Database, Clinical Trials.gov, ISRCTN Registry, Stroke Trials Directory, World Health Organization (WHO), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), Clinical Trials Registry of the University Medical Center Freiburg, EU Clinical Trials Register, German Clinical Trials Register, AHRQ Comparative Effectiveness Review, Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health, Effective Health Care Program (AHRQ), e Health PACT Horizon Scanning.*

Sono state esaminate anche le liste di referenze bibliografiche degli studi inclusi al fine di individuare altri studi potenziali e si è ristretta l'indagine agli studi in lingua italiana ed inglese.

Tipologia degli studi

Sono stati inclusi gli studi clinici randomizzati che hanno considerato soggetti o gruppi di soggetti (cluster) asintomatici senza precedenti diagnosi di FA; studi clinici non randomizzanti (*controlled clinical trial, controlled before-after studies*). Gli studi con disegno *interrupted time series* sono stati inclusi solo se il numero dei soggetti prima e dopo l'intervento è stato chiaramente riportato. Sono stati esclusi, invece, gli studi osservazionali di coorte e caso-controllo, gli studi trasversali e gli studi di serie di casi così come gli studi con controllo storico.

Tipologia della popolazione

La popolazione di interesse ricomprende i soggetti di entrambi i sessi e di età superiore ai 40 anni.

Tipologia dell'intervento e del controllo

Intervento

Gli interventi considerati comprendono una delle seguenti strategie di screening con azione singola o multipla:

- 1) esecuzione di ECG a 12 derivazioni rivolta alla popolazione generale (screening sistematico).
- 2) esecuzione di ECG a 12 derivazioni in specifiche popolazioni ritenute ad alto rischio di incorrere in FA (screening per popolazioni selezionate);
- 3) valutazione clinica del polso periferico durante una qualsiasi visita di routine presso il medico di medicina generale e successiva esecuzione di ECG a 12 derivazioni quando si individua un polso irregolare (screening opportunistico);

Controllo

L'intervento nel gruppo di controllo consiste nel fare diagnosi di FA durante l'attività ordinaria sia che avvenga in maniera casuale sia qualora preceduta da indicazione di

richiesta di esami diagnostici per FA. Tale diagnosi deve essere confermata dall'esecuzione di ECG a 12 derivazioni.

In tutti i casi suddetti (intervento e controllo) possono essere previsti ulteriori step diagnostici ma deve essere sempre effettuata la registrazione dell' ECG con 12 derivazioni (quale conferma diagnostica di FA) ed il tracciato elettrocardiografico deve essere letto e interpretato da un medico o da un cardiologo o da un tecnico/infermiere che abbia ricevuto adeguato addestramento. Studi che hanno utilizzato nel gruppo di controllo una tipologia di screening alternativo e quindi diverso dalla pratica clinica di routine sono stati esclusi.

Tipologia degli outcome

L'outcome principale di interesse è rappresentato dalla differenza in termini di nuovi casi (incidenza) di FA associati al/ai programma/i di screening (intervento/i) rispetto alla pratica clinica di routine (controllo). La diagnosi di FA deve essere confermata da un ECG a 12 derivazioni il cui tracciato deve essere interpretato da un medico o da un cardiologo o da un tecnico/infermiere che abbia ricevuto adeguato addestramento.

Gli outcome secondari di interesse sono ricompresi nelle seguenti aree: 1) accettabilità del programma di screening da parte della popolazione di interesse (es, percentuale di popolazione che ha aderito all'intero programma di screening...); 2) eventi avversi (e. stress psicologico, qualità di vita); 3) stima della prevalenza di FA nella popolazione screenata; 4) analisi dei costi.

I dati relativi alle misure di effetto degli studi inclusi sono stati analizzati e sintetizzati in maniera descrittiva e, qualora possibile, con analisi quantitative per stimare una misura sintetica (pooled) degli effetti dei trattamenti sugli esiti rilevanti; inoltre, è stata condotta una valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i canoni della Cochrane Collaboration.

Dimensione di contesto

Diffusione dello screening sistematico della FA in Italia e descrizione modelli organizzativi.

Ai referenti regionali della Rete Italiana per l'HTA (RIHTA) è stato inviato un breve questionario (Appendice E) con l'obiettivo di raccogliere informazioni sulla diffusione di screening sistematici della FA nelle Regioni aderenti alla Rete.

Per la descrizione dei modelli organizzativi la fonte primaria di dati e informazioni sul contesto è rappresentata dalle risposte ottenute dalla indagine RIHTA. In assenza di sufficienti informazioni su esperienze di screening nel nostro contesto, è stata effettuata una estrapolazione e descrizione dei modelli organizzativi reperiti in letteratura, focalizzandosi sugli 8 studi selezionati per la prima lettura in sede di aggiornamento della revisione sistematica di Moran et al. 2013)

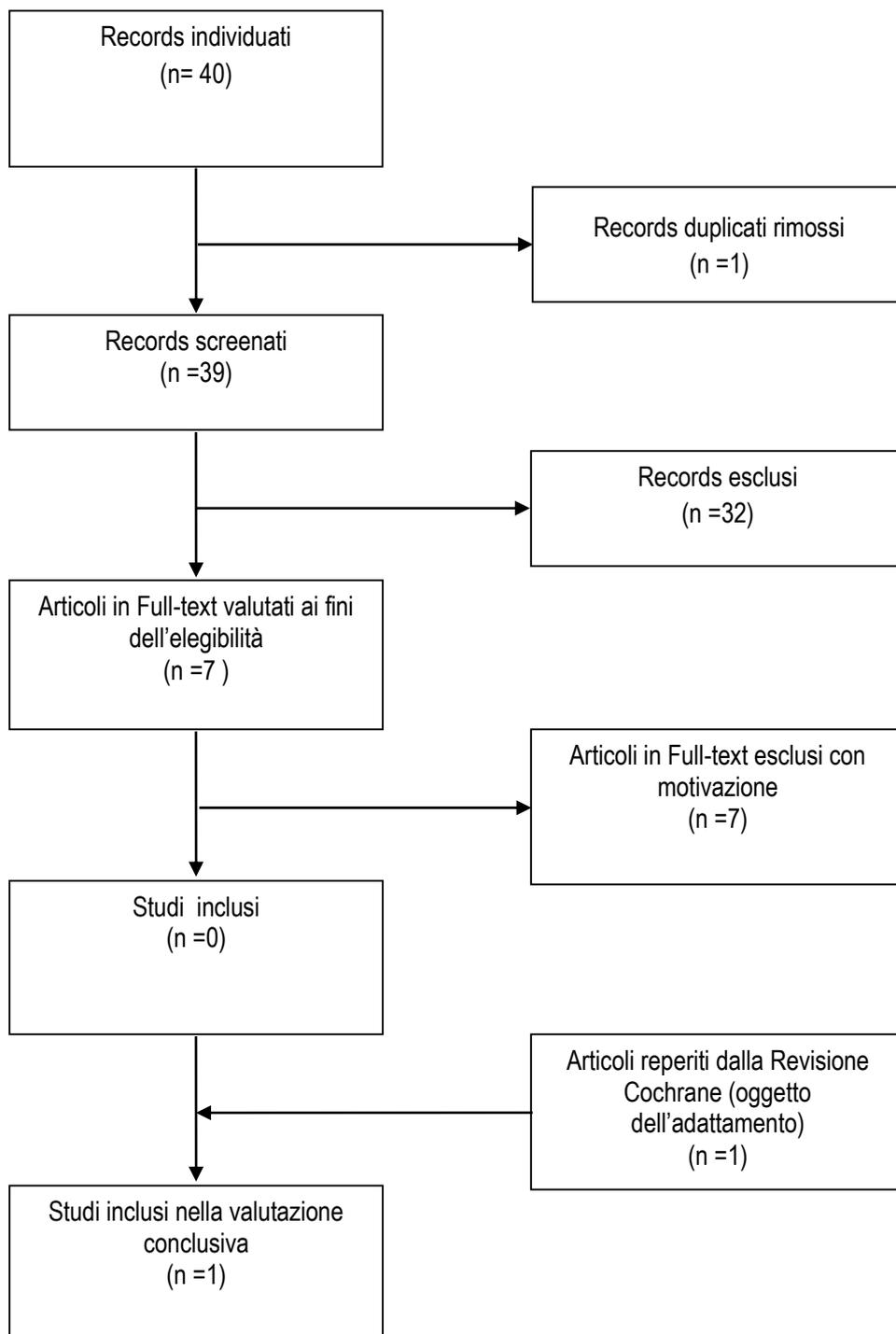
Risultati

Dimensione della efficacia

Identificazione degli studi

La strategia di ricerca lanciata in data 20 ottobre 2013 presso le fonti suddette ha prodotto 40 records di cui uno risultava un duplicato. Dopo avere esaminato, indipendentemente (AM e IA) i 39 abstract rimanenti, sono stati identificati 7 studi come potenzialmente eligibili e ulteriormente valutati con la analisi degli articoli in full-text, sempre indipendentemente. Tutti gli studi sono stati esclusi con motivazione: 3 sono risultati essere revisioni [20-22], 2 protocolli di ricerca comparativa di cui uno attualmente condotto nella popolazione spagnola [23] ed il secondo nella popolazione svedese (doppia pubblicazione) [24,25], ed, infine, 1 studio sullo screening della fibrillazione atriale che risulta, tuttavia, non comparativo e pertanto non di interesse per le finalità del presente adattamento[26]. Pertanto, ai fini dei nostri obiettivi, si è convenuto di includere solamente lo studio di Hobbs 2005 [8] già incluso nella revisione sistematica di Moran [7]. Il processo di reperimento e selezione della letteratura biomedica è sintetizzato nella Figura 1 e in Appendice D sono elencati gli studi esclusi, dopo lettura del full-text, con le rispettive motivazioni.

Figura 1. Diagramma di flusso della selezione dei records e degli articoli in full-text



Descrizione degli studi inclusi

L'unico studio incluso è un trial, multicentrico, randomizzato a cluster, finanziato dal Servizio Sanitario Britannico (NHS) (*SAFE Study*) e condotto tra Ottobre 2001 e Febbraio 2003; tale studio ha coinvolto 50 centri di cure primarie (GP-general practices) nelle West Midlands della Gran Bretagna con un follow-up medio di circa 12 mesi [8].

Tipologia della popolazione

Lo studio ha allocato in modo casuale (random) 15 mila soggetti (maschi 42,6%) di età superiore ai 65 anni (range 65-98, mediana 74,1) di cui 5.000 nel gruppo di screening sistematico, 5.000 nel gruppo opportunistico (*gruppi di intervento*) (in totale 25 practices) e 5.000 nel gruppo ricevente la "pratica di routine-routine care" (*gruppo di controllo*) (25 practices) avendo così un rapporto di 1:1:1 tra tutti i gruppi coinvolti sia di intervento che di controllo. L'unità di randomizzazione è rappresentata dalle Unità di cure primarie, mentre i risultati tengono conto dei singoli pazienti come unità di analisi.

Il numero di pazienti arruolati per ciascun centro di cure primarie nei due gruppi di intervento è risultato essere di 400 (200 per ogni braccio di intervento) mentre in quello di controllo di 200.

In totale sono stati effettivamente reclutati 4.936 soggetti nel braccio di controllo, 4.933 nel gruppo di intervento screening sistematico e 4.933 nello screening opportunistico.

Tali gruppi sono risultati omogenei rispetto alle variabili sesso ed età (media, mediana e over-75); in merito alla prevalenza di FA nota al tempo 0 (tramite ricerca nei database di patologia o nelle prescrizioni farmaceutiche) furono individuati in totale 1068 soggetti (7,2%, 95% IC 6,8 - 7,7%). In particolare il numero di soggetti con FA risultava del 6,9% (95% IC 6,2 - 7,6%) sia nel gruppo screening sistematico che opportunistico mentre era del 7,9% (95% IC 7,2 - 8,7%) nel gruppo di controllo; come atteso la prevalenza di FA è maggiore nei maschi e nei soggetti over 75 e ciò vale per tutti i gruppi. Tali prevalenze non si modificano sostanzialmente anche se assumiamo che tutti soggetti di cui non è stato possibile indagare l'eventuale presenza di FA (missing data: 5 vs 3 vs 13 rilevati rispettivamente nel gruppo sistematico, opportunistico e controllo) fossero stati considerati come soggetti con FA.

Il calcolo delle dimensioni del campione necessario è stato effettuato in modo da avere una potenza del 90% ed un livello di significatività del 5%.

Contemporaneamente è stato individuato, in un braccio del gruppo di intervento screening sistematico, un sottogruppo riguardante i soggetti ad alto rischio per FA (individuati grazie ai fattori di rischio contenuti nelle cartelle cliniche informatizzate dei GP-practice): tali soggetti sono stati considerati nel cosiddetto screening dei pazienti ad alto rischio o screening per popolazioni selezionate (targeted). Essi ammontano a 2.128 soggetti (43,1%) e presentano uno o più dei seguenti fattori di rischio per FA: insufficienza cardiaca, ipertensione, malattia cardiaca reumatica, anamnesi positiva per infarto miocardico, angina pectoris, diabete mellito, ipertiroidismo, stroke o TIA. La prevalenza di FA nota al tempo 0 in questo gruppo ammontava all' 8,7% (95% IC 7,6 – 10,0%).

Il processo di randomizzazione a cluster dei practices ha tenuto conto anche della loro stratificazione secondo il livello di deprivazione (un indice di benessere economico di una popolazione secondo il Townsend Deprivation Score) e della “grandezza” dei centri di cure primarie stessi.

L'estrazione di dati è stata condotta indipendentemente da due revisori (AM e IA).

Tipologia dell'intervento e controllo

Screening sistematico (gruppo di intervento):

Tutti i soggetti di questo gruppo di intervento hanno ricevuto, inclusi quelli con FA nota, un invito tramite lettera a sottoporsi ad uno screening clinico per FA (anamnesi, valutazione del polso ed eventuale ECG a 12 derivazioni), corredato da un opuscolo informativo, presso il proprio centro di cure primarie. Ai non rispondenti è stato inviato un ulteriore invito.

Screening opportunistico (gruppo di intervento):

Nelle cartelle mediche cartacee ed informatizzate dei soggetti di questo secondo gruppo di intervento è stato inserito un richiamo (flag) per ricordare allo staff sanitario del centro di valutarne il polso durante le visite di routine. Nei soggetti con polso irregolare veniva offerta la possibilità di sottoporsi ad ulteriori accertamenti per la diagnosi di FA comprendenti anche un ECG a 12 derivazioni presso lo stesso centro. Infine venivano rimossi i richiami dalle cartelle cliniche cartacee e informatizzate.

Routine practice (gruppo di controllo):

Nei soggetti appartenenti a questo gruppo la diagnosi di FA veniva effettuata durante le visite di routine presso il proprio centro di cure primarie sia in maniera accidentale che a seguito di indicazioni per esami diagnostici con indicazione per FA.

Ai fini del raggiungimento degli obiettivi, il personale dei Centri di cure primarie nei gruppi di intervento ha ricevuto un training sull'importanza della diagnosi di FA, gli eventuali trattamenti efficaci disponibili ed è stato incoraggiato a considerare lo screening per FA. Inoltre, il personale infermieristico ha ricevuto un adeguato training nell'esecuzione dell'elettrocardiogramma. Tutti gli elettrocardiogrammi sono stati interpretati da 2 cardiologi ed in caso di disaccordo inviati, in cieco, ad un terzo cardiologo.

Tipologia degli outcome

Outcome primari:

Lo studio ha preso in considerazione quale outcome primario la differenza di incidenza di FA nei primi 12 mesi di follow-up fra gruppi di intervento e controllo ed il costo incrementale per ogni caso diagnosticato di FA (quest'ultimo non è considerato primario ai fini del presente adattamento).

I tassi di incidenza in ciascun gruppo a dodici mesi sono stati calcolati dopo aver rimosso i casi già noti di FA al momento dell'arruolamento

L'incidenza di nuovi casi di FA a 12 mesi è stata di 74/4.562 casi ovvero dell' 1,62% (95% IC 1,29 – 2,03%), nello screening sistematico, di 75/ 4.575 casi ovvero dell' 1,64% (95% IC 1,31 - 2,05%) nello screening opportunistico e di 47/4.513 casi ovvero del 1,04% (95% IC 0,78 – 1,38%) nella pratica di routine.

Le differenze di incidenza tra i gruppi di intervento ed il controllo, rispettivamente, sono risultate statisticamente significative (sistematico vs routine: $p=0,016$; opportunistico vs routine: $p=0,013$); mentre non vi è differenza tra il gruppo dello screening sistematico e quello opportunistico: OR = 0,99 (95% IC 0,72 – 1,37, $p = 0,95$).

In termini di numeri assoluti si calcola che è necessario *screenare* 172 soggetti (IC al 95% 94 – 927) per individuare un nuovo caso di FA nello screening sistematico e 167 (IC al 95% 92 – 806) nello screening opportunistico.

Confrontando i dati d'incidenza complessiva di entrambi i gruppi di intervento (screenings) vs il gruppo di controllo (pratica di routine) è risultato che gli screenings sono in grado di individuare un numero maggiore di FA e che tale rapporto è statisticamente significativo [OR = 1.61, (95% IC 1,4 – 2,29, p = 0,0085]. Tale risultato si mantiene anche depurando i dati, in ciascun gruppo, dei casi di FA noti all'arruolamento (prevalenza al tempo 0): OR = 1,58, (95% IC 1,12 – 2,22, p = 0,0103).

In tutti i gruppi l'incidenza di nuovi casi di FA a 12 mesi è stata maggiore negli over 75 rispetto alla classe 65-74 anni; Nei gruppi di intervento i maschi hanno registrato un'incidenza maggiore rispetto alle femmine mentre una minore nel gruppo di controllo.

L'incidenza di FA, nel gruppo ad alto rischio è stata maggiore per tutte le età ed entrambi i sessi rispetto a tutti gli altri gruppi. Tale maggior incidenza è stata osservata anche per tutte le combinazioni di età e sesso.

Analisi per sottogruppi

Le analisi di sottogruppo indicano che l'efficacia degli interventi oggetto dello studio nell'individuare nuovi casi di FA è maggiore negli uomini (OR = 2,68, 95% IC 1,51 – 4,76 e OR = 2,33, 95% IC 1,29 – 4,19, rispettivamente nello screening sistematico e in quello opportunistico vs controllo) mentre nelle donne non si registrano differenze statisticamente significative (OR = 0,98, 95% IC 0,59 – 1,62 e OR = 1,2, 95% IC 0,74 – 1,93), rispettivamente nello screening sistematico e in quello opportunistico vs controllo).

Le analisi di sottogruppo che hanno considerato le classi di età "65-74 aa" e "over75 aa" non hanno mostrato differenze statisticamente significative in entrambi gli interventi vs controllo, rispettivamente.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata nelle analisi di sottogruppo, per le stesse variabili di sesso ed età, nelle comparazioni tra i due screening (sistematico vs opportunistico).

Outcome secondari:

Come outcome secondari invece sono stati considerati quelli relativi alle seguenti aree: *Accettabilità del programma di screening da parte della popolazione di interesse; Eventi avversi; Analisi della prevalenza.*

Accettabilità del programma di screening da parte della popolazione di interesse

La accettabilità dello screening come intervento è stata misurata con il tasso di adesioni allo screening, il feed-back dei partecipanti e dei sanitari coinvolti ed i costi associati all'impiego dello screening dal punto di vista dei pazienti.

Il livello di adesione (accettabilità) di uno screening è stato definito come la percentuale di soggetti che accettavano di essere sottoposti all'intero percorso di screening: esecuzione dell'ECG dopo ricevimento della lettera di invito (sistematico) o valutazione del polso e successivo ECG in caso di irregolarità del polso (opportunistico).

La frequenza con cui è stato accettato lo screening è risultata minore in quello sistematico (2212/4144, 53%: rapporto tra soggetti invitati e soggetti sottoposti a ECG) rispetto a quello opportunistico (177/244, 72,5%: rapporto tra soggetti con valutazione positiva di polso irregolare e soggetti sottoposti a ECG).

Inoltre, secondo un questionario somministrato a 1940 soggetti, il 95% di essi ha giudicato appropriate le spiegazioni ricevute circa l'esecuzione dei test dello screening e solo il 3,7 inopportune. Sempre il 95% dei soggetti ha dichiarato come importante lo screening e il 5% avrebbe desiderato poter discutere con qualcuno circa lo screening.

Infine, il costo medio per il paziente, per l'esecuzione di un ECG, è risultato di £ 3,1 (95% IC 2,97 - 3.29), dedotto da 532 questionari somministrati ai pazienti.

Eventi avversi

Nessun evento avverso specifico è stato registrato durante il periodo di osservazione. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata tra i due gruppi di intervento sia per i livelli di ansia che della qualità della vita, registrati utilizzando rispettivamente il criterio di valutazione a 6 item di Spielberger e l'EQ-5D a 5 item (all'arruolamento e alla fine dello studio). Tali dati sono derivati da 606 questionari recuperati prima degli interventi di screening (rispetto ai 750 questionari distribuiti) e dai 630 recuperati post-screening (dei 777 questionari).

Il livello di ansietà, alla fine dello studio, è comunque risultato maggiore nei soggetti positivi per FA agli screening (sistematico e opportunistico) rispetto a quelli risultati negativi (anxiety score = 38,12, 95% IC 35,89 – 40,35 versus 34,61,95% IC 32,41 - 36.81); e contemporaneamente il quality of life score nel confronto tra le predette popolazioni è risultato minore nei soggetti positivi agli screening rispetto a quelli negativi

(= 0,66, 95% IC 0,62 – 0,70 versus 0,73, 95% IC 0,68 – 0,77); tali differenze sono risultate entrambe statisticamente significative.

Analisi della prevalenza

Il tasso di prevalenza di FA a 12 mesi ha tenuto conto dei casi di FA identificati al tempo 0 e a 12 mesi. E' stato registrato un tasso di 8,4% (95% IC 7,7 – 9,2%) per il gruppo di intervento screening sistematico; di 8,4% (95% IC 7,7 – 9,3%) in quello opportunistico e di 8,9% (95% IC 8,1 – 9,7%) per il gruppo di controllo. Tali differenze non sono statisticamente significative.

In tutti i gruppi dello studio la prevalenza a 12 mesi è risultata maggiore nei maschi rispetto alle femmine; così come nei pazienti over 75 rispetto a quelli della classe 65-74 anni.

Tale prevalenza è maggiore in tutti i gruppi di età e sesso dei pazienti ad alto rischio (targeted) rispetto ai corrispondenti sottogruppi degli altri bracci dello studio. Tali relazioni si mantengono in tutti sottogruppi derivanti dalle combinazioni delle variabili di età e sesso. Infine, come atteso, la più alta prevalenza [17.4 (55/317)] è stata registrata nei pazienti maschi over 75 del gruppo ad alto rischio

Considerazioni metodologiche

Dal punto di vista del potenziale rischio di distorsione della validità dei risultati (*risk of bias*), lo studio di Hobbs non è stato esposto ad un potenziale rischio del bias di selezione (*selection bias*) in quanto la sequenza della randomizzazione è stata generata da un computer (*sequence generation*), in maniera centralizzata (*allocation concealment*) e gli investigatori non avevano così la possibilità di decidere e/o predire l' allocazione dei pazienti ad uno dei tre gruppi (*low risk of bias*).

Data la natura complessa dell'intervento, invece, sia i pazienti che lo staff sanitario coinvolto non potevano essere mascherati (*blinded*) circa la conoscenza dell'intervento somministrato e pertanto lo studio è stato sottoposto ad un potenziale rischio di bias (*high risk of bias*) di esecuzione (*performance bias*). Inoltre non è stato riportato se i valutatori dell'outcome (cardiologi che dovevano refertare l' ECG) fossero mascherati o meno rispetto al fatto di essere a conoscenza o meno della allocazione dei pazienti di cui leggevano l' ECG.

Il giudizio quindi rimane indeterminato (unclear risk of bias) rispetto al rischio di detection bias. In termini di eventuali distorsioni legate alla perdita di soggetti follow-up (attrition bias) si evidenzia un numero rilevante di soggetti esclusi dallo studio da parte dei medici di famiglia coinvolti. Nel braccio sistematico gli esclusi sono 500 (10%) (246 deceduti, 245 trasferiti e 9 con patologie terminali) mentre nel braccio opportunistico 195 (4%) tra deceduti, trasferiti e in stato terminale .

Comunque tale potenziale rischio viene giudicato basso (low risk of bias) in quanto i criteri utilizzati sono gli stessi per tutti i bracci e la maggior parte dovuti a decessi o trasferimenti. Per il calcolo delle misurazioni è stato utilizzato il metodo dell'intention-to-treat escludendo i casi noti di FA all'arruolamento.

Dal punto di vista del selective outcome reporting bias tutti gli outcome presenti nel protocollo sono stati riportati e, pertanto, si può concludere che il rischio di bias era basso (low risk of bias).

Infine, questo studio non è soggetto ad alcuni bias tipici degli screening (es. il lead-time bias) dato che l'outcome primario è dato dalla differenza dei tassi di incidenza di nuove diagnosi e non dalla sopravvivenza o da altre variabili tempo dipendenti.

Studi on-going

Lo studio Pérula-de-Torres (Titolo: Effectiveness of Early Detection of Atrial Fibrillation-FAMDAP; codice ClinicalTrials.gov: NCT01291953) è un trial che prevede la randomizzazione a cluster di centri di assistenza primaria (Spagna) dove 269 medici di medicina generale e infermieri verranno allocati nei due gruppi (rapporto 2:3 tra gruppo di intervento consistente in uno screening opportunistico vs gruppo di controllo con pratica di routine). In termini di soggetti arruolati si prevedono di entrambi i sessi ed over 65 aa. (8.580 nel gruppo di intervento vs 4.290 in quello di controllo). L' outcome primario è dato dalla differenza di incidenza di FA tra il gruppo di intervento e il controllo. Sebbene il termine per il completamento dello studio fosse previsto per la metà del 2012 non vi sono pubblicazioni in merito.

Lo studio di Rosenqvist (Titolo: Systematic ECG Screening for Atrial Fibrillation Among 75 Year Old Subjects in the Region of Stockholm and Halland, Sweden; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01593553 – STROKESTOP trial) è un trial randomizzato finanziato da enti

sanitari governativi regionali e fondazioni (attualmente in fase di reclutamento) che prevede di arruolare 25.000 soggetti di età 75-76 anni di ambo i sessi provenienti dalle regioni di Stoccolma e Halland (Svezia).

L'intervento oggetto dello studio consiste nello screening della FA con ECG intermittente per 14 giorni e in caso di riscontro positivo di FA la somministrazione di anticoagulanti mentre nel gruppo di controllo non si effettua alcun intervento specifico.

L'outcome primario consiste nel misurare la differenza di incidenza (a 5 anni) di stroke ischemico fra i due gruppi. Tra gli outcome secondari viene citata l'analisi di costo-efficacia; mentre non si menziona la differenza di incidenza di nuovi casi di FA come richiedono i criteri di inclusione del nostro adattamento. In ogni caso lo studio riveste sicuramente un'importanza per un eventuale aggiornamento successivo.

Dimensione di contesto

Diffusione dello screening sistematico della FA in Italia e descrizione modelli organizzativi

Lo screening sistematico nelle Regioni aderenti alla Rete Italiana HTA (RIHTA) e modelli organizzativi

La rilevazione presso i 12 referenti regionali della RIHTA ha evidenziato che non vi sono esperienze per lo screening sistematico della FA da analizzare dal punto di vista organizzativo.

Tabella. 1 Programmi di screening della FA nelle Regioni aderenti alla RIHTA

Regione Rihta	Esperienze di screening sist.
Basilicata	NO
Bolzano	NO
Emilia Romagna	NO
Liguria	NO
Lombardia	NO
Piemonte	*Non disponibile referente Rihta
Puglia	NO
Toscana	NO
Trento	NO
Veneto	NO
Umbria	NO
Sicilia	NO

Ai fini di una descrizione delle modelli organizzativi, informazioni rilevanti sono state tratte dai seguenti studi: Hobbs 2005, Perula de Torres et al. 2012 e Friberg L. et al. 2013. Gli 7 record selezionati per la lettura in full text sono: la Revisione sistematica di Moran et al. che ha incluso un solo studio, quello di Hobbs, 2005, quindi Holding S. et al. 2012, Lowres N. 2012, Lowres N. et al. 2013, Perula de Torres, 2012, Engdahl J. 2013, Friberg L. 2013, Deif et al. 2013. A parte Moran/Hobbs, gli studi sopra elencati sono stati esclusi in sede di revisione sistematica di efficacia e sicurezza (vedi Appendice D per i motivi di esclusione). Dal punto di vista della dimensione organizzativa/strategia di screening possono comunque presentare informazioni di interesse, soprattutto nel caso si tratti di protocolli di ricerca.

Le variabili organizzative considerate sono, oltre al luogo e al disegno dello studio: la tipologia di popolazione sottoposta a test, età e presenza o meno di sintomatologia, la tipologia di procedura e il suo comparatore, le modalità di comunicazione e contatto con i pazienti (organizzazione), la formazione del personale, il follow up (vedi tabella 2).

L'analisi ha permesso di identificare 3 diverse strategie di organizzazione che si collocano su un continuum contraddistinto da una minore/assente sistematicità e organizzazione ad una sistematicità crescente.

1. Pratica di routine (assenza di screening): l'operatore sanitario effettua una valutazione clinica del polso periferico durante una qualsiasi visita di routine con

successiva esecuzione di ECG 12 derivazioni quando si individua un polso irregolare. Non c'è un'età specifica.

2. Screening opportunistico: al paziente asintomatico, ma in una determinata fascia d'età a rischio (es. over 65 o oltre) il MMG, sensibilizzato a riguardo, fa una valutazione clinica del polso e, se irregolare un ECG 12 derivazioni.

3. Screening sistematico/di popolazione:

- ai soggetti oltre i 65 anni di età viene inviata dal livello centrale una lettera di invito a recarsi nel centro/i aderenti per effettuare uno screening della FA con ECG a 12 derivazioni. Vengono organizzati richiami, se non c'è risposta all'invito.
- ai soggetti oltre i 75 anni viene inviata a livello centrale una lettera di invito per a recarsi nel centro/i aderenti ed effettuare una visita. I pazienti cui viene individuato un ritmo sinusale viene fornito un one lead ECG recorder con un cellulare che automaticamente trasmette l'ECG al database (anziché un 24 h Holter). Nei casi dubbio si fa anche un ECG. Coloro cui viene diagnosticata la FA sono riferiti al cardiologo che procede con vari esami di approfondimento.

I modelli variano principalmente nella presenza di una specifica popolazione target e nella fascia di età, nell'utilizzo o meno di device biomedicali oltre la palpazione del polso, nella presenza o meno di follow up e formazione del personale.

Tabella 2: Studi e variabili organizzative

Studio	Disegno dello studio e obiettivo	Luogo	Popolazione	Procedura di screening	Organizzazione	Formazione del personale	Follow up
Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Svennberg E, Levin LA, et al. 2013	Protocollo di ricerca dello studio condotto in Svezia nel marzo 2012 sullo screening sistematico della FA. Outcome principale è la riduzione dell'incidenza dell'ictus a 5 anni nella popolazione considerata. Conclusione studio prevista per il 2017.	Svezia (regioni di Stoccolma e Halland)	Popolazione di 75-76 anni. Tutti i nati nel 1936 o 1937 residenti a Stoccolma (n=21060) e Halland (n=4355) randomizzati in due gruppi - intervento e controllo- in ognuna delle due regioni.	<p>Nel gruppo di intervento viene effettuata una visita con anamnesi. Se il paziente ha FA già diagnosticato e non prende OAC viene direzionato comunque alla visita cardiologica. I pazienti in ritmo sinusoidale alla prima visita e che non hanno una storia di FA vengono forniti di un device portatile per la registrazione di ECG intermittente durante due settimane.</p> <p>Verrà utilizzato un one-lead ECG registratore della ZANICOR con un telefono cellulare integrato che trasmette in automatico l'ECG ad un database. Il paziente fa una misurazione ponendo il pollice sul sensore del device, due volte al giorno e, più, in caso di palpitazioni o sintomi che suggeriscano una aritmia. Ogni ECG dura 30 secondi. Gli autori sostengono che il device è stato valutato per lo screening della FA ed ha dimostrato una sensibilità alta per l'individuazione della FA silente rispetto all'Holter convenzionale tenuto per 24H. In caso di risultati dell'ECG non conclusivi ai pazienti viene fatto un Holter per 24H e se, in questo caso non si rileva FA, il soggetto si</p>	Invito a presentarsi ad un centro di screening KTA a Stoccolma o in uno dei 6 centri coordinati dall'ospedale regionale di Halland. I non rispondenti ricevono una seconda lettera di invito. Al centro per lo screening i pazienti sono informati dello studio sia oralmente che per scritto, e viene loro chiesto di firmare il consenso informato.	A tutti i pazienti con diagnosi di FA viene offerto un follow up individualizzato con un cardiologo, secondo le LG europee. Esso include ecocardiografia e valutazione della pressione, funzioni renali, e la valutazione del beneficio individuale da un trattamento OAC. Coloro che hanno l'FA e non prendono OAC sono inviati da un cardiologo per vedere con l'ECG delle aritmie poi tempestivamente curate. Tutti sono saranno seguiti per 5 anni, dopo l'inclusione nello studio (conclusione nel 2017).	Non riportato

				considera NON avere FA.			
Perula-de-Torres LA, Martinez-Adell MA, Gonzalez-Blanco V, Baena-Diez JM, Martin-Rioboo E, et al. 2012	Protocollo di ricerca dell' <i>open, cluster multicenter two arms individual randomisation controlled trial</i> , della durata di 12 mesi. L'obiettivo è stabilire quale percentuale in più di pazienti con FA è possibile identificare tramite palpazione del polso, rispetto alla routine normale (esami su paziente sintomatico). Lo studio dovrebbe poi indicare la quantità di pazienti asintomatici, e i sintomi etc. mostrati dai pazienti con FA. Infine si intende identificare le diverse tipologie di AF attraverso una classificazione fatta da un panel di esperti.	Spagna (Barcellona, Cordoba e Bdaioz)	Popolazione over 65	Nel gruppo di intervento (108 operatori sanitari) si effettuerà uno screening opportunistico (misurazione del polso, se positivo ECG) su tutti i pazienti over 65. Il professionista sanitario adotterà dunque un atteggiamento attivo nella ricerca di potenziali casi di FA. Nel gruppo di controllo (161 operatori sanitari) si procederà con la normale pratica di routine (misurazione del polso, se positivo ECG), cioè stessa procedura, ma sui pazienti che lamentano o vengono diagnosticati con sintomi associati a FA o conseguenze di salute legate alla FA (es. Tia (attacchi ischemici transitori), insufficienza cardiaca etc.).	E' stato messo a punto un piano di comunicazione e reclutamento degli operatori sanitari (medici e infermieri). Lo studio è stato pubblicizzato ed è stata fatta una presentazione dello studio in diversi centri sanitari a Barcellona, Cordoba e Badajoz. Si è così ottenuta l'assenso a partecipare di 269 professionisti sanitari tra medici generici (162) e infermieri (107).	E' prevista una prima presentazione del protocollo di studio per dare ai partecipanti una idea della ricerca. Si è previsto poi per tutti i partecipanti un corso di formazione on line su come trattare i pazienti con FA. Verrà selezionato un medico che poi disseminerà le conoscenze e capacità necessarie ai suoi partner	Non riportato
Hobbs FD, Fitzmauric e DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. , 2005	Trial multicentrico controllato randomizzato a cluster. Il trial ha coinvolto 50 centri di assistenza primaria in UK durante un periodo di 12 mesi. Un trial sussidiario è stato incluso nel braccio-intervento confrontando due diverse strategie di screening. Il periodo di tempo complessivo dello studio va dall'ottobre 2001 al febbraio 2003. E' stato fatto un campione casuale di 10.000 pazienti allocati nei due bracci. Un campione random di 5.000 soggetti è stato selezionato per la	UK	Popolazione over 65	Le modalità organizzative confrontate sono la "Pratica di routine" (la normale scoperta di nuovi casi sulla base della tradizionale routine ambulatoriale) VERSUS a) Screening sistematico con successivo invito a fare un ECG a 12 led; b) Screening opportunistico, con palpazione polso da parte del MMG quando il paziente si presenta in studio per qualsiasi ragione ed ECG a 12 led se polso irregolare.	Il trial ha coinvolto 50 centri di assistenza primaria in UK durante un periodo di 12 mesi. Il contatto con i pazienti nei sotto bracci di intervento è stato il seguente: -per lo screening sistematico: a tutti i pazienti è stata inviata una lettera di invito a fare lo screening e un opuscolo informativo. A coloro che non hanno risposto è stata spedita una ulteriore lettera. -per lo screening	Nei bracci intervento (screening sistematico e opportunistico) lo staff nei centri di assistenza primaria è stato formato sulla importanza della individuazione della FA, sulle opzioni di trattamento disponibili ed è stato incoraggiato a considerare lo screening opportunistico dei propri pazienti. Le infermiere sono state formate per l'esecuzione dell'ECG.	Gli esami clinici dei pazienti individuati sono stati condotti da infermieri. Questi hanno condotto una anamnesi, controllato la percentuale di polso radiale e se esso fosse o meno irregolare. E hanno registrato un ECG a 12 led. Al paziente veniva quindi chiesto di completare un

	popolazione-controllo				<p>opportunistico: i pazienti del campione in questo sotto braccio erano segnalati nel computer del medico di base per ricordare allo staff di sentire/registrare loro il polso, alla vista di routine in studio. Tutti i pazienti che si presentano nello studio del medico di medicina generale per qualsiasi motivo, ed hanno più di 65 anni, vengono sottoposti a palpazione del polso. Se irregolari viene loro dato un opuscolo informativo e direzionati per un esame clinico/ECG.</p>		<p>questionario sulla accettabilità della procedura. Tutti gli ECG sono stati spediti a due cardiologi per la refertazione. Se in disaccordo un terzo cardiologo prendeva la decisione finale. I pazienti sono stati informati dei risultati entro 2 settimane.</p>
--	-----------------------	--	--	--	---	--	---

Discussione

Dimensione della efficacia

In questo adattamento della revisione Cochrane di Moran è stato effettuato un aggiornamento della strategia di ricerca che evidenzia che non vi sono nuovi studi pubblicati sulla efficacia dello screening sistematico o di quello opportunistico rispetto alla pratica clinica standard.

La ricerca ha confermato la presenza di due studi che sono ancora in fase di conduzione (*on-going trials*). Verificato che la revisione di Moran risulta poco chiara con dati non sempre verificabili rispetto allo studio Hobbs si è deciso di effettuare ex-novo sia l'estrazione dei dati che la valutazione metodologica non tenendo conto di quanto riportato nei risultati e nelle conclusioni di Moran.

Comunque, i dati di efficacia, sicurezza relativi all'intervento in questione rimangono quelli dello studio di Hobbs. Lo studio di Hobbs è uno studio, randomizzato a cluster, multicentrico, finanziato dal Servizio Sanitario Inglese che ha arruolato un campione di 50 practices che riflettono l'intero spettro socio-economico e demografico presente in Gran Bretagna. Inoltre tale campione (15.000 soggetti) risulta adeguato alle finalità dello studio in termini di potenza. Sulla base dei dati di questo studio si può concludere che rispetto alla pratica clinica di routine (routine care) entrambi gli approcci che lo studio ha esaminato (screening sistematico ed opportunistico) risultano, in maniera statisticamente significativa, più efficaci nell'individuare nuovi casi di FA nei pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni.

Ciò rappresenta un limite in quanto non abbiamo così informazioni sulla classe di età 40-64 anni.

Tuttavia, i due interventi di screening (quello sistematico e quello opportunistico) se confrontati tra di loro risultano sovrapponibili, anche se il numero di casi individuati dallo screening sistematico risulta di poco superiore rispetto a quello opportunistico. In particolare bisogna scremare 170 soggetti over 65 per diagnosticare un nuovo caso di FA sia nel gruppo sistematico che opportunistico.

Circa il livello di accettabilità, elemento determinante nel successo o meno di uno screening, si è registrato il fatto che essa è maggiore nel gruppo di screening opportunistico rispetto a quello sistematico (73% vs 53%).

Le analisi di sottogruppo indicano che entrambi gli screening sono più efficaci negli uomini mentre tale differenza non si ha nelle donne; ciò può essere spiegato dalla differente prevalenza di FA tra uomini e donne, e a differenze nel grado di partecipazione allo studio. Tali risultati possono chiaramente avere notevoli implicazioni nella pianificazione di un programma di screening.

Infine, la valutazione del *risk of bias*, ovvero del grado di affidabilità dei risultati, in particolare relativo all'outcome primario, denota che la costruzione e conduzione dello studio è stata improntata a ridurre per quanto possibile tali potenziali distorsioni.

Dimensione di contesto

Diffusione dello screening sistematico della FA in Italia e descrizione modelli organizzativi

L'indagine tra i referenti della 12 Regioni aderenti alla rete Italiana di HTA non ha evidenziato esperienze di screening di popolazione della FA. La pubblicazione di alcuni protocolli di ricerca e studi mostra che in alcuni Paesi Europei si stanno sperimentando, in fase di studio, alcuni modelli di screening della FA su popolazione a rischio (età).

Implicazioni per la pratica

Entrambi gli approcci (screening sistematico ed opportunistico) che lo studio di Hobbs ha esaminato risultano più efficaci, con significatività statistica, nell'individuare nuovi casi di FA nei pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni rispetto alla pratica di routine mentre non mostrano differenze se confrontati fra loro. Sebbene gli autori abbiano cercato di limitare al massimo le potenziali distorsioni (bias) è stato impossibile, data la natura dell'intervento, eliminare il cosiddetto performance bias.

Fra gli altri outcome di interesse si rileva l'assenza di eventi avversi e il grado di accettabilità dello screening opportunistico rispetto a quello sistematico (53% vs 72,5 %)

La pubblicazione dei risultati dei due studi sperimentali in corso (on-going) è necessaria al fine di formulare una raccomandazione in merito all'utilizzo di tali screening e quindi valutare l'opportunità della loro introduzione sul territorio italiano.

Opportunistico o sistematico?

Implicazioni per la ricerca

La diagnosi di FA è importante allo scopo di istituire quei trattamenti che sono in grado di prevenire esiti clinicamente importanti che possono essere fatali come l'ictus e lo scompenso cardiaco. Lo studio di Rosenqvist (STROKESTOP ongoing trial) esplora outcome di interesse (incidenza di stroke) che vanno in questa direzione, sebbene arruoli solo soggetti di età 75-76 anni.

Si ipotizza la necessità di studi, multicentrici, con popolazioni più ampie in modo da aumentare il grado di generalizzabilità dei risultati conseguiti.

Bibliografia

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, et al. (2011) 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 57: e101-198.
2. Ott A, Breteler MMB, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, et al. (1997) Atrial Fibrillation and Dementia in a Population-Based Study: The Rotterdam Study. *Stroke* 28: 316-321.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, et al. (1998) Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 98: 946-952.
4. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ (2002) A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 113: 359-364.
5. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1983) Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 106: 389-396.
6. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA (2007) Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006186.
7. Moran PS, Flattery MJ, Teljeur C, Ryan M, Smith SM (2013) Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD009586.
8. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, et al. (2005) A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 9: iii-iv, ix-x, 1-74.
9. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG (1995) Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 155: 469-473.
10. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, et al. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm

Association and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology* 48: e149-e246.

11. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22: 983-988.
12. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, et al. (1994) PREVALENCE OF ATRIAL-FIBRILLATION IN ELDERLY SUBJECTS (THE CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY). *American Journal of Cardiology* 74: 236-241.
13. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, et al. (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal* 27: 949-953.
14. Bilato C, Corti MC, Baggio G, Rampazzo D, Cutolo A, et al. (2009) Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol* 104: 1092-1097.
15. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, Brignoli O, D'Ambrosio G, et al. (2013) Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol* 111: 705-711.
16. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ (2001) Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 86: 516-521.
17. ATRIALE EDF Dati dalla letteratura scientifica e dalle fonti informative disponibili. Estratto da IES,. *Bollettino informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto* - n4, dicembre 2009 pp3-6.
18. Savelieva I, Camm AJ (2000) Clinical relevance of silent atrial fibrillation: Prevalence, prognosis, quality of life, and management. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 4: 369-382.
19. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, et al. (2001) Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285: 2370-2375.
20. Holding S, Russell C, Tyndall K (2013) Opportunistic screening for atrial fibrillation. *Nurs Times* 109: 12-15.
21. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB (2012) Community screening programs to identify unknown atrial fibrillation: A systematic review. *Eur Heart J* 33: 61.
22. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB (2013) Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 110: 213-222.
23. Perula-de-Torres LA, Martinez-Adell MA, Gonzalez-Blanco V, Baena-Diez JM, Martin-Rioboo E, et al. (2012) Opportunistic detection of atrial fibrillation in subjects aged 65 years or older in primary care: a randomised clinical trial of efficacy. DOFA-AP study protocol. *BMC Fam Pract* 13: 106.

24. Engdahl J, Svennberg E, Frykman-Kull V, Friberg L, Levin L-A, et al. (2013) Population screening of 75-year-old men and women for silent atrial fibrillation-preliminary results from the strokestop trial. *Scand Cardiovasc J* 47: 3.
25. Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Svennberg E, Levin LA, et al. (2013) Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace* 15: 135-140.
26. Deif B, Lowres N, Freedman SB (2013) Screening for atrial fibrillation above age 65 detects an asymptomatic subset at high risk of stroke. *Int J Cardiol* 164: 371-372.

Appendice A

MEDLINE (ricerca effettuata in data 20 Ottobre 2013)

Limiti utilizzati

- Specie:Humans;
- Disegno di studio: Clinical Trial; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; Technical Report;
- Campi: Title/Abstract (per i termini in ricerca libera);
- Periodo temporale: 1 Marzo 2012- 20 Ottobre 2013.

1. Mass screening (MESH term)
2. "Mass Screening"
3. 1 OR 2
4. Atrial Fibrillation (MESH term)
5. "Atrial Fibrillation"
6. atrial fibrillation*
7. auricular fibrillation*
8. atrium fibrillation*
9. af
10. a-fib
11. atrial flutter*
12. auricular flutter*
13. 4-12\OR
14. 3 AND 13
15. screen*
16. identif*
17. test*
18. assess*
19. electrocardiography
20. electrocardiogram*
21. electrocardiograph*
22. ecg
23. ekg
24. holter
25. event monitor*
26. 15-25\OR
27. systematic
28. population
29. 27 OR 28
30. 14 AND 26 AND 29
31. "pulse test"
32. "pulse tests"
33. 31 OR 32
34. 30 AND 32

Appendice B

COCHRANE LIBRARY (all databases) (ricerca effettuata in data 20 Ottobre 2013)

Limiti utilizzati

- Campi: Title/Abstract (per i termini in ricerca libera);
- Periodo temporale: 1 Giugno 2012- 20 Ottobre 2013.

1. Mass screening (MESH term)
2. "Mass Screening":ti,ab,kw
3. 1 OR 2
4. Atrial Fibrillation (MESH term)
5. "atrial fibrillation" ti,ab,kw
6. atrial fibrillation*ti,ab,kw
7. auricular fibrillation*ti,ab,kw
8. atrium fibrillation*ti,ab,kw
9. af ti,ab,kw
- 10.a-fib ti,ab,kw
- 11.atrial flutter* ti,ab,kw
- 12.atrial flutter* ti,ab,kw
- 13.auricular flutter*ti,ab,kw
- 14.4-13\OR
- 15.(3 AND 14)
- 16.screen* ti,ab,kw
- 17.test* ti,ab,kw
- 18.assess* ti,ab,kw.
- 19.detect* ti,ab,kw
- 20.16-19\OR
- 21.systematic ti,ab,kw
- 22.opportunistic ti,ab,kw
- 23.population ti,ab,kw
- 24.21-23\OR
- 25.14 AND (20 adj2 24)
- 26.pulse
- 27.test*
- 28.26 OR 27
- 29.15 AND 25 AND 28

Appendice C

EMBASE

(ricerca effettuata in data 20 Ottobre 2013)

Limiti utilizzati

- Specie:Humans;
- Periodo temporale: 20 Marzo 2012- 20 Ottobre 2013.

1. Mass screening/exp (EMTREE term)
2. "Mass Screening"exp
- 3 1 or 2
4. heart atrium fibrillation (EMTREE term)
5. "Atrial Fibrillation"
6. atrial fibrillation
7. auricular fibrillation*
8. atrium fibrillation*
9. af
10. a-fib
11. atrial flutter
12. auricular flutter
13. 4-12/or
- 14 3 and 13
15. screen*.
16. identif*
17. test*
18. assess*
19. electrocardiography
20. electrocardiogram*
21. electrocardiograph*
22. ecg
23. ekg.
24. holter
25. event monitor*
- 26.15-25/or
27. systematic
28. population
29. 27 or 28
30. 14 AND 26 AND 29
31. "pulse test"
32. "pulse tests"
33. 31 or 32
34. 30 and 33

Appendice D

Studi esclusi con motivazione

Studio	Motivo dell' esclusione
Holding S, Russell C, Tyndall K (2013) Opportunistic screening for atrial fibrillation. Nurs Times 109: 12-15.	Revisione narrativa
Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB (2012) Community screening programs to identify unknown atrial fibrillation: A systematic review. Eur Heart J 33: 61.	Abstract di una revisione sistematica
Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB (2013) Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. Thromb Haemost 110: 213-222.	Revisione narrativa
Perula-de-Torres LA, Martinez-Adell MA, Gonzalez-Blanco V, Baena-Diez JM, Martin-Rioboo E, et al. (2012) Opportunistic detection of atrial fibrillation in subjects aged 65 years or older in primary care: a randomised clinical trial of efficacy. DOFA-AP study protocol. BMC Fam Pract 13: 106.	Protocollo
Engdahl J, Svennberg E, Frykman-Kull V, Friberg L, Levin L-A, et al. (2013) Population screening of 75-year-old men and women for silent atrial fibrillation-preliminary results from the strokestop trial. Scand Cardiovasc J 47: 3.	Protocollo
Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Svennberg E, Levin LA, et al. (2013) Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). Europace 15: 135-140	Protocollo
Deif B, Lowres N, Freedman SB (2013) Screening for atrial fibrillation above age 65 detects an asymptomatic subset at high risk of stroke. Int J Cardiol 164: 371-372.	Studio non comparativo

APPENDICE E



Agenas sta lavorando al “Report HTA di adattamento” del documento Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation di Moran PS, Flattery MJ, Teljeur C, Ryan M, Smith SM. (The Cochrane database of systematic reviews. 2013;4: CD009586. PubMed PMID: 23633374).

Obiettivi del report di adattamento sono, in sintesi:

- 1) l’aggiornamento della revisione sistematica di efficacia;
- 2) il reperimento e l’analisi della letteratura di tipo economico;
- 3) il reperimento di informazioni e dati sulla diffusione di programmi di screening sistematici della fibrillazione atriale nelle Regioni Italiane;

Per l’obiettivo 3 abbiamo elaborato un breve questionario che alleghiamo, vi saremmo grati se poteste compilarlo e rinviarcelo via email entro il 15 febbraio 2014 ai seguenti indirizzi (loscalzo@agenas.it cavallo@agenas.it).

Indagine conoscitiva - Screening Fibrillazione Atriale

Regione

Nome ed email del
Referente Regionale
compilatore

Telefono

1) Esistono nella sua Regione esperienze e programmi di screening sistematico della Fibrillazione Atriale?

Per “screening sistematico” si intende un programma di screening finanziato dal SSN/SSR, di livello regionale e/o locale, nel quale sia previsto e garantito al paziente che si sottopone ad un test di screening un percorso di presa in carico con ulteriori approfondimenti diagnostici e adeguati trattamenti terapeutici all’interno di protocolli definiti capaci di migliorare in maniera significativa lo stato di salute della popolazione a carico del SSN/SSR.

SI (compilare la domanda 2)

NO

2) Descrizione del programma di screening

Descrivere sinteticamente il modello/programma di screening implementato (popolazione target, tecnologie e modalità diagnostiche utilizzata, modalità e tempi di esecuzione, realtà territoriali coinvolte etc.). Se disponibile allegare documentazione e/o contatti..

