

rivm

Rapport 260264001/2009

P.M. Engelfriet | P.F. van Gils | H.A. Smit

Preparticipatiescreening om plotse dood te voorkomen: Italian design voor Nederlandse sporters?

RIVM-rapport 260264001/2009

Preparticipatiescreening om plotse hartdood te voorkomen: ‘Italian design’ voor Nederlandse sporters?

P.M. Engelfriet
P.F. van Gils
H.A. Smit

Contact:
Peter Engelfriet
Centrum voor Preventie- en Zorgonderzoek
peter.engelfriet@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Vereniging voor Sportgeneeskunde, in het kader van Projectnr. E-260264-01

© RIVM 2009

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Rapport in het kort

Preparticipatiescreening om plotse hartdood te voorkomen: ‘Italian design’ voor Nederlandse sporters?

Onderzoek naar de kosteneffectiviteit van een verplichte keuring naar hartafwijkingen bij sporters is niet realiseerbaar. Vanwege de kleine schaal waarop de aandoeningen voorkomen, moet een grote groep mensen worden onderzocht. Dit is praktisch moeilijk te verwezenlijken en kost veel geld. Een plotse hartdood bij jonge mensen (jonger dan 35 jaar) tijdens het sporten is meestal het gevolg van een aangeboren of erfelijke hartafwijking. Daarom gaan in Nederland stemmen op om, zoals in Italië, sporters die bij sportverenigingen zijn aangesloten verplicht te keuren op hartafwijkingen. Dergelijk onderzoek omvat een elektrocardiogram (ecg), een korte vragenlijst en een lichamelijk onderzoek.

Dit blijkt uit een uitgebreide literatuurstudie van het RIVM in opdracht van de Vereniging voor Sportgeneeskunde. Een plotse hartdood bij jongeren is vrij zeldzaam. In Nederland komt het naar verwachting niet meer dan honderd keer per jaar tegenover een groot aantal sporters. De emotionele impact is evenwel groot.

Een vrijwillige keuring met een ecg van sporters kan er zeker aan bijdragen dat erfelijke en aangeboren hartafwijkingen worden opgespoord die op jonge leeftijd tot een plotse hartdood leiden. Een ecg spoort echter niet alle hartafwijkingen op die aan een plotse hartdood ten grondslag liggen, zo blijkt uit de literatuurstudie. Ook zullen er veel ‘foutpositieven’ worden gevonden, waardoor veel mensen onnodig ongerust raken.

Om meer zicht op de oorzaken van plotse hartdoden te krijgen, wordt aangeraden de bestaande maatregelen voort te zetten en uit te bouwen. Een voorbeeld is de registratie van plotse hartdoden bij sporters. Daarnaast is het raadzaam ecg-afwijkingen die bij de meeste intensieve sportbeoefenaars zijn te zien, nader te onderzoeken.

Trefwoorden:

sport, ecg, plotse hartdood, preparticipatiescreening, sportkeuring

Abstract

Preparticipation screening in order to prevent sudden cardiac death: 'Italian design' for Dutch athletes?

Performing a properly designed study into the cost-effectiveness of a compulsory medical examination for competitive athletes to detect hidden cardiac disease is infeasible. Due to the rarity of the underlying disorders an unrealistically large number of individuals would need to be included. This would be difficult to realise and would be very expensive. Sudden cardiac death in young people (aged 35 years or under) during physical activity is usually caused by congenital or hereditary heart disease. For that reason, experts in the Netherlands have recommended to follow the example of Italy and introduce a mandatory preparticipation cardiac screening for all competitive athletes. Such a screening comprises an electrocardiogram (ECG), a short questionnaire and a physical examination.

Such is the outcome of an extensive study of the literature carried out by the RIVM at the request of the Society for Sportsmedicine. Sudden cardiac death in young people is quite rare. In the Netherlands it probably occurs with a frequency of at most one hundred cases each year, compared to a large number of athletes. However, the emotional impact is great.

A voluntary screening of athletes including an ECG can certainly contribute to the detection of hereditary or congenital diseases of the heart that may cause sudden cardiac death at a young age. However, an ECG will not identify all relevant heart disorders, as appears from the study. Moreover, many false positives will be found, causing unnecessary distress.

In order to gain more insight into the causes of sudden cardiac death, it is recommended to continue and further elaborate the initiatives that have already been started. An example is a registry of sudden death in athletes. In addition it is advisable to further investigate ECG abnormalities among those engaged in intensive physical activity.

Key words: sports, ecg, sudden cardiac death, preparticipation screening, medical examination, athlete

Inhoud

Samenvatting	9
1 Inleiding	13
2 Wijze van aanpak	15
3 Bevindingen	17
3.1 De omvang van het probleem	17
3.1.1 Oorzaken van acute hartdood bij jongeren	17
3.1.2 De epidemiologie van plotse hartdood	18
3.1.3 Relatieve bijdragen van de verschillende oorzaken	20
3.1.4 Aantallen sporters	21
3.2 De testkarakteristieken van het Lausanne-protocol	21
3.3 Effectiviteit, kosten en inspanningen	24
3.4 Huidige situatie	27
3.5 Overige voor- en nadelen, randvoorwaarden voor een pilot	28
3.5.1 Volksgezondheid en maatschappelijk belang	28
3.5.2 Ethische overwegingen	29
3.5.3 Wetenschappelijk belang	29
4 Slotoverwegingen en conclusies	31
4.1 Slotoverwegingen	31
4.2 Conclusies ten aanzien van de centrale vraagstelling	33
5 Aanbevelingen	35
Literatuur	37
Bijlage 1: Onderliggende aandoeningen	45
Bijlage 2: Epidemiologie	50
Bijlage 3: De waarde van het eeg bij de screening	54
Bijlage 4: Ervaringen met preparticipatiescreening	57
Bijlage 5: Kosteneffectiviteit	60

Samenvatting

Plotse dood tijdens het sporten is op jonge leeftijd (35 jaar of jonger) meestal het gevolg van een aangeboren of erfelijke hartafwijking. Een deel van zulke onderliggende afwijkingen is op te sporen met behulp van gericht medisch onderzoek waarvan een electrocardiogram (ecg) deel uitmaakt. Na opsporing kunnen preventieve maatregelen genomen worden die in veel gevallen de fatale gebeurtenis kunnen voorkomen. Interventies kunnen, afhankelijk van de afwijking, bestaan uit leefstijladviezen, medicatie, implantatie van een ICD (wat topsportbeoefening niet in de weg hoeft te staan) of een operatie. Vanwege de zo behaalde levenswinst zijn er uitgesproken voorstanders van de invoering van een verplichte keuring van sporters. Een belangrijk voorbeeld hierbij is Italië, waar al meer dan twintig jaar een wettelijk verplichte tweejaarlijkse 'preparticipatiescreening' (met ecg) bestaat voor alle sporters die in competitieverband sport beoefenen. Vooral op grond van de Italiaanse ervaringen heeft (een werkgroep van) de European Society of Cardiology in 2005 in een consensus document brede invoering aanbevolen van preparticipatiescreening van wedstrijdssporters: een sportkeuring volgens het zogenoemde 'Lausanne-protocol', bestaande uit een korte vragenlijst, een gericht lichamelijk onderzoek en een ecg. In Nederland heeft de Werkgroep cardiovasculaire screening en sport implementatie van de keuring voorgesteld, maar de Gezondheidsraad wees in 2006 op het bestaan van een gebrek aan bewijs voor de effectiviteit ervan.

In dit rapport wordt de wenselijkheid van een keuring volgens het Lausanne-protocol nader belicht. Centraal staat de vraag of het zinvol is om een oriënterend 'pilot' onderzoek op te zetten naar de (kosten)effectiviteit van deze vorm van screening, waarbij ook nader wordt gespecificeerd welke informatie nodig is om tot een gefundeerd oordeel te komen. Daarnaast worden overige voor- en nadelen besproken, en worden aanbevelingen gedaan die het rendement van een screening zouden kunnen verhogen.

Een eerste vraag die beantwoord moet worden, is die naar de omvang van het probleem. Onderzoek naar hoe vaak plotse hartdood bij sporters voorkomt, wordt belemmerd doordat het opsporen van alle gevallen die zich voordoen, en het nauwkeurig vaststellen van de doodsoorzaak, in de praktijk moeilijk zijn. Studies naar de incidentie zijn vrijwel allemaal afkomstig uit Italië of de VS, met een enkele studie uit Japan en een Nederlandse studie uit de jaren 80. De schattingen in die studies lopen uiteen van 0,3 tot 29 per 100.000 sporters per jaar. Voorzichtig mag worden aangenomen dat de incidentie ligt binnen een bandbreedte van 1-10 per 100.000. Verder is er een aanzienlijk verschil per geslacht, met een man-vrouwverhouding van ongeveer 9:1.

Wat de mogelijke 'opbrengsten' van de screening zijn wordt, naast de incidentie, bepaald door de prevalenties van de onderliggende aandoeningen die voor plotse hartdood verantwoordelijk kunnen zijn, en door de testkenmerken van het Lausanne-protocol. Zowel de prevalentie als de testkarakteristieken zijn verschillend voor elk van de mogelijke aandoeningen. Bij de huidige stand van kennis bestaat hier onvoldoende inzicht in. Naar schatting is zo een 60 tot 70 % van de bekende structurele (cardiomyopathieën) en elektrische hartziekten met een ecg op te sporen. De overige oorzaken van plotse hartdood, zoals anatomische afwijkingen, zijn over het algemeen niet met een standaard ecg vast te stellen. Overigens kan sportbeoefening zelf ook ecg-afwijkingen veroorzaken die grotendeels waarschijnlijk onschuldig zijn, maar die soms moeilijk van echte pathologie onderscheiden kunnen worden.

Tegenover de opgespoorde gevallen staan de onterecht als positief geteste individuen: de foutpositieven. Deze foutpositieven worden na nader en uitgebreider cardiologisch onderzoek alsnog 'normaal' bevonden. De cumulatieve ervaringen in Italië laten een foutpositief percentage zien van 7 %. Bij de ervaringen die tot nog toe in Nederland zijn opgedaan varieert het percentage foutpositieven van tegen de 9 % tot iets meer dan 2 %. De expertise van de beoordelaars is een belangrijke factor die de sensitiviteit en specificiteit van het ecg bepaalt. Daarbij geldt dat voortschrijdend inzicht in het beoordelen van ecg's leidt tot telkens verbeterde beoordelingscriteria.

De testkarakteristieken van het Lausanne-protocol beïnvloeden zowel de effecten als de kosten van de screening, en daarmee de kosteneffectiviteit: de kosten die gemaakt moeten worden om de door screening te behalen gezondheidswinst te realiseren. Afhankelijk van de aannames die gemaakt worden komen de schattingen zoals vermeld in de literatuur tot zeer uiteenlopende resultaten kosteneffectiviteitsratio's, variërend van rond de € 10.000 tot ruim € 200.000 per gewonnen levensjaar.

Twee factoren bepalen de kosten die gemaakt worden om onderliggende afwijkingen te vinden: de aantallen sporters en het percentage foutpositieven. De doelgroep van de preparticipatiescreening bestaat uit 12- tot 35-jarige sporters die aangesloten zijn bij een van de Nederlandse sportbonden. Naar schatting op basis van gegevens ter beschikking gesteld door het Sociaal Cultureel Planbureau gaat het om ruim twee miljoen 12- tot 35-jarige sporters. Volgens het Lausanne-protocol zouden die eens in de twee jaar gekeurd moeten worden. Het percentage foutpositieven bepaalt bij hoeveel gescreenden aanvullend cardiologisch onderzoek gedaan moet worden. Uitgaande van een grove berekening zouden zo de kosten van screening, rekening houdend met nader onderzoek van foutpositieven, uitkomen op tussen € 60 en 120 miljoen per jaar.

Ook de te behalen gezondheidswinst wordt door twee factoren bepaald: hoeveel gevallen worden voorkomen en tot hoeveel levensverlenging leidt dat.

Beoordelen hoeveel gevallen plotse hartdood worden voorkomen, komt neer op het schatten van de reductie in de incidentie van plotse hartdood door screening. Er zijn slechts enkele studies die enig zicht bieden op de effectiviteit van screening. De sterkste argumenten die pleiten voor de effectiviteit van de screening zijn gebaseerd op analyses van de Italiaanse data. Op grond van 'indirect bewijs' – een vergelijking van de incidentie van plotse hartdood onder sporters en niet-sporters in de Veneto-regio over de drie jaren voorafgaand aan de introductie van de screening (1979-1981) en de meest recente periode (2003-2004) – is uit de Italiaanse data geconcludeerd dat een incidentiereductie was bereikt van 89 %.

Uitgaande van twee miljoen sporters tussen 12 en 35 jaar, is bij een incidentie van plotse hartdood van 5:100.000 het verwachte aantal plotse hartdoden in deze groep honderd per jaar. Volgens het meest optimistische scenario (de preventie van negen van de tien gevallen volgens de Italiaanse data) zouden dus per jaar negentig doden worden voorkomen. Om dit getal om te rekenen naar winst in levensjaren moet bekend zijn wat de levensverlenging is die door opsporing wordt bereikt. Het aantal gewonnen jaren hangt zo af van de onderliggende afwijkingen, de preventieve mogelijkheden die voor elk van de afwijkingen beschikbaar zijn, en de effectiviteit daarvan. Omdat harde gegevens daarover ontbreken is zo een schatting slechts mogelijk op basis van aannames. Zo ging een Amerikaanse studie ervan uit dat de winst bij 10 % van de voorkomende gevallen gemiddeld twintig jaar zou zijn en bij 90 % veertig jaar, wat niet onredelijk lijkt. Een grove berekening die wij uitvoerden op grond van dergelijke aannames liet zien dat de kosteneffectiviteitsratio van de screening ergens zou kunnen liggen tussen rond de € 9.000 en € 1,4 miljoen per gewonnen levensjaar.

Voor een betrouwbare berekening van de kosteneffectiviteit ontbreken echter in feite op dit moment te veel essentiële gegevens. Om werkelijk de effectiviteit van screening aan te tonen zou een gerandomiseerde studie uitgevoerd moeten worden, waarbij de incidentie van plotse dood in de studiegroep wordt vergeleken met die in een controlegroep. Gezien de lage incidentie van plotse hartdood zijn echter onrealistisch grote aantallen deelnemers nodig tegen navenante kosten en logistieke hordes.

De voornaamste conclusie van dit rapport is dan ook dat het niet zinvol lijkt om een pilot-onderzoek uit te voeren dat tot doel heeft de kosteneffectiviteit van screening aan te tonen.

Dat neemt niet weg dat op vrijwillige basis aangeboden screening van sporters met een ecg een belangrijke bijdrage kan leveren aan het opsporen van erfelijke en aangeboren hartafwijkingen die kunnen leiden tot plotse dood op jonge leeftijd. Daarnaast zijn er additionele voordelen. Zo draagt de screening bij aan het opsporen van families waarin de erfelijke aandoeningen worden overgedragen (en vult zo de cascadescreening aan). Daarmee is ook het wetenschappelijk onderzoek naar de verdere ontrafeling van de oorzaken van fatale hartziekten gebaat. Ook is het belangrijk dat door screening meer inzicht wordt gekregen in de prevalenties van de onderliggende hartafwijkingen. Tevens is er behoefte aan een grotere kennis over de aard en betekenis van ecg-afwijkingen bij sporters. Een belangrijk argument tegen screening, afgezien van de twijfelachtige kosteneffectiviteit, is het onnodig ongerust maken van foutpositieven, terwijl voor een deel van degenen bij wie wel een verborgen ziekte wordt gevonden de behaalde winst in levensjaren mogelijk niet opweegt tegen de last die ontdekking met zich meebrengt.

Het rapport beveelt aan om initiatieven op het gebied van screening die nu lopen voort te zetten en te verbeteren. Dat geldt in het bijzonder voor een registratiesysteem van plotse hartdood en keuringsprogramma's die al worden uitgevoerd. Om optimaal te profiteren van de registratie is een zo compleet mogelijke opsporing en onderzoek van plotse hartdood nodig. Dit vergt bewustmaking van huisartsen, voorlichting onder de algemene bevolking en een methode van systematische melding. Verder dienen praktische en financiële belemmeringen voor het verrichten van pathologisch-anatomisch onderzoek te worden weggelaten. Om wetenschappelijk voordeel te hebben van de huidige keuringsprogramma's moet voorzien worden in een goed systeem van dataverzameling en centrale dataverwerking. Voorwaardes hierbij zijn de beschikbaarheid van voldoende digitale ecg-apparatuur en voldoende artsen die specifiek getraind zijn in valide uitvoering van het Lausanne-protocol. Vanuit ethisch oogpunt dient een protocol te worden opgesteld waarin wordt vastgelegd welke weg wordt gevolgd als bij iemand, na nader cardiologisch onderzoek, een afwijking wordt gevonden.

1 Inleiding

Plotse dood van een jonge sporter op het sportveld vormt een schrille dissonant bij de basale boodschap dat sport gezond is. Bij mensen van boven de veertig is meestal een hartinfarct ten gevolge van atherosclerose de oorzaak van plotse dood tijdens het sporten. Plotseling overleden jongeren, echter, zijn meestal het slachtoffer van een aangeboren of erfelijke hartafwijking. Het onbegrip en het verdriet van de nabestaanden mengt zich vaak met het gevoel dat het voorkomen had kunnen worden. Omdat er inderdaad vaak sprake is van een onderliggende afwijking van het hart die opgespoord had kunnen worden met behulp van gericht medisch onderzoek, zijn er sterke voorstanders van de invoering van een verplichte keuring van sporters.

In Italië is het sinds 1983 bij wet vastgesteld dat alle sporters die in competitieverband sport beoefenen zich eens in de twee jaar laten keuren, waarbij ook een electrocardiogram onderdeel uitmaakt van de 'preparticipatiescreening'. Ook in Amerika is er een verplichte keuring voor middelbare scholieren en college-studenten die aan georganiseerde sportactiviteiten deelnemen, maar daar maakt, in tegenstelling tot Italië, een ecg geen onderdeel van uit. Internationale sportorganisaties, zoals het IOC en de FIFA, hebben regelmatige keuring met inbegrip van een ecg van de groep topsporters die onder hun auspiciën vallen, verplicht gesteld.

Vooraf op grond van de 'Italiaanse ervaringen' heeft (een werkgroep van) de Europese Vereniging voor Cardiologie (ESC) in 2005 in een consensusdocument invoering aanbevolen van preparticipatiescreening van wedstrijdporters. Deze sportkeuring zou moeten plaatsvinden volgens het zogenoemde Lausanne-protocol¹: een gestandaardiseerd onderzoek, jaarlijks of eens in de twee jaar uitgevoerd, waaronder een vragenlijst, lichamelijk onderzoek en een electrocardiogram (ecg) (Corrado et al., 2005). In Nederland heeft de Werkgroep cardiovasculaire screening en sport (met vertegenwoordigers van de KNVB, de werkgroep cardiologie en sport van de Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie, NOC*NSF en de Vereniging voor Sportgeneeskunde) zich achter deze Europese richtlijn geschaard en bepleit implementatie bij, in ieder geval, topsporters (Panhuyzen-Goedkoop et al., 2005). Naar aanleiding daarvan adviseerde de Gezondheidsraad in 2006 tegen invoering van een verplichte tweemaaljaarlijkse screening, met als voornaamste argument een gebrek aan bewijs ('evidence') voor de effectiviteit ervan. Zij toonde zich echter wel voorstander van nader onderzoek naar plotse dood in relatie met sport, in het bijzonder in de vorm van registratie, obductie en DNA-onderzoek (Gezondheidsraad, 2006).

Het aanbieden van een vorm van preventieve screening aan asymptomatische mensen die niet vanwege gezondheidsklachten medisch worden onderzocht vraagt om onderbouwing door goede argumenten. Er dient een zorgvuldige afweging gemaakt te worden of er voldoende voordelen staan tegenover de nadelen die er duidelijk ook zijn. Zo moet het gaan om een belangrijk gezondheidsprobleem, er moet een geschikte test bestaan om de aandoening op te sporen, opsporing moet leiden tot preventieve of therapeutische maatregelen die leiden tot substantiële gezondheidswinst en inspanningen en kosten dienen in een redelijke verhouding te staan tot de opbrengsten.

In dit rapport wordt nader ingegaan op de wenselijkheid van een preparticipatiescreening op cardiaal risico van jonge sporters (12 tot 35 jaar). Centraal staat een inventarisatie van de voor- en nadelen op basis van wat nu bekend is, en de informatie die nodig zou zijn om tot een afgewogener en beter

¹ Genoemd naar de plaats van vestiging van het IOC.

geïnformeerd oordeel te komen. Wat dit laatste betreft, gaat het specifiek om de optie een oriënterend pilot-onderzoek op te zetten. Ook moet duidelijk worden aan welke randvoorwaarden daarbij voldaan moet worden. Het rapport behandelt deze kwesties aan de hand van de volgende vragen:

1. Wat is de omvang van het probleem waarvoor screening wordt overwogen? De beantwoording van deze vraag komt neer op een beschrijvende epidemiologie van plotse hartdood en de onderliggende oorzaken, evenals een schatting van de grootte van de relevante populatie.
2. Wat zijn de kenmerken van het Lausanne-protocol die de opbrengsten van de screening bepalen? Het gaat hierbij om de testkenmerken (sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarden) met betrekking tot de relevante aandoeningen en de doelgroep.
3. Wat is de te behalen gezondheidswinst en wat zijn de kosten? Voor zover mogelijk wordt nagegaan wat de winst kan zijn in gewonnen levensjaren wanneer vroege opsporing preventieve en therapeutische maatregelen mogelijk maakt, en wat de daarvoor benodigde kosten en inspanningen zijn.
4. Wat is de huidige situatie wat betreft preparticipatiescreening?
5. Wat zijn additionele voor- en nadelen van een screening en aan welke randvoorwaarden moet een evaluatieonderzoek (pilot) voldoen?

Met het beantwoorden van deze vragen moet het mogelijk zijn een optimale onderbouwing van de voor- en nadelen op basis van beschikbare studies en databestanden te verkrijgen en inzichten in factoren die de wenselijkheid van een haalbaarheidsonderzoek bepalen te achterhalen.

Indeling van dit rapport

De beschrijving van het project, de wijze van aanpak, een samenvatting van de bevindingen en een bespreking worden in het eerste deel van dit rapport gepresenteerd. In een aantal bijlagen wordt een uitvoerigere beschrijving gegeven van de relevante literatuur en worden achtergrondinformatie en aanvullende informatie aangeboden.

2 Wijze van aanpak

De vragen hierboven beschreven worden behandeld aan de hand van een literatuuronderzoek (PubMed zoektermen: preparticipation screening/testing, sudden cardiac death/arrest, cardiovascular death), het zoeken van aanvullende data die specifiek van toepassing zijn voor Nederland, en interviews met enkele experts op het snijvlak van cardiologie en sportgeneeskunde (zie Verantwoording). Op basis van de verzamelde gegevens is met schematische, sterk vereenvoudigde, spreadsheetberekeningen getracht een grove schatting te maken van gewonnen levensjaren en van kosten en inspanningen die daarvoor nodig zijn.

Definitie plotse hartdood

Voor deze studie is de gebruikelijke definitie gebruikt van plotse hartdood als overlijden binnen een uur na het begin van de symptomen bij iemand bij wie nooit een hartziekte was vastgesteld, en niet ten gevolge van een trauma (direct traumatisch of leidend tot *commotio cordis*), en bij uitsluiting van andere oorzaken van plotselinge dood (pulmonaal of neurologisch of anders).

Meer in het bijzonder gaat het in dit rapport om plotse hartdood in relatie tot sportbeoefening. Hierbij is de relatie breder opgevat dan de activiteit zelf: een sporter kan ook overlijden ten gevolge van plotse hartdood op een ander moment dan tijdens het sporten.

Beperkingen

Het gaat in dit rapport om plotse hartdood bij jonge sporters, waarbij ‘jong’ is opgevat als een leeftijd niet ouder dan 35 jaar. Over het algemeen zal het gaan om jongeren van minstens 12 jaar, tenzij anders vermeld. De voornaamste reden hiervoor is dat screening volgens het Lausanne-protocol niet eerder dan op het 12^{de} jaar begint. Ook voor het overige beperken we ons tot screenen volgens het Lausanne-protocol: een gerichte vragenlijst, een gericht lichamelijk onderzoek, en een ecg. In principe zouden ook andere vormen van screening mogelijk zijn. Een echocardiografisch onderzoek zou bijvoorbeeld ook deel kunnen uitmaken van een preparticipatiescreening. Die mogelijkheden laten we hier verder buiten beschouwing.

Het Lausanne-protocol

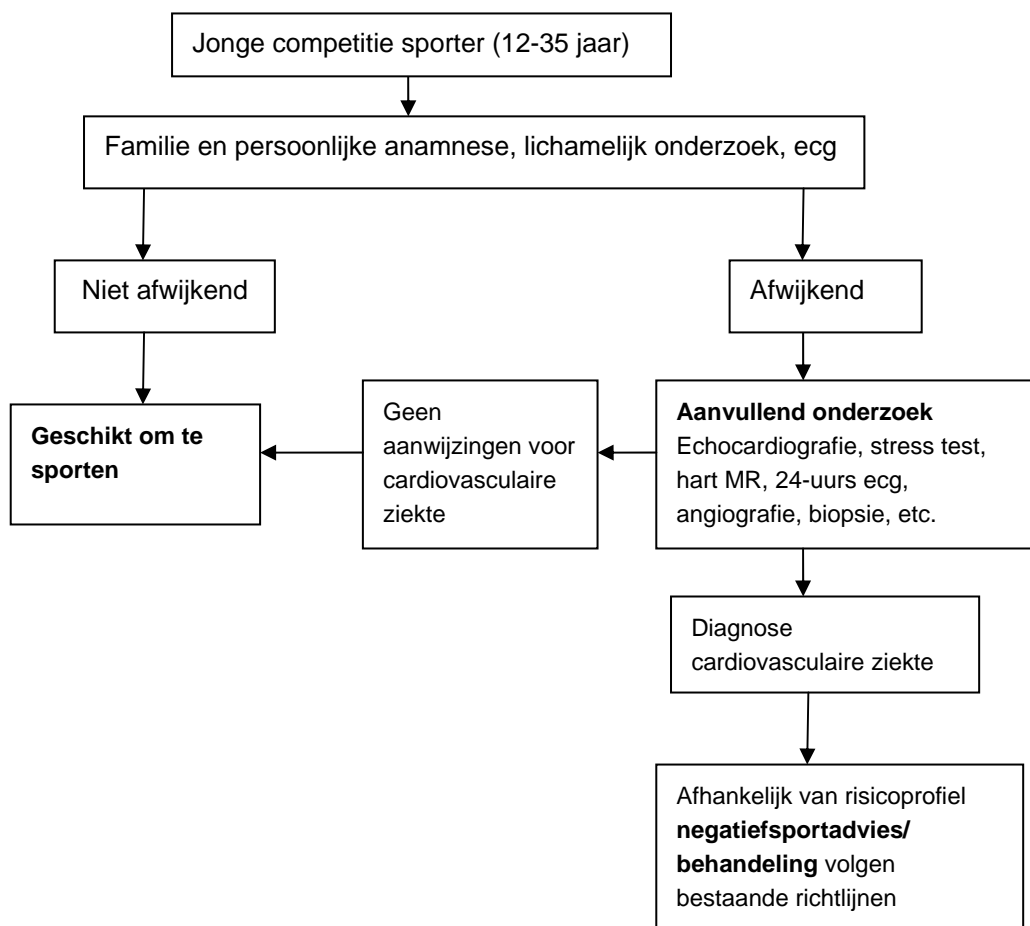
Op 10 december 2004 maakte het medische comité van het Internationaal Olympisch Comité (IOC) onder de titel ‘Sudden cardiovascular death in sport’ een protocol bekend voor een preparticipatie screening van sporters (‘Lausanne recommendations’ voor ‘preparticipation cardiovascular screening’). De aanbevelingen werden onderbouwd met een uitgebreid literatuuronderzoek (Bille et al., 2006). In 2005 publiceerde de werkgroep sportcardiologie van de ESC haar eigen *consensus statement* betreffende hetzelfde onderwerp waarin een Europabrede introductie van hetzelfde protocol werd voorgesteld (Corrado et al., 2005). Naar de plaats van de zetel van het IOC is dit screening model bekend geworden als het Lausanne-protocol. Het bestaat uit een beknopte vragenlijst, een gericht lichamelijk onderzoek en een electrocardiogram (ecg). De vragenlijst bestaat uit twee delen: een persoonlijke anamnese waarin gevraagd wordt naar symptomen die zouden kunnen duiden op hartritmestoornissen (plotseling bewustzijnsverlies, hartkloppingen, enzovoort), en een familieanamnese gericht op het voorkomen van erfelijke hartziekten bij familieleden of het herkennen van verschijnselen die door zulke ziektes veroorzaakt zouden kunnen zijn (onverklaarde plotselinge sterfgevallen, pacemakerimplantaties, enzovoort). Het lichamelijk onderzoek omvat naast inspectie (onder andere op stigmata behorend bij het Marfansyndroom) en auscultatie naar geruis, ‘klinks’ en abnormale harttonen, meting van de bloeddruk en het voelen van de femoralispols. Tevens werden ecg-afwijkingen gespecificeerd waarop in het bijzonder gelet moet worden.

Indien afwijkingen worden gevonden op een of meerdere onderdelen van deze screening wordt nader cardiologisch onderzoek verricht (stap 2). Dit aanvullend onderzoek kan, zo nodig, vanzelfsprekend het hele scala aan beschikbare diagnostische middelen bestrijken (echo, inspannings-ecg, 24-uurs Holter, MRI, enzovoort).

Aanbevolen wordt om iedere sporter die in competitieverband sport beoefent, beginnend bij een leeftijd van twaalf tot veertien jaar, eens per twee jaar volgens dit protocol te onderzoeken. Ook wordt aanbevolen dat de screening uitsluitend wordt verricht door een internist ('physician') of cardioloog of sportarts met de juiste training, deskundigheid en achtergrond. Als na nader onderzoek blijkt dat er afwijkingen zijn die een verhoogd risico met zich meebrengen op plotse dood in verband met sportbeoefening dient afkeuring voor competitiesport te volgen. Hierbij dienen bestaande richtlijnen gevolgd te worden, in het bijzonder de zogenoemde Bethesda Conferentie richtlijnen en de richtlijnen van het 'Italian Committee for Sports Eligibility'.

In Figuur 1 is schematisch weergegeven welke stappen worden doorlopen.

In de aanbevelingen van het Lausanne-protocol wordt geen onderscheid gemaakt naar tak van sport: alle in competitieverband sport beoefenende sporters komen voor screening in aanmerking.



Figuur 1 Lausanne-protocol

3 Bevindingen

3.1 De omvang van het probleem

Plotse dood op jonge leeftijd is in 80 % tot 90 % van de gevallen het gevolg van een aandoening van het hart. De directe oorzaak van acute hartdood is vrijwel altijd een acute ritmestoornis (ventriculaire tachyarritmieën/ventrikelfibrilleren). Aan het optreden van zo een fatale ritmestoornis kan echter een scala aan onderliggende afwijkingen ten grondslag liggen. Omdat deze achtergrond van een groot aantal verschillende oorzaken (met elk hun eigen consequenties voor diagnose en therapeutische mogelijkheden) belangrijk is voor een begrip van het onderwerp volgt hier, in tegenstelling tot wat gebruikelijk is, eerst een kort overzicht van de oorzaken en pas daarna van de epidemiologie.

3.1.1 Oorzaken van acute hartdood bij jongeren

Bij de overwegingen met betrekking tot het opsporen van ‘stille’ hartziekten speelt een grote rol, dat in het afgelopen decennium, mede door de ‘DNA-revolutie’ en andere doorbraken in fundamenteel onderzoek, de kennis van erfelijke en aangeboren hartafwijkingen spectaculair is toegenomen. Vooral de ontdekking van de ene genetische oorzaak na de andere van ‘elektrische’ en structurele hartziekten (zie verder) heeft het mogelijk gemaakt de oorzaak van plotse hartdood in een groot deel van de gevallen met grote mate van zekerheid vast te stellen. Bij de preparticipatiescreening van sporters speelt deze toegenomen kennis dus ook een rol. Ook al gaat het in de eerste plaats om het identificeren van een verhoogd risico bij het uitoefenen van sport, op de achtergrond speelt ook het belang mee van het opsporen van genetische, familiale, aandoeningen.

De voornaamste oorzaken die kunnen leiden tot plotse hartdood van jongeren zijn de erfelijke afwijkingen (overwegend monogenetisch, en autosomaal dominant overervend), onderscheiden in de zogenoemde primair elektrische aandoeningen en de structurele afwijkingen (secundair elektrische). De eerste categorie wordt primair elektrisch genoemd, omdat de oorzaak ervan ligt in moleculaire veranderingen in de membraankanalen van de hartcellen die de elektrische eigenschappen ervan bepalen, in een hart dat qua macro- en microscopische structuur niet afwijkend lijkt. Hieronder vallen het lange QT-syndroom (LQTS), het korte QT-syndroom (SQTS), het brugadasyndroom, en de Catecholaminerge Polymorfe Ventriculaire Tachycardie (CPVT). De categorie structurele afwijkingen van de hartspiervezels, wat leidt tot een disruptie van de microscopische weefselstructuur, betreft de cardiomyopathieën: de hypertrofische cardiomyopathie (HCM), gedilateerde cardiomyopathie (DCM) en de aritmogene rechter ventrikel dysplasie (ARVD). In dit geval gaat het om mutaties in genen die coderen voor eiwitten die een structurele functie hebben. Microscopisch zijn de vezels niet alleen vergroot, maar ook de structuur van de vezels is onderling verstoord. De verstoorde weefselstructuur kan (secundair) leiden tot fatale ritmestoornissen. Dat laatste geldt ook voor het wolff-parkinson-whitesyndroom (WPW), een afwijking die niet helemaal in deze indeling past, omdat de pathologie berust op een extra bundel (*accessory pathway*) van geleidend weefsel tussen boezems en ventrikels. Naast deze twee categorieën zijn er de echte anatomische afwijkingen, waaronder klepafwijkingen, of een abnormale origine of verloop van coronair arteriën. Overwegend gaat het in deze groep om aangeboren aandoeningen. Hiertoe kunnen ook gerekend worden afwijkingen die aanleiding kunnen geven tot scheuring van de aorta, zoals de ziekte van Marfan of aorta coarctatie. Ten slotte is er een restcategorie waartoe gerekend kunnen worden myocarditis en vroege atherosclerose (meestal met erfelijke oorzaak).

De therapeutische mogelijkheden bij vroegtijdige opsporing hangen uiteraard af van de onderliggende oorzaak. Bij elektrische afwijkingen kunnen leefstijladviezen, medicatie of implantatie van een ICD levensreddend zijn. In geval van anatomische afwijkingen kan operatief ingrijpen uitkomst bieden. Hierbij dient te worden opgemerkt dat, zeker omdat in veel van de bovengenoemde gevallen de oorzaak exact bekend is geworden, de therapeutische mogelijkheden steeds groter worden. In Tabel 2 wordt (onder andere) een overzicht gegeven van de oorzaken van plotse hartdood bij jongeren. Voor een meer uitgebreide bespreking, zie Bijlage 1.

3.1.2 De epidemiologie van plotse hartdood

Plotse hartdood als gevolg van een van de hierboven genoemde oorzaken is zeker niet alleen gerelateerd aan sport of inspanning en kan ook gebeuren tijdens de slaap. Ook als het gaat om de relatie tussen sport en plotse hartdood moet een onderscheid gemaakt worden tussen de activiteit en de persoon. De meeste studies in de literatuur hebben betrekking op plotse dood bij sporters (*athletes*); soms wordt ook ingegaan op de relatie van het moment van de dood en de activiteit die op dat moment werd uitgevoerd. Wat precies de definities zijn van een sporter en welke activiteiten tot sport gerekend worden verschilt wel enigszins per studie. Vooral wie als sporter is geïnccludeerd in de verschillende studies kan aanzienlijk verschillen: soms gaat het om topsport en soms om enige sport in competitieverband uitgevoerd, ook al is dat op het laagste niveau.

Studies waarin getracht is de incidentie van plotse hartdood bij sporters in kaart te brengen, zijn vrijwel allemaal afkomstig uit Italië of de VS. Er is een enkele studie uit Japan, en wat betreft Nederland is er één studie uit de jaren 80. Een belangrijk manco van de meeste studies betreft het vinden van alle cases. Vooral een aantal van de Amerikaanse studies en de enige Nederlandse studie hebben daarbij gebruik moeten maken van berichten in de media en meldingen door familieleden en hulpverleners. In Amerika, en sinds kort in Nederland, bestaat wel een centrale registratie, maar die is ook afhankelijk van onsystematische meldingen. In Italië bestaat wat dit betreft een betere infrastructuur. In principe moeten alle gevallen gemeld worden en nader onderzocht (met obductie).

In Tabel 1 zijn alle relevante studies opgesomd waarin incidenties werden gerapporteerd. De incidenties zijn uitgedrukt (waar nodig omgerekend) als aantallen per 100.000 sporterjaren (aantallen sporters 'at risk' vermenigvuldigd met de periode van observatie). De schattingen lopen uiteen van 0,3 tot 29 per 100.000, maar het lijkt aannemelijk dat de incidentie ligt binnen een bandbreedte van 1 tot 10 per 100.000. Verder is er een aanzienlijk verschil per geslacht, met een man-vrouwverhouding van ongeveer 9:1.

Tabel 1 Incidentie plotse dood bij jonge sporters

Land	Studie populatie	Studie periode	Bron van de data	Incidentie (per 100.000)	Literatuur
Italië	sporters 12-35 jaar	1979-1982	regionale registratie plotse dood bij jeugdigen	4	Corrado et al., 2006
VS	militaire rekruten 18-35 jaar*	1977-2001	Beheer gerechtelijke registratie	11,1	Eckhart et al., 2004,2006
VS	sporters high school en college 13-24 jaar	1983-1993	sportbonden en kranten	0,3	Van Camp et al., 1995
	sporters high school 13-19 jaar	1985-1997	verzekeringsclaims	0,5	Maron, 1998
	sporters college	1999-2005	retrospectief onderzoek	1,5	Drezner,2005
	sporters high school en college 12-23 jaar	1980-2005	elektronische bronnen en media	2	Maron en Pelliccia, 2006
	professionele sporters	1999-2005	retrospectief onderzoek	29**	Harris et al., 2006
VS	jonge sporters	1979-2004		1,1	Maron et al., 2009c
Italië	jonge sporters	1979-2004		1,9	idem
VS	jonge sporters	1993-2004		0,9	idem
Italië	jonge sporters	1993-2004		0,9	idem
VS	jonge sporters	2001-2004		0,9	idem
Italië	jonge sporters	2001-2004		0,4	idem
Italië	jonge sporters	1979-1981	regionale registratie plotse dood bij jeugdigen	3,6	Corrado et al., 2008
Italië	jonge sporters	1993-2004	regionale registratie plotse dood bij jeugdigen	dalend tot 0,4***	Corrado et al., 2008
VS	jonge sporters	2001-2006	nationale registratie plotse dood bij sporters	0,6	Maron et al., 2009a
Nederland	12-34 jaar	1980	Medische professie en sportwereld	2,2	Dolmans, 1984

* Hoewel strikt genomen geen sporters, is het risico bij militaire rekruten ook deels gerelateerd aan inspanning.

** Schatting op basis van een enquête onder professionele sportteams. Deze schatting wordt overigens niet vermeld in de abstract van het artikel.

*** Deze daling heeft betrekking op een vergelijking tussen de incidentie voor invoering van de verplichte sportkeuring en die in recentere jaren (na invoering), verder besproken in de tekst.

Moelijker is het om iets samenvattends te zeggen over de **prevalentie** van de onderliggende aandoeningen. Het gaat immers om een scala aan afwijkingen die wat betreft epidemiologie onder de algemene bevolking slechts zeer beperkt in kaart zijn gebracht. In Tabel 2 is voor zover mogelijk

vermeld wat er bekend is van de prevalenties van de verschillende aandoeningen. Daarbij moet wel rekening worden gehouden met het in feite dat het niet gaat om de *overall*prevalenties van de aandoeningen op zichzelf, maar om de subgroepen die werkelijk een verhoogd risico lopen. Zo is gebleken dat de prevalentie van HCM weliswaar 2:1.000 is, maar dat voor een groot deel van de betrokkenen de levensverwachting vrijwel normaal is. Ook is bekend dat bij dragers van de genetische afwijkingen die aan de elektrische hartafwijkingen ten grondslag liggen het fenotype sterk kan verschillen (zie ook verder).

Wel neemt dankzij de ervaringen met het Lausanne-protocol de kennis van de prevalentie van ‘stille’ pathologie geleidelijk toe. Nader onderzoek bij degenen bij wie een afwijkende screeningsuitslag wordt gevonden, levert een schat aan informatie over het voorkomen van de verschillende afwijkingen onder de populatie jonge sporters. Op grond van drie publicaties met rapportages van de gevonden aandoeningen bij preparticipatiescreening heeft Drezner getracht een schatting te maken van de gecombineerde prevalentie van alle relevante onderliggende afwijkingen. De uitkomst van ongeveer 0,2-0,4 % lijkt voorlopig de beste indicatie (Drezner, 2008c). Let wel: het gaat dus om afwijkingen die met screening kunnen worden opgespoord en niet om de overige afwijkingen zoals coronair arterie anomalieën. Verder worden mogelijkheden tot opsporing, prognose en therapie bepaald door de specifieke afwijking.

Een vergelijking van de incidentie van plotse hartdood bij sporters ten opzicht van niet-sporters is slechts in Italië gedaan. Op grond van die vergelijking is geschat dat het relatieve risico op plotse dood van sporters ten opzichte van niet-sporters 2,1 was (Corrado et al., 1998; Corrado et al., 2003). Het is echter bekend dat ook in dit geval het relatieve risico sterk verschilt per onderliggende oorzaak.

3.1.3 Relatieve bijdragen van de verschillende oorzaken

Onderzoek naar de oorzaak van plotse hartdood is bij de nabestaanden waarschijnlijk vaak geen eerste prioriteit, maar is natuurlijk wel essentieel om meer inzicht te krijgen in dit tragische fenomeen. Na onderzoek van de omstandigheden van overlijden en de familiegeschiedenis kunnen obductie en pathologisch anatomisch onderzoek structurele afwijkingen aan het licht brengen. Tegenwoordig kan DNA-onderzoek bij de overledene, en zelfs bij de familieleden van de overledene verder uitsluitsel geven. De ontwikkelingen op dit gebied zijn in volle gang. In Nederland wordt onderzoek bij overledenen onder andere bemoeilijkt doordat de kosten van obductie bij dood buiten het ziekenhuis gedragen worden door de nabestaanden.

Er is een aantal studies gepubliceerd waarin op min of meer systematische wijze getracht is de oorzaken van plotse hartdood te achterhalen, weer grotendeels in Amerika en Italië. Sommige studies beperkten zich niet tot sporters en andere noemen ook niet-cardiale oorzaken (astma, hersenbloeding) of een traumatische cardiale oorzaak (stomp trauma). Verder rapporteerden enkele recente studies alleen de bevindingen bij gevallen waarbij obductie geen oorzaak had aangewezen (‘obductie-negatief’: een structureel normaal hart). Alleen de relevante oorzaken in aanmerking nemend, is er door velen op gewezen dat er een groot verschil is tussen Amerika en Italië in het aandeel van HCM in de gerapporteerde oorzaken. In Amerikaanse studies wordt vrij consistent een aandeel van 30-40 % aan HCM toegeschreven. In Italië is dat slechts een paar procent. Omgekeerd wordt in de Venetoregio in Italië ARVD in meer dan 20 % van de gevallen als doodsoorzaak gevonden, terwijl dat in Amerika slecht enkele procenten zou zijn. De voorstanders van een preparticipatiescreening volgens het Lausanne-protocol wijten deze verschillen juist aan de invoering van de verplichte keuring in Italië, waardoor gevallen van HCM door screening worden opgespoord (en de betrokkenen niet overlijden). Deze verklaring is waarschijnlijk te simpel. Daarnaast speelt een rol dat er raciale en regionale verschillen zijn in de prevalentie van HCM.

De meest complete inventarisatie van rapportages over de proporties van gevonden oorzaken van plotse hartdood bij sporters is gedaan in een review ten behoeve van de IOC-consensusmeeting waarbij het Lausanne-protocol werd aangenomen (Bille et al., 2006). Alle beschreven gevallen in de literatuur van de periode 1966 tot 2004 in aanmerking nemend (en traumatische oorzaken uitsluitend) bleken de oorzaken in 33 % van de getallen anatomisch, in 31 % ging het om cardiomyopathieën, en in 13 % om aritmieën, wat min of meer overeenkomt met ‘primair elektrisch’. In totaal ging het om 1.101 gevallen bij sporters onder 35 jaar, waarvan 40 % jonger dan 18 jaar was. Wat hierbij onderbelicht blijft, is het percentage gevallen waarin geen oorzaak is gevonden. Juist wanneer het hart normaal lijkt, moet aan een elektrische oorzaak worden gedacht.

Bij ontbreken van systematisch en op vergelijkbare wijze uitgevoerde studies valt er echter geen gefundeerd kwantitatief oordeel te vellen over deze proporties.

3.1.4 Aantallen sporters

De doelgroep van de preparticipatiescreening bestaat uit 12- tot 35-jarige sporters die aangesloten zijn bij een van de Nederlandse sportbonden. In 2008 was het bevolkingsaantal in de leeftijd 12-35 jaar bijna vijf miljoen.² De aantallen sporters die zijn aangesloten bij een sportvereniging zijn geschat op basis van gegevens ter beschikking gesteld door het Sociaal Cultureel Planbureau (SCP: AVO 2007). Lidmaatschap van ten minste één sportvereniging neemt af van 80 % op 12-jarige leeftijd tot 30 % op 35-jarige leeftijd. We hebben de CBS-bevolkingsaantallen voor de betreffende leeftijden vermenigvuldigd met deze percentages en daar nog 10 % van afgetrokken, omdat lidmaatschap ook golf- en wandelverenigingen kan betreffen. In totaal zijn er op deze wijze geschat ruim twee miljoen 12- tot 35-jarige sporters die lid zijn van een sportvereniging.

3.2 De testkarakteristieken van het Lausanne-protocol

Het Lausanne-protocol bestaat uit een gerichte, vrij korte, vragenlijst, een lichamelijk onderzoek, en een ecg. De vragenlijst heeft tot doel om aanwijzingen van mogelijke hartziekte te vinden in symptomen of klachten, of in het voorkomen van plotse dood binnen de familie. Met het lichamelijk onderzoek worden kenmerken nagegaan die kunnen duiden op eventuele anatomische of functionele afwijkingen (zoals ‘ruisjes’). De verschillen in opvatting over de wenselijkheid van preparticipatiescreening zoals die zijn geuit door de beroepsorganisaties (cardiologen/sportartsen) in de VS en in Europa hebben vooral betrekking op de inzet van het ecg bij de screening. Merkwaardig genoeg is men het er aan weerszijden van de oceaan wel over eens dat vragenlijst en lichamelijk onderzoek alleen een erg lage sensitiviteit hebben voor het opsporen van onderliggende afwijkingen. De testkarakteristieken van het Lausanne-protocol staan of vallen dan ook grotendeels met de ‘prestaties’ van het ecg.

De mate waarin de afwijkingen die kunnen leiden tot acute hartdood bij asymptomatische sporters met behulp van een ecg kunnen worden opgespoord verschilt per onderliggende oorzaak. De *overall* sensitiviteit hangt daarom ook af van de relatieve bijdragen van de verschillende ziektes. Er bestaat consensus dat het grootste deel van de gevallen van HCM met behulp van een ecg kan worden opgespoord. Schattingen lopen uiteen van 75-95 %. Hierbij speelt een rol dat de ecg-afwijkingen die bij HCM horen zich vaak pas op iets latere leeftijd manifesteren, wat een belangrijke reden kan zijn om het ecg regelmatig te herhalen.

² Volgens de CBS data (Statline) waren er 4.826.613 mensen in de categorie 12-35 jaar, 2.437.386 mannen en 2.389.227.

Enkele elektrische hartafwijkingen zijn zelfs pas in eerste instantie door karakteristieke ecg-afwijkingen 'ontdekt'. Het LQTS is genoemd naar de verlenging van het QT-interval op het ecg en het brugadasyndroom is genoemd naar de Catalaanse (cardiologen) broers die voor het eerst de karakteristieke ecg-afwijking beschreven waarmee de ziekte is geassocieerd. Toch is, zoals gebleken is nu de specifieke genetische defecten grotendeels bekend zijn geworden, in niet alle gevallen waarin het genetische defect aanwezig is de ziekte vast te stellen met een standaard ecg. Een grove schatting is dat, bekeken met geoefende ogen, ongeveer 60 tot 70 % van de bekende elektrische hartziekten met een ecg zijn op te sporen. De overige oorzaken van plotse hartdood, zoals de meeste anatomische afwijkingen, zijn over het algemeen niet met een standaard ecg vast te stellen. In Tabel 2 wordt aangegeven welke onderliggende afwijkingen kunnen worden opgespoord met de Lausanne-screening. Ook de specificiteit verschilt sterk per onderliggende afwijking. Vooral de differentiatie tussen HCM en ecg-veranderingen die optreden ten gevolge van aanpassingen van het hart aan intensieve sportbeoefening ('athletes heart') kan moeilijk zijn.

De positief voorspellende waarde (het percentage onder degenen met een afwijkende uitslag dat werkelijke pathologie heeft) wordt, behalve door sensitiviteit en specificiteit sterk bepaald door de prevalentie van de onderliggende aandoeningen. Als de prevalentie laag is, heeft vooral de specificiteit een grote invloed op de positief voorspellende waarde. De negatief voorspellende waarde verschilt bij lage prevalentie niet veel van 100 %, ook bij lage sensitiviteit en specificiteit.

De cumulatieve ervaringen in Italië laten een foutpositief percentage zien van 7 %, bij 2 % opsporing van ware pathologie. Andere publicaties melden veel lagere foutpositieve percentages, tot minder dan 1 %. Een belangrijke factor hierbij is de expertise van de beoordelaars. Daar komt bij dat de 'kunst' van het beoordelen van ecg's nog niet is uitontwikkeld. Ervaringen met het Lausanne-protocol hebben al geleid tot de opstelling van aangepaste criteria voor ecg's bij jonge sporters, zodat verwacht kan worden dat vooral de specificiteit in de praktijk zal toenemen.

Voorlopige Nederlandse ervaringen met het Lausanne-protocol geven een wisselend beeld. De ruim vierhonderd keuringen bij sporters die werden verricht in Groningen gaven een foutpositief percentage van 11 %, terwijl 2 % achteraf terecht positief was beoordeeld, en uiteindelijk 0,7 % werd afgekeurd voor sport. Bij keuring van ruim negenduizend Nederlandse militaire rekruten werd slecht bij 2,4 % van de gekeurden redenen gevonden voor nader onderzoek. Uiteindelijk werd 0,15 % afgekeurd. Hierbij dient nadrukkelijk te worden onderstreept dat hier onder foutpositieven is verstaan personen bij wie screening met het Lausanne-protocol aanleiding gaf tot nader onderzoek. Na het ondergaan van aanvullend onderzoek kan volgens de huidige stand van diagnostiek met vrij grote zekerheid uitsluitend gegeven worden of er wel of geen pathologie aanwezig is. De consequenties van de foutpositieve score zijn dus tijdelijke nodeloze ongerustheid voor de betrokkene en extra kosten van diagnostiek voor de gezondheidszorg.

Anders ligt het bij degenen bij wie nader onderzoek wel een afwijking laat zien. De voorspellende waarde van het opsporen van de onderliggende aandoening is slechts gedeeltelijk bekend. Met het vinden van een genetische afwijking die elektrische hartziekte veroorzaakt, is inmiddels veel ervaring opgedaan waar voortdurend aan wordt toegevoegd. Het is steeds beter mogelijk om een risicoprofiel op te stellen en een daarop aangepaste benadering. Indien echter HCM wordt vastgesteld, is het op dit moment nog onvoldoende duidelijk wat daarvan de prognostische consequenties zijn, zoals ook blijkt uit recente discussies in cardiologische vakbladen. Als inderdaad de prevalentie van HCM rond de 2:1.000 is en HCM verantwoordelijk is voor grofweg een derde van de plotse hartdoden bij jongeren (dus ongeveer 1:100.000) dan is voor het voorkomen van één geval van plotse hartdood dus opsporing nodig van tweehonderd patiënten met asymptomatische HCM. Daar staat tegenover dat het vaststellen

van HCM niet meteen leidt tot afkeuring voor sport en dat er, grotendeels op consensus gebaseerde, criteria bestaan voor risicostratificatie en geïndividualiseerd advies.

Tabel 2 Sensitiviteit en specificiteit Lausanne-protocol

Aandoening	Prevalentie	Ecg test eigenschappen	Opmerkingen
Primair elektrisch			
LQTS (Alle subtypes)	1-2: 5.000	Sensitiviteit: 90 % (bij QT _c =450msec als afkapwaarde) Specificiteit: 90 % (Viskin, 2009)	Optimale afkapwaarden van QT _c staan nog niet vast.
Brugadasyndroom	0,5-5: 1.000	Sensitiviteit: onvoldoende bekend bij asymptomatische mensen, maar waarschijnlijk niet meer dan 20 % (Priori, 2000)	De prevalentie verschilt sterk per regio. Karakteristieke ecg-afwijkingen worden soms pas duidelijk na provocatie met flecainide, of anders positioneren van de elektrodes.
CPVT	Onbekend, maar geschat als 1:10.000	Specificiteit: 99 % Sensitiviteit: zeer laag bij alleen een rust-ecg	
SQTS	Tot nu toe slechts 41 patiënten bekend wereldwijd	Sensitiviteit:? Specificiteit: > 95 % bij afkapwaarde QT _c =360msec	Optimale afkapwaarden van QT _c staan nog niet vast.
WPW	5-15:10.000	Vaak wel zichtbaar op ecg. Precieze sensitiviteit en specificiteit niet bekend	Slechts weinig studies naar voorkomen onder de algemene bevolking; prevalentie hoger onder mensen met (andere) aangeboren hartafwijkingen.
Structureel (secundair elektrisch)			
HCM	1:500	Sensitiviteit: 75-95 % Specificiteit; onvoldoende bekend	Regionale en raciale verschillen in prevalentie. Ecg-afwijkingen vaak pas in de loop van de ontwikkeling.
DCM	3,7:10.000 (1 studie)	Niet bekend	
RVC/D		90 % van de patiënten heeft Ecg-afwijkingen	Sterke regionale verschillen in prevalentie door 'clustering'
Anatomisch CA	Onbekend	Meestal niet zichtbaar op een rust-ecg, maar wel anamnestiche	Bij hartkatheterisaties wordt een prevalentie van 0,6 % gerapporteerd.

Aandoening	Prevalentie	Ecg test eigenschappen	Opmerkingen
Marfansyndroom	2:1000	aanwijzingen (inspanning gerelateerd) Niet op ecg, maar meestal wel familiegeschiedenis of medische geschiedenis	Plotse dood door dissectie van de aorta, veelal inspanninggerelateerd.
Klepgebreken	Onbekend	Mogelijk ecg-afwijkingen	Het gaat om aangeboren klepafwijkingen. Meestal zal plotse dood niet de eerste manifestatie zijn.
Anders	Onbekend	Afhankelijk van de specifieke afwijking	Hieronder: onontdekte of 'vergeten' aangeboren hartafwijkingen
Overig	Onbekend	Mogelijk ecg-afwijkingen	In deze restcategorie vallen onder andere myocarditiden.

Afkortingen: LQTS: Long QT Syndrome; CPVT: Catecholinergeric Polymorphic Ventricular Tachycardia; SQTS: Short QT Syndrome; WPW: Wolff-Parkinson-White Syndrome; HCM: Hypertrophic Cardiomyopathy; DCM: Dilated Cardiomyopathy; RVDC: Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia; CA: Coronary Artery Anomaly.

Bronnen: Gussak en Antzelevitch (2008); Gatzoulis et al. (2003).

3.3 Effectiviteit, kosten en inspanningen

Hoofddoel van de preparticipatiescreening is het voorkomen van plotse hartdood. Overwegingen van kosteneffectiviteit zullen dan ook in de eerste plaats de reductie in de incidentie van plotse hartdood en de daarmee gewonnen winst in levensjaren als maat van effect hebben. De enige studies die enig inzicht bieden in de effectiviteit van screening in het voorkomen van plotse hartdood zijn enkele Italiaanse studies en een Japanse studie. De sterkste argumenten voor de effectiviteit van de screening zijn naar voren gebracht door Corrado en collega's, in een vergelijking van de incidentie van plotse hartdood onder sporters in de Venetoregio over de drie jaren voorafgaand aan de introductie van de screening (1979-1981) en de meest recente periode (2003-2004). Analyse van de data leerde dat de incidentie was afgenomen met 89 % van 3,6 tot 0,4 per 100.000, terwijl er bij niet-sporters geen noemenswaardige verandering was te bespeuren. De conclusies van deze analyse van de Italiaanse ervaringen zijn sterk bekritiseerd met goede argumenten (zie verder bijlagen). Het is dan ook niet gerechtvaardigd de resultaten te generaliseren. Omgekeerd is er dus voor de ineffectiviteit ook geen bewijs.

Om werkelijk de effectiviteit van screening aan te tonen zou een gerandomiseerde studie uitgevoerd moeten worden, waarbij de incidentie van plotse hartdood in de studiegroep wordt vergeleken met die in een controlegroep. Gezien de lage incidentie van plotse hartdood zijn echter grote aantallen deelnemers nodig. Een elementaire *sample size* berekening waarbij ervan wordt uitgegaan dat een reductie in de incidentie met minstens de helft (van 4:100.000 naar 2:100.000) opgespoord moet

kunnen worden met een power van 80 % (bij een α van 0,05), laat zien dat er dan in beide groepen ruim 1,2 miljoen persoonsjaren geobserveerd moeten worden.³

In enkele buitenlandse studies is een poging gedaan om te schatten wat de kosten van de screening zijn per gewonnen levensjaar. Daarbij was het onvermijdelijk om een, verder niet op feiten gebaseerde, schatting te maken van de winst in levensverwachting die behaald wordt bij vroege opsporing (en daarnaast dus aannames te doen over de effectiviteit). Zo ging een Amerikaanse studie ervan uit dat de winst bij 10 % van de voorkomende gevallen gemiddeld twintig jaar zou zijn en bij 90 % veertig jaar. Op zichzelf lijkt dit geen onredelijke schatting gezien de leeftijd van de gescreeenden (een 20-jarige heeft een levensverwachting van nog ongeveer 60 jaar). De kosten die genoemd worden in de gevonden studies verschillen aanzienlijk in bedrag, maar niet in soort: de kosten van de Lausanne-screening zelf, en een schatting van de kosten van aanvullend onderzoek. De zo berekende kosteneffectiviteitsratio's variëren van \$ 8.800 tot \$ 190.000 per gewonnen levensjaar.

Om een nauwkeurige kosteneffectiviteitsstudie uit te voeren, ontbreken op dit moment te veel essentiële gegevens. De ratio's hangen af van de epidemiologie van de verschillende onderliggende hartafwijkingen, het onderscheidende vermogen van het ecg voor elk van de individuele aandoeningen, en de gewonnen levensjaren. Elk van die factoren is weer samengesteld uit verschillende elementen. In Bijlage 5 is schematisch weergegeven welke gegevens beschikbaar zouden moeten zijn voor een gedetailleerde berekening.

In Tabel 3 is, met een grove *black box* benadering een poging gedaan een indicatie te geven van de ordes van grootte van kosteneffectiviteitsratio's, eerst uitgaande van optimistische aannames (linkerkolom), en daarna van veel voorzichtigere uitgangspunten (rechterkolom). Voor de berekening van gewonnen levensjaren is slechts gekeken naar een mogelijke (hypothetische) mate van reductie in de incidentie van plotse hartdood als gevolg van screening.

Er is uitgegaan van een stabiel 'cohort' (instroom = uitstroom) van 12- tot 35-jarige sporters die eens per twee jaar, respectievelijk eens per vijf jaar, gekeurd worden. Voor deze wijze van berekenen maakt het precieze aantal sporters niet uit (alle parameters zijn per persoon uitgedrukt).

³ Formule: $(u+v)^2 * (inc1 + inc0) / (inc1 - inc0)^2$, met $u=z_{0,05}=1,96$; $v=z_{0,2}=0,84$ (i.e. type I en type II fouten van 0,05, respectievelijk 0,20), en $inc1$ =incidentie in de studie groep, $inc0$ =incidentie in de controle groep. (Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential Medical Statistics. 2de editie. Oxford: Blackwell, 2003, p. 420).

Tabel 3 Schattingen kosteneffectiviteit bij twee scenario's (uitgaand van 100.000 sporters van 12-35 jaar)

	Optimistisch scenario		Ongunstig scenario	
	<i>Aannames</i>	<i>Totalen</i>	<i>Aannames</i>	<i>Totalen</i>
Aantal keuringen (a)	5-jaarlijks	20.000	2-jaarlijks	300.000
Kosten per keuring (b)	50 €		100 €	
Foutpositieven (c)	2 %	400	7	21.000
Kosten aanvullend onderzoek (1 DBC) (d)	500 €		1.000 €	
Kosten screening (e)	$a \cdot b + c \cdot d$	1.200.000		51.000.000
Incidentie plotse hartdood	4:100.000/jaar		1:100.000/jaar	
Aantal voorkomen (f)	90 %	3,6	30 %	0,3
Gewonnen jaren per voorkomen geval (g)	10 % wint 20 jaar 90 % wint 40 jaar	38	idem	20
Gewonnen jaren totaal (h)	$f \cdot g$	136,8		36
Kosteneffectiviteitsratio	e/h	€ 8.772		€ 1.416.667

In absolute aantallen kan het volgende als handvat dienen. Uitgaande van twee miljoen sporters tussen 12 en 35 jaar (zie boven), en een incidentie van 5:100.000 is het verwachte aantal plotse hartdoden in deze groep honderd per jaar. Daarvan is volgens een optimistisch scenario 90 % te voorkomen, dus negentig doden per jaar, en volgens een voorzichtig scenario dertig doden per jaar. Bij een keuring eens in de twee jaar zouden de totale kosten dus zijn € 50 miljoen of € 100 miljoen voor de screening zelf en (2 % foutpositieven) € 10 miljoen respectievelijk € 20 miljoen voor nader onderzoek, totaal € 60 miljoen tot € 120 miljoen per jaar. Uitgaande van ranges van 1-10:100.000 voor de incidentie, percentage voorkomen gevallen van 30-90 %, 2-7 % foutpositieven, en € 50-100, respectievelijk € 500-1.000, voor de kosten, varieert het aantal verwachte gevallen van 20 tot 200 per jaar, kan de 'opbrengst' variëren van 6 tot 180 voorkomen gevallen per jaar, en de kosten van € 60 miljoen tot € 120 miljoen per jaar.

Als men een iets bredere kijk neemt dan de letter van het Lausanne-protocol zijn er wel enkele belangrijke overwegingen die relevant zijn voor de kosteneffectiviteit van de screening. Zo is het de vraag of een screening wel voor alle sporten even belangrijk is. Op het eerste gezicht wekt het enige verbazing dat het Lausanne-protocol geen onderscheid naar tak van sport maakt. Immers, het lijkt aannemelijk dat sporten onderling aanzienlijk verschillen in de mate van cardiovasculaire belasting (en daarmee risico). Sporten worden wel ingedeeld naar twee vormen van cardiovasculaire belasting: isometrische en isotone arbeid. In beide dimensies kan de arbeid licht of juist zwaar zijn. Golf, bijvoorbeeld, kan worden gekarakteriseerd als een sport met laag isometrische en laag isotone belasting, terwijl wielrennen juist hoog isometrische en hoog isotone belasting vergt. Uit de analyses van gevallen van plotse hartdood lijkt het dat sommige sporten oververtegenwoordigd zijn: voetbal, basketbal en hardlopen steken duidelijk boven de andere sporten uit (Bille et al., 2006). Helaas zijn er geen data beschikbaar die de aantallen per tak van sport relateren aan de aantallen deelnemers, en al helemaal niet aan de hoeveelheid tijd die besteed is. Er kan op dit moment dus niet veel zinnigs over gezegd worden, behalve dat hier een interessant onderwerp voor nader onderzoek ligt. Dat geldt ook voor de prevalentie van ecg-afwijkingen die bij de verschillende sporten duidelijke verschillen, met wielrennen en langlaufen als uitschieters (Lawless en Best, 2008).

Ten tweede is het niet duidelijk wat de noodzakelijke frequentie van screening is. Als het om erfelijke afwijkingen gaat zou in principe een eenmalige screening voldoende kunnen zijn. Dit houdt echter geen rekening met het feit dat sommige aandoeningen (HCM) soms pas in de loop van de ontwikkeling zichtbaar worden op het ecg. Een andere reden om frequenter te screenen is om de sportgerelateerde veranderingen te kunnen vervolgen door de tijd, waardoor meer kennis wordt verkregen van de aard en de prognostische betekenis van ecg-afwijkingen bij sporters.

3.4 Huidige situatie

Zoals herhaaldelijk genoemd, staan de Italiaanse ervaringen centraal in de discussies over de sportkeuring. In Italië is een dergelijke keuring sinds begin jaren 80 bij wet verplicht gesteld (tot achttien jaar door de staat betaald, daarna door de sporter). Ook Amerika kent een min of meer verplichte keuring van (high school en college) sporters, maar daar maakt een ecg geen vast onderdeel van uit, voornamelijk door kostenoverwegingen. In Japan bestaat een cardiale screening, inclusief ecg, van alle scholieren.

De verplichte sportkeuring die ooit in Nederland bestond werd in 1984 weer afgeschaft. Op dit moment bestaat er een verplichte sportkeuring met ecg voor alle nationale teams en Olympische sporters. Uit een recente enquête van de Vereniging voor Sportgeneeskunde blijkt dat de volgende sportbonden een verplichte keuring hebben ingesteld. De Judo Bond Nederland (alleen bij topsporters, met ecg), Karate Do Bond (topsporters, met ecg), Kon. Ned. Autosport Federatie (alle wedstrijddrijders; rust-ecg op indicatie, alle internationale rijders ook een inspannings-ecg), Kon. Ned. Baseball en Softball Bond (topsporters, geen ecg), Kon. Ned. Gymnastiek Unie (topsporters, en bij meer dan tien uur training per week, éénmalig ecg bij intrede in de nationale selectie), Kon. Ned. Lawn Tennis Bond (topsporters, met ecg), Kon. Ned. Motorrijders Vereniging (meeste categorieën rijders, geen ecg), Kon. Ned. Schutters Associatie (nationale selectie en deelnemers aan regiotraining), Kon. Ned. Voetbal Bond (betaald voetballers en nationale selecties amateurs die internationale wedstrijden spelen, met ecg), Kon. Ned. Wielren Unie (alle wedstrijdrenners, met eenmalig ecg), Kon. Ned. Zwembond (selecties, jaarlijks met ecg), NebasNsg (Gehandicaptensport Nederland) (topsporters en andere internationale sporters), Ned. Boks Bond (alle wedstrijdboksers, jaarlijks met ecg), Ned. Handboog Bond (alle leden kernploeg, jaarlijks met ecg), Ned. Onderwatersport Bond (alle sporters, geen ecg), Ned. Tafeltennis Bond (nationale selecties, jaarlijks met ecg), Ned. Triathlon Bond (nationale selecties, met jaarlijks ecg), Ned. Volleybal Bond (alle selecties, jaarlijks, maar eenmalig ecg), Taekwondo Bond Nederland (selectie, met jaarlijks ecg); Kon. Ned. Atletiek Unie (geselecteerden, met ecg); Ned Klim en Bergsport Ver (nationale selectie, met ecg). Van een aantal bonden is het niet bekend.

Wat betreft het opsporen en analyseren van gevallen van plotse hartdood verschilt de situatie in Nederland in een belangrijk opzicht van sommige andere landen. In Nederland wordt in veel gevallen van plotse dood buiten het ziekenhuis geen obductie verricht, waarschijnlijk voor een deel doordat de kosten door de nabestaanden gedragen worden.

In andere opzichten bestaat er in Nederland een zeer gunstige context voor het screenen op stille hartafwijkingen. Zo wordt er internationaal vooraanstaand onderzoek verricht naar erfelijke hartafwijkingen. Verder zijn in de Nederlandse universitaire ziekenhuizen drie centra voor cardiogenetica gevestigd waar hoogwaardige patiëntenzorg wordt gecombineerd met wetenschappelijk onderzoek. Ook al is het niet een primair doel, het is toch een belangrijke omstandigheid dat een preparticipatiescreening een aanvulling kan vormen bij de cascadescreening zoals die nu vanuit de drie Nederlandse cardiogeneticacentra wordt georganiseerd. Sinds de start van deze initiatieven in

Nederland is het aantal consulten bij de centra sterk gestegen en bedraagt cumulatief inmiddels vele honderden. Beetje bij beetje worden de families met mutaties in kaart gebracht. Uit een onderzoek op basis van de tweecijferige postcodes is echter gebleken dat de spreiding van gescreenden over Nederland zeer onevenwichtig is (Hofman, 2007). Zo werd er uit zes van de negentig PC2-code gebieden in Nederland geen enkele patiënt verwezen. Hoewel de clustering voor een ziekte als HCM verklaard kan worden door het optreden van zogenoemde *founder*mutaties, geldt dit niet voor enkele andere aandoeningen zoals het LQTS. Al met al wordt naar schatting met cascadescreening ongeveer 20 % van de Nederlandse bevolking bereikt (Mededeling Prof. A.A.M. Wilde).

Onlangs is Sportcor opgericht. Dit is een landelijke registratie/databank. Doel van de registratie is tweevoudig:

1. Het bepalen van de incidentie van plotse hartdood en retrospectieve analyse van kenmerken van het slachtoffer (inclusief voorgeschiedenis en geneesmiddelen gebruik) en de omstandigheden van de dood ter identificatie van risico's en predisponerende factoren. Tevens wordt eerstegraads familieleden cardiogenetische screening aangeboden.
2. Uitvoeren van een prospectieve studie naar ecg-afwijkingen bij sporters en de predictieve waarde van preparticipatiescreening volgens het Lausanne-protocol.

Het CAREFUL onderzoek, gestart in juni 2008 door het AMC, UMC en Meander Medisch Centrum Amersfoort heeft tot doel om nader onderzoek te verrichten bij plotseling overleden jongeren en hun familieleden.

3.5 Overige voor- en nadelen, randvoorwaarden voor een pilot

3.5.1 Volksgezondheid en maatschappelijk belang

Het aanbieden van een vorm van preventieve screening aan een bepaalde categorie van de bevolking (in casu sporters aangesloten bij een sportbond) valt onder de definitie van bevolkingsonderzoek zoals verwoord in de Wet Bevolkingsonderzoek (WBO). De criteria die genoemd worden in de WBO voor het 'vergunningplichtig' zijn van een vorm van screening zijn niet van toepassing (Gezondheidsraad, 2006). Het gaat echter wel om screening van asymptomatische individuen die niet vanwege gezondheidsklachten medisch worden onderzocht. Voor de beoordeling van de wenselijkheid van screening op bevolkingsniveau wordt internationaal, en ook in Nederland, veelal vastgehouden aan de criteria die in 1968 zijn voorgesteld door Wilson en Junger (1968). In 1968 waren de diagnostische en therapeutische mogelijkheden veel minder dan tegenwoordig, en de indertijd door de WHO overgenomen criteria zijn in de loop der jaren aangevuld, aangepast en geherinterpreteerd (Mackenbach, 1995; Gezondheidsraad, 2008).

Aan de meeste van de belangrijkste criteria lijkt de Lausanne-screening te voldoen. Ook al komt plotse hartdood bij sporters relatief weinig voor, het betreft toch een dramatische gebeurtenis bij jonge, overigens gezonde mensen die door de screening een aanzienlijke hoeveelheid min of meer gezonde levensjaren kunnen winnen. De emotionele impact van een dergelijk overlijden is groot. Bovendien vertegenwoordigt sport toch een bijzondere maatschappelijke waarde, waarin de samenleving klaarblijkelijk bereid is veel te investeren. Het is moeilijk vol te houden dat alleen topsporters 'recht' hebben op een screening. Bovendien is er een bruikbare methode van opsporing en zijn er therapeutische consequenties die levensreddend kunnen zijn.

De rol van het ecg bij de sportkeuring is breed uitgemeten in de literatuur. Er bestaat brede overeenstemming dat screening op basis van alleen een vragenlijst en een lichamelijk onderzoek

bepaalde waarde heeft. Ook is men het erover eens dat een ecg een relatief goedkoop en eenvoudig middel is dat de sensitiviteit voor het opsporen van de onderliggende aandoeningen aanzienlijk kan verhogen. In die zin is het Amerikaanse standpunt ook enigszins inconsequent: wel een screening voor iedereen, maar zonder ecg. De voornaamste reden aangevoerd in de consensusverklaring van de American Heart Association betreft de kosten. Men is vooral bezorgd om de extra diagnostiek die een groot percentage foutpositieven met zich mee zou kunnen brengen (en wellicht de juridische consequenties van het niet uitvoeren van alle mogelijke diagnostische tests).

De testkenmerken van het ecg zijn inderdaad een cruciale factor die de kosteneffectiviteit van screening in hoge mate bepalen. Het is duidelijk dat het onderscheidende vermogen van het ecg sterk afhangt van de expertise en kennis van de beoordelaar. Een voorwaarde waaraan een screeningsprogramma ook zeker zou moeten voldoen, is de inzet van voldoende goed getrainde artsen voor de beoordeling van de ecg's. Deze beoordelaars dienen in het bijzonder een optimale kennis te hebben van het sport-ecg.

Een verdere voorwaarde waaraan een screeningsprogramma zeker zou moeten voldoen, is de aanwezigheid van een precies protocol voor de keuring. Daarbij moet inbegrepen zijn een uitvoerige beschrijving hoe te handelen bij vastgestelde afwijkingen, gespecificeerd per afwijking. Hoe wordt de patiënt voorgelicht, wat is het vervolgtraject, enzovoort. Wordt genetisch testen aan de patiënt voorgesteld, en in het verlengde daarvan cascadescreening?

3.5.2 **Ethische overwegingen**

De dilemma's van het vaststellen van een ziekte bij een asymptomatisch persoon zijn bekend. Er bestaat consensus dat het vroegtijdig opsporen van een ernstige ziekte niet wenselijk is als er geen therapeutische of andere compenserende consequenties zijn. In het geval van erfelijke en aangeboren hartafwijkingen is, zoals hierboven herhaaldelijk besproken, wel degelijk belangrijke winst te behalen. Dat neemt niet weg dat de bezwaren serieus genomen moeten worden.

De situatie bij een keuring is niet goed vergelijkbaar met die bij cascadescreening. In het laatste geval weet een familielid dat de kans groot is (meestal 50 % bij eerstegraadsfamilieleden) dat hij/zij drager is van de aandoening. Uit de ervaringen blijkt dat ongeveer de helft van degenen aan wie screening wordt aangeboden deze weigert (Prof. A.A.M. Wilde). In het geval van een sportkeuring is de a priori kans zo klein dat een serieuze afweging van de voors en tegens waarschijnlijk vaak niet gemaakt wordt. Daar komt bij dat een deel van de gekeurden nog erg jong is.

Daarnaast zijn er de verzekeringsproblemen die zich kunnen voordoen, zowel wat betreft levensverzekeringen als ziektekostenverzekeringen. Weliswaar is er in het laatste geval een opnameplicht, maar dat geldt alleen voor het basispakket. Verder zal een klein deel van de gekeurden worden afgeraden om te sporten. Het is niet uit te sluiten dat dat in enkele gevallen onterecht zal zijn. Bij sporten waarbij anderen gevaar lopen, is dat misschien te rechtvaardigen (vliegen, bergbeklimmen, duiken). Dat ligt moeilijker wanneer het gevaar uitsluitend de persoon zelf betreft. Ook de veroorzaakte ongerustheid zal bij sommigen onnodig zijn.

3.5.3 **Wetenschappelijk belang**

De afgelopen jaren is de kennis van erfelijke oorzaken en factoren die een rol spelen bij hart- en vaatziekten op uitzonderlijke wijze toegenomen. Die ontwikkeling is nog in volle gang, voortgestuwd door opeenvolgende technologische innovaties. Nederland neemt op het gebied van het cardiologische onderzoek, zowel klinisch als basaal, een vooraanstaande plaats in. De cardiogenetica is bij uitstek een gebied waar kliniek en laboratorium elkaar ontmoeten (translationeel onderzoek). De infrastructuur is goed. Er zijn drie zeer actieve poliklinieken cardiogenetica. Naast de grote databank van volwassenen met aangeboren hartafwijkingen (Concor) is er een databank van patiënten met erfelijke hartafwijkingen (Gencor), en recent is Sportcor opgericht. Ook participeren Nederlandse onderzoeksgroepen in grote Europese projecten naar de embryonale ontwikkeling van het hart en de

genen die daarbij betrokken zijn. Het is duidelijk dat een goed opgezette screening van sporters met een wetenschappelijk verantwoord systeem van dataverzameling kan bijdragen aan een grotere kennis van erfelijke oorzaken van plotse hartdood. Daar komt bij dat er behoefte is aan beter inzicht in de effecten die sport op het hart en op het ecg heeft. De ontwikkeling van de sportgeneeskunde als geneeskundige specialisatie biedt daarvoor een geschikt kader.

4 Slotoverwegingen en conclusies

4.1 Slotoverwegingen

Het cliché luidt dat sport emotie is. De emotie die meespeelt wanneer een jonge sporter sterft in actie, dringt misschien ook enigszins door in de discussies die in de vakliteratuur gevoerd worden over de wenselijkheid van een preparticipatiescreening voor alle sporters. De afgelopen jaren zijn er een aantal uitwisselingen van argumenten tussen voor- en tegenstanders verschenen parallel met de uiteenlopende consensusstandpunten van de specialistenorganisaties aan weerszijden van de Atlantische Oceaan. Enkele onderzoekers zijn uitgesproken pleitbezorgers van preparticipatiescreening voor alle sporters. Anderen zijn sceptischer.

Ook al heeft de preparticipatiescreening van jonge sporters aanleiding gegeven tot veel discussie en controverse, over het nut van enige vorm van screening bestaat wel grotendeels overeenstemming. De onenigheid en twijfels richten zich vooral op de vraag welke categorieën sporters gescreend zouden moeten worden en wat de beste methode van screening is. Het voornaamste verschil in standpunt tussen de Amerikaanse en de Europese specialistenorganisaties betreft de vraag of een ecg al dan niet onderdeel van de screening dient uit te maken.

De voornaamste reden om een screening in te voeren, ligt voor de hand: het voorkomen van de dood van jonge mensen in de kracht van hun leven. Opsporing van een hartziekte die zich nog niet heeft geopenbaard, biedt mogelijkheden ter preventie door aanpassing van levenswijze, gebruik van medicatie, operatie of implantatie van een pacemaker/ICD, met aanzienlijke verlenging van de levensverwachting als uitkomst. De zwaarstwegende argumenten die zijn aangevoerd tegen een screening betreffen de relatieve zeldzaamheid van plotse hartdood bij sporters, de hoge kosten en de twijfelachtige kosteneffectiviteit, de geringe sensitiviteit en specificiteit van de beschikbare screeningsmiddelen, onvoldoende inzicht in de mate waarin de prognose verbetert wanneer een nog asymptomatische aandoening wordt opgespoord, en daarmee samenhangend, het ethische dilemma dat zich voordoet wanneer een ogenschijnlijk gezond iemand op de hoogte gesteld moet worden van een verborgen ziekte.

Wat het moeilijk maakt om de voor- en nadelen van een screening goed en kwantitatief onderbouwd te evalueren, is dat de mogelijke onderliggende aangeboren of erfelijke hartafwijkingen die tot plotse dood kunnen leiden talrijk zijn. Om een realistische inschatting te kunnen maken, zou van alle oorzaken de prevalentie bekend moeten zijn, de testkarakteristieken van de diagnostische middelen voor die specifieke afwijkingen, en de risicoreductie die bereikt wordt bij ontdekking en (preventieve) behandeling. Bovendien is het zo dat een aantal oorzaken nog niet lang bekend zijn en dat het blootleggen van erfelijke hartziekten een proces in volle gang is. Van oorzaken die wel bekend zijn, bestaat soms een gebrek aan inzicht in het natuurlijke beloop van de ziekte. De expressie en penetratie zijn vaak buitengewoon variabel. En de cruciale vraag bij screening is wat het risico is bij dragers van de ziekte bij wie zich (nog) geen symptomen hebben voorgedaan. Juist over het te verwachten beloop bij asymptomatische dragers bestaat veel onzekerheid, vooral in het geval van HCM. Ook over de therapeutische mogelijkheden bij eenmaal ontdekte afwijkingen bestaat noodzakelijkerwijs nog veel onzekerheid, omdat het gedeeltelijk nog gaat om experimentele therapieën.

Tabel 4 Voor- en nadelen screening

Voordelen	Nadelen
<p>1) Voorkomen van plotse hartdood bij jongeren met nog een grote levensverwachting. Bij opsporing zijn adequate preventieve mogelijkheden beschikbaar.</p> <p>Afhankelijk van de aannames kunnen jaarlijks 6 tot 180 gevallen van plotse hartdood worden voorkomen als alle sporters één keer per twee jaar worden gekeurd.</p> <p>2) De screening is eenvoudig en het ecg is een relatief goedkope test met, voor de aandoeningen waar het om gaat, een vrij goede sensitiviteit.</p> <p>De overall sensitiviteit, mits in deskundige handen, lijkt tussen de 50 en 70 % te liggen.</p> <p>3) Er wordt kennis en inzicht verkregen in de prevalentie van 'stille' hartafwijkingen onder de algemene bevolking, en van de daarmee geassocieerde (relatieve) risico's.</p> <p>4) Er wordt inzicht verkregen in de ecg-veranderingen die sport veroorzaakt. Dit verhoogt tevens de sensitiviteit en specificiteit van de screening.</p> <p>5) De screening vormt een aanvulling op de cascadescreening</p>	<p>1) Grootschalige screening van asymptomatische individuen is duur.</p> <p>Bij tweejaarlijkse screening van alle sporters kunnen de totale kosten oplopen tot € 35-120 miljoen per jaar. Een schatting van de kosteneffectiviteit is op dit moment niet goed mogelijk. In de literatuur worden getallen genoemd die variëren van onder de duizend tot honderduizenden euro per gewonnen levensjaar.</p> <p>2) Voor sommige aandoeningen is de sensitiviteit erg laag.</p> <p>Vooraf anatomische afwijkingen zoals coronair arterie anomalieën worden overwegend 'gemist'. Ook een deel van de elektrische aandoeningen zullen op een standaard ecg niet altijd te zien zijn. Dit geldt zeker bij onvoldoende expertise.</p> <p>3) Het aantal foutpositieven kan, zeker bij onvoldoende expertise, hoog zijn. Dit is kostbaar en veroorzaakt (tijdelijk) onnodige ongerustheid bij de betrokkene.</p> <p>Daar staat tegenover dat het uiteindelijke foutpositieve percentage (na nader onderzoek) zeer laag zal zijn.</p> <p>4) Omdat de relatieve risico's op plotse hartdood nog onvoldoende bekend zijn, is het op dit moment waarschijnlijk dat een deel van de betroffenen onnodig de rol van patiënt krijgt.</p> <p>Vooraf in het geval van HCM is de prognose bij lichte gevallen onvoldoende bekend. Risicostratificatie wordt echter steeds beter mogelijk.</p>

Voordelen	Nadelen
6) Er is een wetenschappelijk belang: de cardiogenetica vormt bij uitstek een vruchtbaar terrein van ‘translationeel’ onderzoek.	

4.2 Conclusies ten aanzien van de centrale vraagstelling

1) *Wat zijn de voor- en nadelen van een preparticipatiescreening?*

De potentiële ‘opbrengst’ van de screening is in de eerste plaats uiteraard het voorkomen van (een groot deel van) de gevallen van plotse hartdood bij jongeren en de daardoor gewonnen levensjaren. Plotse hartdood op jonge leeftijd is, met een incidentie van 1-10:100.000 zeldzaam, maar doordat het om jonge overigens gezonde mensen gaat, kunnen per voorkomen geval veel gezonde levensjaren gewonnen worden. Daarnaast wordt gezondheidswinst behaald wanneer afwijkingen worden opgespoord die niet noodzakelijk tot plotse hartdood leiden, maar wel tot morbiditeit. Voorts draagt screening op erfelijke hartafwijkingen bij sporters bij aan het opsporen van aangedane families (en vult zo de cascadescreening aan). Daarmee is ook het wetenschappelijk onderzoek naar de verdere ontrafeling van de oorzaken van fatale hartziekten gebaat. Tegenover deze opbrengsten staan de kosten van screening en van aanvullend onderzoek bij een deel van de gescreenden, de inzet van voldoende deskundig personeel, en de belasting van een tot voor de screening asymptomatische jonge sporter met een nieuwe rol als patiënt. Omdat risicostratificatie nog onvoldoende door feiten is gedragen (hoewel voortdurend voortgang wordt geboekt), zullen noodzakelijkerwijs een deel van degenen bij wie een afwijking is geconstateerd onnodig belast worden met die status.

Ook al is bij relatief zeldzame aandoeningen a priori de kans klein dat de kosteneffectiviteitsratio’s vallen binnen grenzen die als acceptabel worden beschouwd, is het niet bij voorbaat uitgesloten dat die ratio’s vrij gunstig zijn. In de literatuur worden getallen met een grote spreiding genoemd, met als laagste waarde 8.800 dollar per gewonnen levensjaar. Die uitkomsten zijn echter wel gebaseerd op ‘optimistische’ aannames.

In Tabel 4 staat een overzicht van de voor- en nadelen.

2) *Aan welke randvoorwaarden dient een screening te voldoen?*

Op grond van al bekende gegevens zijn de belangrijkste praktische en organisatorische randvoorwaarden voor screening:

- Een infrastructuur die geschikt is voor grootschalige uitvoering van het Lausanne-protocol. Van essentieel belang daarbij is dat er een goed systeem van dataverzameling en centrale dataverwerking is om analyse en ‘leren van de ervaringen’ mogelijk te maken. Hiervoor dient voldoende digitale ecg-apparatuur beschikbaar te zijn.
- Voldoende artsen die specifiek getraind zijn in valide uitvoering van het Lausanne-protocol, in het bijzonder in het interpreteren van ecg’s.
- Het wegnemen van financiële barrières voor obductie na plotse hartdood.
- De aanwezigheid van protocol waarin zo precies mogelijk wordt vastgelegd welke weg wordt gevolgd als bij iemand, na nader cardiologisch onderzoek, een afwijking wordt gevonden. Daarbij geldt dat er inzicht moet worden gegeven in eventuele sociale/verzekeringstechnische/juridische consequenties

3) *Is een pilotstudy om effectiviteit van screening te evalueren zinvol?*

Een gerandomiseerde studie waarbij de incidentie van plotse hartdood wordt vergeleken tussen een gescreende groep sporters en een controlegroep sporters is, gezien de lage incidentie van plotse

harddood en het grote aantal geïnccludeerden dat daarvoor nodig zou zijn, niet haalbaar. Bovendien is niet goed in te zien hoe een geschikte controlegroep gerekruteerd zou kunnen worden. Een pilot met dit doel is dus ook niet zinvol.

Echter, een op vrijwillige basis aangeboden screening van sporters met een ecg kan wel een belangrijke bijdrage leveren aan het opsporen (naast de cascadescreening die al bestaat) van erfelijke en aangeboren hartafwijkingen die kunnen leiden tot plotse dood op jonge leeftijd.

Om een goede afweging voor het nut van preparticipatiescreening in Nederland te kunnen maken, is het van belang om meer inzicht te verkrijgen in de prevalenties van de onderliggende hartafwijkingen die met plotse harddood samenhangen en de daarmee geassocieerde risico's. Ook is er behoefte aan een grotere kennis over de kenmerken van het ecg bij sporters en over organisatorische en financiële consequenties van een grootschalige screening.

5 Aanbevelingen

1. Er geldt een aantal aanbevelingen: Om de mogelijkheden, die de vrijwillige screening zoals die nu al plaatsvindt biedt, optimaal te kunnen benutten, is het van essentieel belang dat er een uniform, gecentraliseerd, gedigitaliseerd, systeem van dataopslag komt (uiteraard met inachtneming van informed consent, enzovoort). Een initiatief als Sportcor – waarvan het registreren van atleten met afwijkende ecg's een belangrijke pijler is – lijkt hierbij veelbelovend. Dit kan waardevolle informatie opleveren over de prevalenties van de onderliggende aandoeningen, en de ecg-veranderingen die samenhangen met intensieve sportbeoefening en groei. Bovendien kan deze kennis benut worden om de sensitiviteit en specificiteit van het ecg te verbeteren. De verwachting is dat dit de kosteneffectiviteit van de screening sterk zal verbeteren.
2. Verricht de keuring volgens een nauwkeurig vastgesteld protocol. Dat moet ook een gedetailleerde beschrijving geven hoe te handelen bij vastgestelde afwijkingen en over voorlichting van de patiënt, het vervolgtraject, al dan niet genetisch testen, enzovoort.
3. De ervaring en kennis van de cardioloog en de sportarts die het ecg beoordelen is van grote invloed op de testkarakteristieken van het ecg. Laat de keuring daarom uitvoeren door daartoe opgeleide en voldoende (bij)geschoolde artsen. Dit voorkomt een nodeloos hoog percentage foutpositieven, wat bij een lage prevalentie al gauw tot grote inefficiëntie leidt. De literatuur laat zien dat hiermee veel winst te behalen is.
4. Bevorder een betere opsporing en evaluatie van plotse hartdood. Dit kan enerzijds door bewustmaking van huisartsen en voorlichting onder de algemene bevolking. Anderzijds dienen praktische en financiële belemmeringen voor het verrichten van pathologisch-anatomisch onderzoek (liefst inclusief DNA-analyse) te worden weggenomen. Zo zouden de kosten van obductie niet ten laste van de nabestaanden moeten komen. Invoering van een verplichte registratie met systematische melding door eerste hulp, ambulancediensten en huisartsen verdient overweging.

Literatuur

- Amital H, Glikson M, Burstein M, Afek A, Sinnreich R, Weiss Y, Israeli V. Clinical characteristics of unexpected death among enlisted military personnel. *Chest* 2004;126: 528-33.
- Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology and clinical relevance. *Circulation* 2002;105: 2449-54.
- Ashley EA, Raxwal V, Froelicher V. An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. *Progress Cardiovasc Dis* 2001;44: 55-67.
- Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, Thiene G, Tsatsopoulou A, Protonotarios N, McKenna WJ, Calkins H, Saffitz JE. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *New Eng J Med* 2009;360: 1075-84.
- Babetti N, Rienks R, Jambroes G, Hume A, Ronde J, Alwon F, Doevendans P. Cardiovascular screening of military recruits. 2009. Manuscript.
- Bader RS, Goldberg L, Sahn DJ. Risk of sudden cardiac death in young athletes: which screening strategies are appropriate/ *Pediatr Clin N Am* 2004;51: 1421-41.
- Bar-Cohen Y, Silka MJ. Sudden cardiac death in pediatrics. *Curr Op Pediatr* 2008;20: 517-21.
- Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1033-9.
- Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 1493-501.
- Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001;50: 290-300.
- Basso C, Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity. *Cardiol Clin*, 2007;25:415-22, vi.
- Beckerman J, Wang P, Hlatky M. Cardiovascular screening of athletes. *Clin J Sport Med* 2004;14: 127-33.
- Behr E, Wood DA, Wright M, Syrris P, Sheppard MN, Casey A, Davies MJ, McKenna W. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003;362: 1457-9.
- Berger S, Kugler JD, Thomas JA, Friedberg DZ. Sudden cardiac death in children and adolescents: introduction and overview. *Pediatr Clin N Am* 2004;51: 1201-9.
- Berul CJ. Congenital long-QT syndrome: who's at risk for sudden cardiac death? *Circulation* 2008;117: 2178-80.
- Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, Fernando F, Spataro A, Caselli S, Santini M, Maron BJ. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 446-52.
- Bille K, Figueiras D, Schamasch P, Kappenberger L, Brenner JJ, Meijboom FJ, Meijboom EJ. Sudden cardiac death in athletes: the Lausanne Recommendations. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006;13:859-75.
- Borleffs JW, Wilde AAM, Bots ML, Kruyt E, Mosterd A. *Medisch Contact* 2007;62(45):1851-1854.
- Chaitman BR. An electrocardiogram should not be included in routinepreparticipation screening of young athletes. *Circulation* 2007; 116:2610–2614.
- Christiaans I, Dijkman LM, Birnie E. ESCAPE-HCM study: Evaluation of Screening of Asymptomatic PatiEnts with Hypertrophic CardioMyopathy. Study design, objectives and expected results. *Neth Heart J* 2007;15: 216-20.

- Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990;89: 588-94.
- Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *New Engl J Med* 1998;339: 364-9.
- Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden cardiac death in adolescents and young athletes? *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1959-63.
- Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad H, et al. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus statement of the study group of sport cardiology of the working group of myocardial and pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26: 516-24.
- Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*, 2006a;296:1593-601.
- Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden cardiac death? *J Cardiovasc Med* 2006b;7:228-233.
- Corrado D, Michieli P, Basso C, Schiavon M, Thiene G. How to screen athletes for cardiovascular diseases. *Cardiol Clin*, 2007;25:391-7, v-vi.
- Corrado D, Thiene G. Protagonist: Routine screening of all athletes prior to participation in competitive sports should be mandatory to prevent sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2007;4:520-4.
- Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1981-9.
- Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, Roguin A, Tichnell C, James C, Russell SD, Judge DP, Abraham T, Spevak PJ, Bluemke DA, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005;112:3823-32.
- Dolmans AJ, Pool J, Erdman-Trip JF, Smit B, Lubsen J. Het risico van overlijden bij sport. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128: 595-8.
- Douglas P. Saving athletes' lives: a reason to find common ground? *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1997-9.
- Drezner JA, Rogers KJ, Zimmer RR, Sennett BJ. Use of automated external defibrillators at NCAA division I universities. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1487-92.
- Drezner JA, Courson RW, Roberts WO, Mosesso VN, Link MS, Maron BJ. Inter-association task force recommendations on emergency preparedness and management of sudden cardiac arrest in high school and college athletic programs: a consensus statement. *Heart Rhythm* 2007;4: 549-55.
- Drezner JA, Chun JSDY, Harmon KG, Derminer L. Survival trends in the United States following exercise-related sudden cardiac arrest in the youth: 2000-2006. *Heart Rhythm* 2008a;5: 794-9.
- Drezner JA. Contemporary approaches to the identification of athletes at risk for sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol*, 2008b;23:494-501.
- Drezner JA. Sudden cardiac death in young athletes: evidence supports a systematic screening programme before participation. *BMJ* 2008c;337: a309.
- Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR. Sudden unexpected death in persons < 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991;68: 1388-92.
- Eckhart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, Pearse LA, Virmani R. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004;141: 829-34.
- Eckhart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Potter PN. Causes of sudden death in young female military recruits. *Am J Cardiol* 2006;97: 1756-8.
- Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004;363: 1881-91.
- Elliott P, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, Tome Esteban MT, McKenna WJ. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92: 785-91.

- Elliott P, Spirito P. Prevention of hypertrophic cardiomyopathy-related deaths: theory and practice. *Heart* 2008; 94: 1269-75.
- Fuller CM, McNulty CM, Spring DA, Arger KM, Bruce SS, Chryssos BE, Drummer EM, Kelley FP, Newmark MJ, Whipple GH. Prospective screening of 5,615 high school athletes for risk of sudden cardiac death. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29: 1131-8.
- Fuller CM. Cost effectiveness analysis of screening of high school athletes for risk of sudden cardiac death. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32: 887-90.
- Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF (Eds). *Diagnosis and management of adult congenital heart disease*. London: Churchill Livingstone, 2003.
- Gezondheidsraad. Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2006. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/10.
- Giese EA, O' Connor F, Brennan FH, Depenbrock PJ, Oriscello RG. The athletic preparticipation evaluation: cardiovascular assessment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1008-14.
- Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is 'normal.' *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:333-6.
- Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008a;51: 2291-2300.
- Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital QT syndrome. *Circulation* 2008b;117: 2184-91.
- Groot FP. 'Sudden Death': Uitkomsten van cardiovasculaire preparticipatie screening van jonge sporters naar sportgerelateerde acute hartdood. Afstudeerscriptie. Rijksuniversiteit Groningen, 2008.
- Gussak I, Antzelevitch (Eds). *Electrical diseases of the heart. Genetics, mechanisms, treatment, prevention*. London : Springer, 2008.
- Hamilton, R.M., Fidler, L. Right ventricular cardiomyopathy in the young: an emerging challenge. *Heart Rhythm* (2009), doi: 10.1016/j.hrthm.2009.01.026.
- Harris KM, Sponsel A, Hutter AM, Maron BJ. Brief communication: cardiovascular screening practices of major North American professional sports teams. *Ann Intern Med* 2006;145: 507-11.
- Heidbüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, Vanhees L, Ector H, Willems R, Van Lierde J. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003;24: 1473-80.
- Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA* 2006;296: 1249-54.
- Hofman N, Tan HL, Clur S-A, Alders M, van Langen IM, Wilde AAM. Contribution of inherited heart disease to sudden cardiac death in childhood. *Pediatrics* 2007;120: e967-e973.
- IOC Medical Commission. Sudden cardiovascular death in sport: Lausanne Recommendations on preparticipation cardiovascular screening. http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_886.pdf.
- Kaufman, E.S., Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and short QT syndrome. *Heart Rhythm* (2009), doi: 10.1016/j.hrthm.2009.02.009.
- Kobza R, Roos M, Niggli B, Abächerli R, Lupi GA, Frey F, Schmid JJ, Erne P. Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm* 2009;6: 652-7.
- Lawless CE, Best TM. Electrocardiograms in athletes: interpretation and diagnostic accuracy. *Med Sci Sports Exerc*, 2008;40:787-98.
- Liberthson RR. Sudden death from cardiac events in children and young adults. *N Engl J Med* 1996;334: 1039-44.
- Mackenbach J. Screening: nieuwe mogelijkheden, nieuwe controversen? *Ned Tijdschr Geneeskunde* 1995;139: 734-9.

- Marcus FI, Zareba W, Calkins H, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia, clinical presentation and diagnostic evaluation: results from the North American multidisciplinary study. *Heart Rhythm* (2009), doi: 10.1016/j.hrthm.2009.03.013.
- Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, McGrew CA, Strong WB, Douglas PS, et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. *Circulation* 1996;94:850-6.
- Maron BJ. Cardiovascular risks to young persons on the athletic field. *Ann Intern Med* 1998;129:379 – 386.
- Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2000;342: 365-73.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy; a systematic review. *JAMA* 2002;287: 1308-20.
- Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003a;349:1064-75.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH, Spirito P, ten Cate FJ, Wigle ED. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003b;42:1687– 1713.
- Maron BJ, Douglas PS, Graham TP, Nishimura RA, Thompson PD. Task Force 1: preparticipation screening and diagnosis of cardiovascular disease in athletes. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1322-6.
- Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006;114:1633-1644.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy and other causes of sudden cardiac death in young competitive athletes, with considerations for preparticipation screening and criteria for disqualification. *Cardiol Clin*, 2007a;25:399-414, vi.
- Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007b;298: 405-12.
- Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, Dimeff R, Douglas PS, Glover DW, Hutter AM, Jr., Krauss MD, Maron MS, Mitten MJ, Roberts WO, Puffer JC. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2007c;115:1643-455.
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes. Analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009a;119:1085-92.
- Maron BJ, Haas TS, Shannon KM, Almquist AK, Hodges JS. Long-term survival after cardiac arrest in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* (2009b), doi: 10.1016/j.hrthm.2009.03.014.
- Maron BJ, Haas TS, Shannon KM, Almquist AK, Hodges JS. Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies. *Am J Cardiol* 2009c;104: 276-80.
- Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, Yano K. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:765-70.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of

- the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J.* 1994;71:215-8.
- Melacini P, Cianfrocca C, Calore C, et al. Abstract 3390. Marginal overlap between electrocardiographic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and trained athletes: Implications for preparticipation screening. *Circulation* 2007;116:765.
- Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, Sacher F, Kyndt F, Schott JJ, Albuissou J, Mabo P, Bezzina CR, Le Marec H, Wilde AA. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm* 2009;6: 341-8.
- Möhlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation* 2002;106: 2616-22.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616–23.
- Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007;115:2481–9.
- Myerburg RJ, Vetter VL. Electrocardiograms should be included in preparticipation screening of athletes. *Circulation* 2007; 116:2616–2626.
- Napolitano C, Priori SG. Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007;4:675-8.
- Nasir K, Bomma C, Tandri H, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation* 2004;110: 1527-34.
- Nora M, Zimmerman F, Ow P, Fenner P, Marek J. Abstract 3718: Preliminary Findings of ECG screening in 9,125 Young Adults. *Circulation*, 2007;116:845.
- Pan H, Richards AA, Zhu X, Joglar JA, Yin HL, Garq V. A novel mutation in LAMIN A/C is associated with isolated early-onset atrial fibrillation and progressive atrioventricular block followed by cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* (2009), doi: 10.1016/j.hrthm.2009.01.037.
- Panhuyzen-Goedkoop NM, Pluim BM, Senden PJ, Hoogsteen J, Bennekens H, Inklaar H e.a. Preventie van plotse dood in de sport bij jonge atleten in Nederland (consensusdocument). *Geneeskunde en Sport* 2005; 38(4): 107-112.
- Papadakis M, Whyte G, Sharma S. Preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in young competitive athletes. *BMJ* 2008;337:a1596.
- Pelech AN, Neish SR. Sudden death in congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am.* 2004 Oct;51(5):1257-71.
- Pelliccia A, Maron BJ. Preparticipation cardiovascular evaluation of the competitive athlete: perspectives from the 30-year Italian experience. *Am J Cardiol* 1995;75:827–9.
- Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Di Paolo FM, Spataro A, Biffi A, Caselli G, Piovano P. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000;102:278-84.
- Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26: 1422-45.
- Pelliccia A, Di Paolo FM, Corrado D, et al. Evidence for efficacy of the Italian national pre-participation screening programme for identification of hypertrophic cardiomyopathy in competitive athletes. *Eur Heart J* 2006;27:2196–200.

- Pelliccia A. The preparticipation cardiovascular screening of competitive athletes: is it time to change the customary clinical practice? *Eur Heart J* 2007;28: 2703-5.
- Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Accettura D, Cantore R, Castagna W, Ciacciarelli A, Costini G, Cuffari B, Drago E, Federici V, Gribaudo CG, Iacovelli G, Landolfi L, Menichetti G, Atzeni UO, Parisi A, Pizzi AR, Rosa M, Santelli F, Santilio F, Vagnini A, Casasco M, Di Luigi L. Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large, unselected population undergoing pre-participation cardiovascular screening. *Eur Heart J* 2007;28:2006-10.
- Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited a comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1990-6.
- Pelliccia A. Differences in cardiac remodeling associated with race. Implications for pre-participation screening and the unfavorable situation of black athletes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 2263-5.
- Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management. *Eur Heart J* 1999;20:174 –95.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome clinical impact. *Circulation* 1999;99:52 –33.
- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ. *Circulation* 2000;102: 2509-15.
- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002;105:1342-7.
- Priori SG, Schartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866–74.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with betablockers. *JAMA* 2004;292:1341– 4.
- Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, Priori SG, Mannarino S, Schwartz PJ. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2006;27:1824-32.
- Robles de Medina EO. Klinische elektrokardiografie. Een handleiding voor zelfstandige beoordeling van het ECG. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2000.
- Savage DD, Seides SF, Clark CE, Henry WL, Maron BJ, Robinson FC, Epstein SE. Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1978;58:402-8.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long QT syndrome: genespecific triggers for life threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
- Sharma S, Whyte G, Elliott P, Padula M, Kaushal R, Mahon N, McKenna WJ. Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior athletes. *Br J Sports Med* 1999;33: 319-24.
- Sherrid MV, Daubert JP. Risks and challenges of implantable cardioverter-defibrillators in young adults. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;5:237-63.
- Sofi F, Capalbo A, Pucci N, Giuliattini J, Condino F, Alessandri F, Abbate R, Gensini GF, Califano S. Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: cross sectional study. *BMJ* 2008;337:a346.
- Steinberger J, Lucas RV Jr, Edwards JE, Titus JL. Causes of sudden unexpected cardiac death in the first two decades of life. *Am J Cardiol* 1996;77: 992-5.
- Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AAM. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005;112: 207-13.
- Tanaka Y, Yoshinaga M, Anan R, Tanaka Y, Nomura Y, Oku S, Nishi S, Kawano Y, Tei C, Arima K. Usefulness and cost effectiveness of cardiovascular screening of young adolescents. *Med Sci Sports Exerc*, 2006;38:2-6.

- Tear D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8.
- Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*, 2007;2:45.
- Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al. Exercise and acute cardiovascular events: placing the risks into perspective. Scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. In collaboration with the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2007;115:2358–68.
- Thompson PD. Preparticipation Screening of Competitive Athletes. Seeking Simple Solutions to a Complex Problem. *Circulation* 2009;119:1072-4.
- Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, et al. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27: 641–647.
- Vincent GM. The long-QT syndrome: bedside to bench to bedside. *New Engl J Med* 2003;348: 1837-8.
- Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005;6:569 – 74.
- Viskin S. Too long, too short, or just right: the QT interval. *Heart Rhythm* 2009.
doi:10.1016/j.hrthn.2009.02.044
- Vreede-Swagemakers JJM de, Gorgels APM, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJAP, Houben LGE, Wellens HJJ. Out-of hospital cardiac arrest in the 1990s: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 1500-5.
- Wellens HJJ, Conover M. The ECG in emergency decision making. 2nd edition. St.Louis, Missouri: Saunders, 2006.
- Wilde AAM, van Langen IM, van Tintelen JP, Hauer RNW. Presymptomatisch onderzoek na plotselinge hartdood in de familie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143: 1643-8.
- Wilde AA, Antzelevitch C, Borggreffe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002 ;106: 2514-9.
- Wilde AAM, van Langen IM, Mannens MMAM, Waalewijn RA, Maes A. Plotseling overlijden op jonge leeftijd en het belang van moleculair-pathologisch onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149: 1601-4.
- Wilde AAM, Bezzina CR. Genetics of cardiac arrhythmias. *Heart* 2005;91: 1352-8.
- Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease. Genève: World Health Organization, 1968.
- Wilson MG, Basavarajaiah S, Whyte GP, Cox S, Loosemore M, Sharma S. Efficacy of personal symptom and family history questionnaires when screening for inherited cardiac pathologies: the role of electrocardiography. *Br J Sports Med*, 2008;42:207-11.
- Wingfield K, Matheson GO, Meeuwisse WH. Preparticipation evaluation: an evidence-based review. *Clin J Sport Med* 2004;14: 109-22.
- Wren C. Screening children with a family history of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92: 1001-6.
- Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Jackson Hall W, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14: 337-41.
- Zareba W, Cygankiewicz I. Long QT syndrome and short QT syndrome. *Progr Cardiovasc Dis* 2008;51: 264-78.

Bijlage 1: Onderliggende aandoeningen

Bij de mogelijkheden tot het opsporen van ‘stille’ hartziekten speelt een grote rol, dat in het afgelopen decennium, mede door de ‘DNA-revolutie’ en andere doorbraken in fundamenteel onderzoek, de kennis van aangeboren en erfelijke hartafwijkingen spectaculair is toegenomen. Vooral de ontdekking van de ene genetische oorzaak na de andere van structurele en ‘elektrische’ hartziekten (zie verder) heeft het mogelijk gemaakt de oorzaak van plotse hartdood in een groot deel van de gevallen met grote mate van zekerheid vast te stellen.

Hierna wordt een beknopt overzicht gegeven van de aangeboren en erfelijke afwijkingen waarvan bekend is dat ze plotse hartdood kunnen veroorzaken.

Elektrische hartaandoeningen

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen primair elektrische en secundair elektrische aandoeningen. De laatste groep omvat de ‘structurele’ afwijkingen (cardiomyopathieën). De primair elektrische aandoeningen worden veroorzaakt door afwijkingen (als gevolg van gendefecten) van de eiwitmoleculen die de ion-kanaaltjes in de membraan van de spier- en geleidingsvezels van het hart vormen.

ACHTERGROND: De elektrische activatie-impuls die zich voorafgaand aan iedere hartslag vanuit de sinusknoop over het hart verspreidt, ontstaat doordat er kleine kanaaltjes in de celmembranen van de hartvezels achtereenvolgend open en dicht gaan waardoor stroompjes in de vorm van geladen deeltjes (ionen) gaan stromen van binnen naar buiten de cel en vice versa. Het veranderende spanningsverschil over de celmembraan (het binnenste is negatief ten opzichte van de omgeving buiten de cel) plant zich voort (de actiepotentiaal). Het macroscopische effect van de optelsom van de stroompjes in de talloze kanaaltjes wordt zichtbaar in de karakteristieke vorm van het eeg.

De membraankanaaltjes zijn opgebouwd uit specifieke eiwitten in de celmembraan. Als daarin op een bepaalde plaats een aminozuur vervangen wordt door een ander aminozuur als gevolg van een genmutatie, verandert de structuur en daarmee de eigenschappen van een dergelijk kanaaltje. Er zijn verschillende typen kanaaltjes, voor verschillende ionen, in het bijzonder natrium, kalium en calcium. Omdat het dus feitelijk afwijkingen van de ion-kanaaltjes zijn worden deze ziektes in het Engels veelal aangeduid als ‘channelopathies’.

De ontrafeling van de oorzaken van deze aandoeningen kan gerekend worden tot de grote succesverhalen van de grote vooruitgangen van het celbiologische en fysiologische onderzoek van de afgelopen decennia.

Lange QT-syndroom (LQTS)

Het lange QT-syndroom is ruim vijftig jaar geleden voor het eerst beschreven (Jervell en Lange-Nielsen) als specifieke eeg-afwijking. Zoals de naam aangeeft, wordt deze groep aandoeningen gekenmerkt door een karakteristieke verlenging van de QT-tijd op het eeg. De QT-tijd is de tijd die verloopt tussen het begin van het QRS-complex (de eerste deflectie van de iso-electrische lijn na de P-top) tot en met het einde van de T-top. De QT-tijd representeert de totale tijd van depolarisatie en repolarisatie van de ventrikels. Omdat de QT-tijd ook afhangt van de hartfrequentie wordt meestal een soort standaardisatie uitgevoerd door de QT-tijd te corrigeren voor hartfrequentie. Meestal wordt de QTc berekend met de formule van Bazett (QT gedeeld door de wortel uit het voorafgaande RR-interval). Wat precies de grenzen zijn van normaal voor de waarde van de QTc is nog steeds niet

helemaal duidelijk. Meestal wordt aangehouden dat een waarde van > 450 msec verlengd is. Echter, mede door het genetische onderzoek van familieleden is duidelijk geworden dat een deel van de dragers van de mutatie(s) QTc waardes hebben die binnen de als normaal opgevatte range liggen. Nog onlangs is getracht tot een meer nauwkeurige vaststelling te komen van de normaalwaardes in een analyse van de ecg's van bijna 42.000 Zwitserse rekruten (als onderdeel van hun keuring verplicht gemaakt), de grootste serie tot nog toe (Kobza et al., 2009). Daaruit bleek dat 98 % van de gemeten waardes vielen binnen een range van 347 ms tot 445 ms.

Het LQTS wordt veroorzaakt door een mutatie in een van de genen die coderen voor eiwitten die deel uitmaken van de kaliumkanalen of de natriumkanalen. Het genetische defect leidt tot de vervanging van een aminozuur in de eiwitten die het kanaal vormen, waardoor de functie verandert. Er zijn meerdere genen bij betrokken, met een scala aan verschillende mutaties. Momenteel worden er vijf hoofdvormen onderkend (LQT1, LQT2, LQT3, LQT5 en LQT6, en dan nog een aantal LQT-gerelateerde aandoeningen waarbij mutaties in andere genen een rol spelen, tot en met LQT12 (Goldenberg et al., 2008a). In 75 % van de in Nederland bekende families lukt het een mutatie op te sporen. De prevalentie wordt geschat op 1:5.000 of hoger. Door de veranderde kanaalfunctie is er een groter risico op ventriculaire ritmestoornissen. De grootte van het risico is gerelateerd aan de lengte van de (voor hartfrequentie gecorrigeerde) QT-tijd. De kans op overlijden bij onbehandeld zijn, wordt geschat op 5 % per jaar. Behandeling hangt af van familiegeschiedenis, mutatie, en ecg, en bestaat in de eerste plaats uit leefstijladviezen en het vermijden van bepaalde geneesmiddelen. In andere gevallen is de behandeling medicamenteus (β -blokkers) of soms met een pacemaker of ICD. Door DNA-onderzoek kunnen dragers (presymptomatische screening) worden opgespoord. Het is echter nog niet duidelijk of dragers met een normale QT-tijd (30 %) behandeld moeten worden. Er zijn nog geen lange follow-up studies, dus de winst aan levensjaren door behandeling is nog niet bekend (Wilde, 1999). Naar schatting heeft de helft van de dragers geen symptomen (Vincent, 2003). De symptomen die wel optreden, kunnen beperkt blijven tot (herhaalde) episodes van flauwvallen (syncope). Afgezien van het QT-interval en demografische kenmerken wordt ook genotypering gebruikt voor risicostratificatie (Priori et al., 2003). Een belangrijke bron van gegevens vormt de International Long QT Syndrome Registry, opgericht in 1971. Een relevant inzicht dat die data hebben opgeleverd, is dat de grootte van het risico leeftijds specifiek is. Dit impliceert dat de patiënt regelmatig gescreend moet blijven worden. Het risico is onder de zestien jaar bij jongens hoger, maar wordt daarna juist bij meisjes hoger. Uit een longitudinale studie van ruim drieduizend patiënten bleek het cumulatieve risico van 1 tot 12-jarige leeftijd op een levensbedreigende *cardiac event* 5 % bij jongens en 1 % bij meisjes. De sterkste voorspellers voor hartstilstand of plotse dood zijn de lengte van QTc (liefst herhaaldelijk gemeten), frequentie van syncopes, en (onduidelijk) genotype. Ook lijkt het van belang te zijn waar in het molecuul de mutatie zich precies bevindt. Wel lijkt de trigger voor het optreden van een event verschillend per genotype. Dit zou kunnen leiden tot verdere subtypering en risicostratificatie. Geassocieerd met het risico van inspanning is vooral LQT1. Voor praktische doeleinden wordt momenteel een drievoudige risicoclassificatie gebruikt: hoog, middel en laag, op basis van QTc en voorgeschiedenis. Het lijkt erop dat medicamenteuze therapie een reductie oplevert van 60-75 % in het optreden van levensbedreigende *events*. ICD's lijken zeer effectief (van 16 % naar 1,3 % over acht jaar follow-up (Goldenberg et al., 2008a,b).

Naast de lange QT-syndromen bestaan er ook afwijkingen van de ion-kanalen die juist voor een te korte QT-tijd zorgen. Plotse dood ten gevolge van een erfelijk korte QT-tijd is voor het eerst pas in 2000 beschreven. Tot nu toe zijn er slechts enkele families bekend bij wie deze afwijkingen voorkomen. Verschillende mutaties in genen die coderen voor kaliumkanaalmoleculen zijn beschreven.

Brugadasyndroom

Het brugadasyndroom is vernoemd naar de drie Catalaanse broers en cardiologen die in 1992 de karakteristieke ecg-afwijking beschreven die deze autosomaal dominant overervende ziekte kenmerken. Het is inmiddels bekend dat de ziekte (ook wel: rechterbundeltakblok/ST-segment elevatie syndroom genoemd) vaak veroorzaakt wordt door mutaties in de natriumkanalen (SCN5A; natriumkanal 5A), maar er zijn waarschijnlijk ook andere genen betrokken. Dat inzicht heeft tevens duidelijk gemaakt dat er naast het oorspronkelijke patroon twee verwante ecg-beelden tot het syndroom behoren die soms pas zichtbaar worden na een medicamenteuze provocatietest. Bovendien is het brugadasyndroom verwant aan Progressive Cardiac Conduction Disease. Diagnostische ecg-criteria zijn opgesteld in de vorm van een consensusverklaring (Wilde, 2005). In tegenstelling tot het LQTS overlijden de patiënten meestal 's nachts in de slaap. De prevalentie is niet goed bekend. De behandeling bestaat meestal uit het implanteren van een ICD. Risicoschatting wordt gedaan met aanvullend onderzoek: inspanningsonderzoek (doet de ecg-afwijking afnemen) en Holsteronderzoek. Het probleem blijft echter dat de therapeutische en preventieve mogelijkheden beperkt zijn. De enige optie is om hoogrisicopatiënten een ICD te geven. Recentelijk is de mogelijkheid van risico stratificatie op basis van genotype onderzocht (Meregalli et al., 2009).

Catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardiën (CPVT)

Dit is in feite de enige aandoening waarbij de ritmestoornissen alleen optreden tijdens inspanning, grote emotie of stress, onder invloed van adrenaline. Het rust-ecg is normaal. De afwijkingen worden pas zichtbaar op een inspanning-ecg of een 24 uursregistratie. De behandeling is medicamenteus (een β -blokker). CPVT is ook een autosomaal dominant overervende aandoening met wisselende expressie. Er zijn twee genen bekend: Ryanodine2receptor en Calsequestrin2, die diagnostiek in 60 % van de gevallen mogelijk maken. De mutatie verschilt per familie.

Wolff-parkinson-white syndroom

In tegenstelling tot de hierboven genoemde afwijkingen is het wolff-parkinson-whitesyndroom, als klinisch syndroom inclusief de ecg-kenmerken in de 30 beschreven door de naamgevers van het syndroom, geen afwijking van de ion-kanalen. De pathologie berust op een extra bundel (accessory pathway) van geleidend weefsel tussen boezems en ventrikel. Als zodanig zou het ook een anatomische afwijking genoemd kunnen worden.

Structurele hartaandoeningen

Onder deze categorie vallen voornamelijk afwijkingen van de hartspiervezels, de cardiomyopathieën.

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM)

Deze ziekte van de hartspier uit zich in een verdikking van de wand van het linkerventrikel en van het ventrikeltussenschot. De mate van verdikking kan extreem zijn en de ventrikelholte vrijwel volledig dichtdrukken. Microscopisch zijn de vezels niet alleen vergroot, maar ook de onderlinge ordening van de vezels ('alignment') is verstoord, er treedt verbindweefseling op en de interstitiële component neemt toe. Daardoor ontstaat er lokale belemmering van de prikkelgeleiding, en daarmee een substraat voor aritmievorming, wat uiteindelijk kan leiden tot fatale ritmestoornissen.

De aandoening komt vrij veel voor, ongeveer 1:500 of 0,2 % (Maron, 2002). Plotse dood kan optreden door een fatale ritmestoornis die soms door inspanning wordt geprovoceerd. Ook deze ziekte erft autosomaal dominant over, maar de expressie is erg variabel. Alle (minstens zeven) geïdentificeerde causatieve genen coderen voor eiwitten die een functie hebben in het tot stand komen van de hartcontractie, zoals het myosine-bindend eiwit type C, de β -myosine zware keten eiwit, en troponine-T. De afwijkende vorm van het betreffende eiwit ten gevolge van de mutatie (bijvoorbeeld leidend tot

een aminozuursubstitutie) ligt ten grondslag aan de hypertrofie, die waarschijnlijk een compensatie is voor de verminderde functie. Een bijzonder ernstige vorm is het gevolg van mutaties in het laminine A/C-gen.

Het eeg is abnormaal bij 75-95 % van de patiënten (Maron, 2002). HCM manifesteert zich echter soms pas in de loop van de groei, en soms zelfs pas op latere leeftijd (Maron, 2002). Voor een groot deel van de patiënten is de levensverwachting vrij normaal. Er is echter een subgroep van patiënten met een sterk verhoogd risico, vooral op plotse dood en op latere leeftijd hartfalen. Risicofratificatie is dus een grote uitdaging.

Met het oog op de behandeling worden patiënten ingedeeld naar risico, op grond van diagnostische criteria met behulp van 24 uren-eeg-registraties, inspanningsonderzoek, en invasief elektrofysiologisch onderzoek. Ook genotypering is belangrijk bij het schatten van het risico op plotse dood.

Behandeling kan bestaan uit medicatie, een operatie, alcoholinjectie in de hartspier, of een pacemaker of ICD. Daarnaast worden leefregels gegeven, zoals het vermijden van piekbelasting.

De herkenning dat HCM binnen families voorkomt, stamt uit 1958 met een artikel van Tear die wees op het familiair voorkomen en het verband met plotse dood van asymmetrische ventrikelhypertrofie (Tear, 1958). Het eerste gen werd geïdentificeerd in 1989. Sinds Tears publicatie heeft het perspectief op HCM belangrijke wijzigingen ondergaan. Aanvankelijk overheerste het beeld dat het een ernstige aandoening was die zich op jonge leeftijd manifesteerde en gepaard ging met een sterk verhoogd risico op plotse hartdood en hartfalen. In de loop der jaren is echter het besef doorgedrongen dat het beeld vertekend was doordat het vooral de ernstige gevallen zijn die onder de aandacht van de medische specialist komen. Naarmate er meer *population-based* gegevens en resultaten van familie-screening naar boven kwamen, zijn de inzichten aanzienlijk bijgesteld. Aan de andere kant is het ook zo dat is gebleken dat HCM veel vaker voorkomt dan gedacht (Elliott, 2008). De opvatting is nu veeleer dat HCM relatief vaak voorkomt, maar in het algemeen vrij mild en onschuldig is, terwijl er een subgroep van patiënten is met een veel ernstigere vorm van de ziekte en een veel groter risico op letale complicaties. Het is daarom van groot belang de hoogrisicopatiënten te herkennen. Daartoe is op basis van consensus een aantal criteria opgesteld die betrekking hebben op voorgeschiedenis en familiegeschiedenis en resultaten van meer gespecialiseerde onderzoeken, naast echocardiografie en eeg.

Er dient echter te worden opgemerkt dat er een belangrijk verschil in inzicht bestaat over de prognose van HCM. Dit is vooral van belang als het gaat om het opsporen van asymptomatische gevallen, zoals bij een screening. Gegevens over de prognose van mensen met HCM bij wie de afwijking niet ontdekt zou zijn, ontbreken.

Helaas zijn er vrijwel geen gerandomiseerde prospectieve studies waarin de effectiviteit van therapeutische maatregelen is geëvalueerd. Indirect kan er echter wel iets worden gezegd over de risico reductie die ICD-implantatie geeft door het aflezen van de ICD-recordings van stroomstoten. Zo is berekend dat bij patiënten met een eerdere reanimatie de incidentie van ICD pulsen 10 % per jaar is, en ongeveer 4 % bij andere hoogrisicopatiënten (Maron et al., 2000, 2007b).

Gedilateerde cardiomyopathie (HCM)

Dilatatie (verwijding) van de linkerventrikel ten gevolge van cardiomyopathie hangt meestal samen met langbestaande hypertensie, ischemische hartziekten of infecties. Er komen echter ook familiale vormen voor en er zijn al twee causale genen geïdentificeerd. Ook deze vorm van cardiomyopathie kan tot plotse dood leiden.

Aritmogene rechterventrikeldysplasie (ARVD)

Aritmogene rechterventrikeldysplasie is ook een cardiomyopathie waarbij vervetting en verbindweefseling van de wand van de rechterventrikel optreedt (maar ook andere plaatsen kunnen aangedaan zijn). Niet lang geleden is gevonden dat in 25 % van de gevallen (in een Duitse studie) mutaties aanwezig zijn in het gen dat codeert voor het eiwit plakofilline, een eiwit met een 'structurele' functie in het hartweefsel. Ook mutaties in het desmoplakine-gen zijn beschreven. Op dit moment zijn vier genen bekend (Plakophyline2, desmoplakine, desmogeline, ryanodine2receptor). Bij ruim de helft van de patiënten kan een mutatie aangetoond worden. In de Venetoregio was dit de meest voorkomende afwijking bij screening gevonden. De structurele afwijkingen kunnen ventrikelfibrilleren veroorzaken.

De diagnose wordt in de praktijk gesteld op basis van een aantal klinische criteria die zijn vastgesteld door een expert panel (McKenna et al., 1994). ARVD is op het ecg herkenbaar (negatieve ST-segmenten precordiaal en (soms zichtbaar) epsilongolven). De prevalentie in de Italiaanse Venetoregio wordt geschat tussen de 1 op 2.500 tot 5.000 (Thiene et al., 2007).

Anatomische hartaandoeningen en aandoeningen van de aorta

Er is een groot scala aan aangeboren anatomische afwijkingen van het hart en de grote vaten. De prevalentie bij geboorte nadert waarschijnlijk de 1 %. De meeste afwijkingen zullen echter ontdekt worden voor de 12-jarige leeftijd. Binnen de context van een preparticipatiescreening zijn alleen de afwijkingen relevant die, onontdekt, als eerste manifestatie plotse dood kunnen hebben.

Hieronder vallen de klepafwijkingen (mitralisklep en aortaklep; pulmonalisstenose).

Abnormale origine (uit de verkeerde sinus) of verloop (intramuraal) van de coronair arteriën kan plotse dood veroorzaken door beknelling van de coronair arterie. Zoals uit de literatuur blijkt (zie verder), vormt deze categorie afwijkingen een belangrijke oorzaak van plotse dood.

Voorts kunnen we onder deze categorie rekenen de aorta-afwijkingen bij de ziekte van Marfan, die kan leiden tot dood door dissectie, de aangeboren afwijkingen als coarctatio aortae, een bicuspide aortaklep, en andere 'gemiste' aangeboren afwijkingen als septumdefecten.

Een waarschijnlijk kleine categorie bestaat uit de patiënten met aangeboren hartafwijkingen die ooit ontslagen zijn van behandeling.

Overige aandoeningen

Myocarditis, een ontsteking van de hartspier, wordt vrij vaak genoemd als oorzaak. In de Venetoregio werd dat in 13 % van de gevallen gevonden (Corrado et al., 2006a), en in een Amerikaans onderzoek in 5,2 % van de gevallen (Maron et al., 2003a). In oudere studies worden nog hogere percentages genoemd, van 20 tot 40 % (zie de review (Liberthson, 1996)). Aangezien het over het algemeen om een acute aandoening gaat (meestal een virale infectie), zal dit meestal niet voorkomen worden door screening.

Ook premature atherosclerose ten gevolge van erfelijke lipidenafwijkingen (zoals de verschillende vormen van familiale hypercholesterolemie) kan aan de basis liggen van plotse hartdood bij jongeren. Vroeger was dit een frequente oorzaak, maar door opsporing en screening van familieleden zijn de meeste families bekend en kunnen met statines behandeld worden, waardoor vroege hartinfarcten grotendeels worden voorkomen.

Bijlage 2: Epidemiologie

Incidentie

De meeste studies in de literatuur hebben betrekking op plotse dood bij sporters (atletes), onafhankelijk van de vraag of de dood tijdens sportactiviteiten optrad. Wat precies de definities zijn van wat een sporter is en welke activiteiten tot sport gerekend worden, verschilt wel enigszins per studie, evenals de categorie van de sporter: soms gaat het om topsport, soms om enige sport in competitieverband uitgevoerd, ook al is dat op het laagste niveau, zoals geldt voor veel Italiaanse studies.

Studies waarin getracht is de incidentie van plotse hartdood bij sporters in kaart te brengen, zijn vrijwel allemaal afkomstig uit Italië of de VS. Wat betreft Nederland is er één studie uit de jaren 80.

De studie (Van Camp, 1995) rapporteerde de incidentie van plotse hartdood bij sportende middelbare scholieren (high school) en collegestudenten. Data hebben betrekking op een periode van tien jaar (1983-1993), en werden verzameld door het National Center of Catastrophic Sports Injury Research. Naar schatting deden in de periode jaarlijks steeds drie miljoen scholieren en collegestudenten aan sport in georganiseerd verband. Sportdoden werden opgespoord via de verschillende school- en collegesportfederaties, en verder via de kranten en de media. Er werden 160 doden geïdentificeerd. De meest frequente doodsoorzaken waren HCM, gevolgd door CA-anomalieën. De incidentie werd berekend als 0,44/100.000 (mannen en vrouwen samengenomen, het artikel rapporteert apart), maar dat omvatte ook enkele gevallen van niet-cardiale dood.

Liberthson poolde de data van negen tot dan toe verschenen studies, die in totaal 469 sterfgevallen beschreven bij kinderen en jongeren van één tot twintig jaar, met een berekende incidentie variërend van 1,3 tot 8,5 per 100.000 persoonjaren (Liberthson, 1996).

Maron spoorde zo veel mogelijk sportdoden op in de VS over de periode 1985 tot 1995, en analyseerde alle beschikbare informatie inclusief interviews met getuigen en familieleden (Maron et al., 1996). Er werden 158 plotse doden onder sporters gevonden, waarvan 24 (15 %) niet-cardiaal. De mediane leeftijd was zeventien jaar (range twaalf tot veertig jaar). Bij 90 % was er een directe relatie met sportactiviteit. HCM werd gevonden in 36 % van de gevallen, en duidelijk vaker bij zwarte sporters. Daarna kwamen de CA-anomalieën (13 %). Overigens werd bij 3 % een aortadissectie door marfansyndroom gevonden.

Een andere studie van Maron betrof onderzoek in de staat Minnesota (Maron, 1998). Er werd gebruik gemaakt van de data van een verplichte verzekering tegen 'catastrophic injury' c.q. dood voor alle middelbare scholieren (vijftien tot zeventien jaar) die deelnamen aan competitie sport (*interscholastic sports*), gedurende de periode 1985/6 tot 1996/7. Er werden drie doden geteld (CA-anomalie, AS, en myocarditis), wat neerkwam op een incidentie van 0,46/100.000 persoonsjaren. Er dient echter te worden opgemerkt dat alle sporters al waren blootgesteld aan een preparticipatiescreening (die wellicht extra scherp was in verband met de verzekering; helaas worden geen details over de screening gegeven).

In een recent artikel geeft Maron een overzicht van alle geregistreerde sportdoden (plotse dood bij *competitive athletes*) in de VS over de periode 1980 tot 2006 (Maron et al., 2009a). De data zijn verzameld door de US National Registry of Sudden Death in Athletes in Minneapolis. Er werd een duidelijk stijgende trend gezien van 6 % per jaar. Over de laatste zes jaar was er een gemiddelde van 66 doden per jaar, wat werd berekend als neerkomend op 0,6/100.000 persoonsjaren (eigenlijk: 'sporterjaren'). De doodsoorzaken omvatten echter naast hartziekte (56 %), ook hartdood ten gevolge van trauma (25 %), en hitte collaps (2 %). Onder de strikte cardiovasculaire doden was de incidentie gemiddelde 66 per jaar over de laatste zes jaar. 82 % van de sterfgevallen vond plaats tijdens sport. De

meest voorkomende oorzaak was HCM (36 %) en congenitale coronaire anomalieën (17 %). LQTS en brugadasyndroom maakten samen 4 % uit. Het valt echter zeer te betwijfelen of de gesignaleerde trend reëel is of dat er eerder sprake is van een betere opsporing van gevallen in meer recente jaren. Afgezien van gevallen die rechtstreeks gemeld zijn aan de Registry, zijn gevallen opgespoord uit bronnen uiteenlopend van nieuwsberichten tot juridische documenten en pathologieverslagen. De leeftijdsgrenzen waren 8 tot 39 jaar, maar met 65 % onder de 18 jaar, en 29% tussen 18 en 25 jaar. Overigens schatte Maron de incidentie in Minnesota recentelijk hoger, op 0,93/100.000 (Maron et al., 2009c).

In de Italiaanse Venetoregio was de incidentie onder 12- tot 35-jarige sporters in de jaren 1979-1981, voor de invoering van de verplichte screening, 4,2/100.000 sportersjaar. Bij niet-sporters van dezelfde leeftijd was dat 0,77/100.000 niet-sporters per jaar. Vergelijking met de veel lagere incidentie in recente jaren vormt de sterkste aanwijzing voor de effectiviteit van screening (zie verder). Voorts schatte Corrado dat het relatieve risico op plotse dood van sporters ten opzichte van niet-sporters 2,1 was (Corrado et al., 1998, 2003).

Uit alle studies blijkt dat plotse hartdood veel vaker voorkomt bij jongens/mannen dan bij meisjes/vrouwen, ongeveer in een verhouding van 9-10:1.

De enige Nederlandse studie waarin getracht werd een schatting te maken van het aantal sportgerelateerde doden is meer dan twintig jaar oud (Dolmans, 1984). Voor dat onderzoek werd het aantal doden tijdens sportbeoefening geteld over een periode van drie jaar. Om casussen te vinden werden artsen benaderd via een advertentie in de meest gelezen medische bladen met het verzoek gevallen te melden, en huisartsen werden direct aangeschreven. Daarnaast werd de sportwereld benaderd via een artikel in verschillende bondsbladen en enkele media-acties. Ten slotte werden CBS-data opgevraagd (doodsoorzaken B-formulieren). Om inzicht te krijgen in de omstandigheden van overlijden werden gestructureerde interviews gehouden met de huisarts en een familielid. In de leeftijdsgroep 12 tot 34 jaar werden 31 doden per jaar geteld op een totaal van 1.440.000 sportbeoefenaars, grofweg 2:100.000. Zoals de auteurs zelf al aangaven, is dit vrijwel zeker een onderschatting gezien de wijze van dataverzameling, maar ook weer niet een erg grote onderschatting. Een andere interessante, maar niet direct relevante, studie geeft een schatting van het aantal mensen dat getroffen wordt door een hartstilstand buiten het ziekenhuis (Vreede-Swagemakers et al., 1997). Deze studie uitgevoerd in de regio Maastricht met dataverzameling over de jaren 1991-1994. Een opvallende bevinding was dat plotse hartdood in de leeftijdsgroep 25-44 jaar 8 % van de totale sterfte uitmaakte bij mannen en 16 % bij vrouwen.

Borleffs et al. (2007) analyseerden de verslagen van alle 'schouwen' in de regio Utrecht over de periode 2004 tot en met 2006 bij plotseling overleden jongeren, dat wil zeggen alle gevallen waarbij de GGD-schouwarts was ingeschakeld, omdat geen verklaring 'natuurlijke dood' kon worden afgegeven. Uit de verslagen kon worden afgeleid dat ruim 10 % van de gevallen konden worden geclassificeerd als 'mogelijk cardiaal' of 'waarschijnlijk cardiaal'. Extrapolatie naar het hele land zou betekenen dat er zich jaarlijks bijna 150 van dergelijke gevallen voordoen. De onderzoekers wijzen op het belang van het uitvoeren van obductie en eventuele screening van de familie.

In Tabel 1 in hoofdstuk 3 zijn de in de literatuur gerapporteerde incidenties onder elkaar gezet.

Relatieve bijdrages van de verschillende oorzaken

Onderzoek naar de oorzaak van plotse hartdood is bij de nabestaanden waarschijnlijk vaak geen eerste prioriteit, maar is natuurlijk essentieel om meer inzicht te krijgen in dit tragische fenomeen. Vaststellen van een mogelijke oorzaak verloopt stapsgewijs. Na onderzoek van de omstandigheden van overlijden en de familiegeschiedenis kunnen obductie en pathologisch-anatomisch onderzoek structurele

afwijkingen aan het licht brengen. Tegenwoordig kan DNA-onderzoek bij de overledene, en zelfs bij de familieleden van de overledene verder uitsluitsel geven.

Een van de oudste onderzoeken waarin getracht is de oorzaken van plotse hartdood te achterhalen is een studie uit Israël uit 1981, waarin 138 patiënten tussen 9 en 39 jaar oud postmortaal werden onderzocht (Drory et al., 1991). Bij bijna de helft (43 %) werd coronarialijden vastgesteld, bij 11 % HCM, en een normaal hart bij 14 % van de patiënten. Die laatste categorie bevat waarschijnlijk de groep die nu geïnclassificeerd zou worden als 'elektrische' hartdood. Bij het grote aandeel coronarialijden is het relevant op te merken dat dit was voordat iedereen met familiale hypercholesterolemie met statines werd behandeld.

Steinberger et al. onderzochten de harten van zeventig kinderen jonger dan 21 jaar die aan plotse hartdood waren overleden. Bij 24 % werden afwijkende coronairarteriën gevonden, bij 12 % cardiomyopathie en 28 % myocarditis. Dit betrof echter een geselecteerde verzameling harten ingestuurd ter analyse (Steinberger, 1996).

In een studie uit de Venetoregio) uit 2001 werd bij 273 patiënten tussen 1 en 35 jaar gevonden dat 21 % van de patiënten overleden waren ten gevolge van coronarialijden, 4 % ten gevolge van HCM en 6 % met een normaal hart (Basso et al., 2001). Bij 14 % werd ARVD gevonden, een ziektebeeld dat daarvoor nog niet duidelijk beschreven was.

Een Engelse studie uit 2003 heeft naar gevallen van plotse dood gekeken waarbij obductie geen oorzaak had opgeleverd (een structureel normaal hart). Bij meer dan 20 % bleek uit familieonderzoek dat bij eerstegraadsverwanten een elektrische hartziekte aanwezig was (Behr, 2003). Een vergelijkbaar onderzoek is uitgevoerd bij het AMC in Amsterdam. Daar werd in bijna 40 % van de gevallen elektrische hartziekten bij familieleden gevonden (Tan et al., 2005; Christiaans et al., 2007). Bij kinderen was dit percentage nog hoger (Hofman et al., 2007).

Bille et al. (2006) in een review gemaakt voor de IOC *consensus meeting* (waarbij het Lausanne-protocol werd aangenomen), verzamelden alle *case reports* en gevallen in re- en prospectieve studies gemeld in de literatuur van 1966 tot 2004. Er werden 1.101 gevallen opgespoord bij sporters onder 35 jaar, waarvan 40 % jonger dan 18 jaar was. De 103 gevallen van *commotio cordis* niet meegerekend, was 33 % van de gevallen te wijten aan congenitaal anatomische afwijkingen, en 31 % aan cardiomyopathieën. Aritmieën waren verantwoordelijk voor 13 % en atherosclerose voor 11 % van de gevallen. (Omgerekend en gespecificeerd: CA-anomalieën en HCM elk 26 %).

Overigens lijken er aanzienlijke raciale verschillen te bestaan in de relatieve prevalenties van de onderliggende oorzaken. Vooral HCM komt waarschijnlijk vaker voor onder de zwarte bevolking, en is bij zwarte sporters aanzienlijk vaker de oorzaak van plotse dood dan bij witte sporters. In Japan lijkt HCM zeer zeldzaam. Toch kunnen deze raciale verschillen niet volledig verklaren waarom HCM zo veel vaker als doodsoorzaak wordt gerapporteerd in de VS dan in Italië: de verschillen bestaan ook tussen witte Amerikaanse sporters en Italiaanse sporters.

In de Verenigde Staten is in 36 % van de gevallen hypertrofe cardiomyopathie de oorzaak van plotse hartdood en in 17 % coronaire arterie anomalieën. In slechts 4 % gaat het om ARVC/D. In de Venetoregio is in 22 % ARVC/D de doodsoorzaak. In 3 % van de gevallen wordt ook na obductie géén hartafwijking als doodsoorzaak gevonden, de zogenoemde autopsienegatieve onverklaarde dood. De prevalentie van hartritmestoornissen als oorzaak van plotse dood (3 %) wordt waarschijnlijk onderschat. Onderzoek in Australië leert dat ongeveer 30 % van de autopsienegatieve onverklaarde dood toe te schrijven is aan plotse hartdood bij individuen van beneden de 35 jaar en onder militairen

uit de Verenigde Staten is 35 % van de autopsienegatieve onverklaarde dood het gevolg van niet traumatische, oefening gerelateerde plotse hartdood (Eckhart et al., 2004).

Prevalentie

De prevalentie bij asymptomatische jongeren van hartafwijkingen die tot plotse hartdood kunnen lijden, kan gedacht worden als samengesteld uit de prevalenties van de verschillende afwijkingen. Mislijdend daarbij is dat de relatieve risico's die met de individuele afwijkingen geassocieerd zijn zeer uiteenlopend kunnen zijn.

Van de prevalenties van de afzonderlijke aandoeningen zijn wel wat schattingen te vinden in de literatuur, maar erg veel substantieels is er feitelijk niet over bekend. Dit is grotendeels te wijten aan het feit dat de meeste afwijkingen alleen onder de aandacht komen in klinische situaties. Onderzoek onder de algemene bevolking is zeer zelden gedaan.

Zonder een systematisch onderzoek te hebben gedaan, hebben we in Tabel 2 in hoofdstuk 3 getallen vermeld die we hebben kunnen achterhalen, voornamelijk gebaseerd op een recent tekstboek.

Verder zijn in deze context natuurlijk de ervaringen van screening van belang.

Corrado et al. analyseerden alle data van de 33.735 atleten die tot dan deelnamen aan de jaarlijkse screening. Een deel werd afgekeurd wegens niet cardiale oorzaken. Bij de 437 sporters die werden afgekeurd wegens cardiale redenen was de verdeling als volgt: elektrisch (38 %), hypertensie (27 %), klepafwijkingen (21 %), HCM (4 %), en overige (10 %) (Corrado et al., 2006a).

Op basis van drie analyses van gevonden pathologie bij preparticipatiescreeningen schat Drezner dat de gecombineerde prevalentie van onderliggende afwijkingen 0,2-0,4 % is (Drezner, 2008c).

Bijlage 3: De waarde van het ecg bij de screening

Opvallend genoeg gaat de controverse over de sportkeuring die in de internationale literatuur breed wordt uitgemeten (zie de vele pro-contradiscussies in de vakbladen) niet zozeer over het nut van screening op zich, maar vooral over de waarde van het ecg daarbij. De standpunten aan weerszijden van de Atlantische Oceaan lopen op dit punt uiteen: de Amerikaanse professionele organisaties (AHA/ACC) hebben zich in twee opeenvolgende consensusverklaringen uitgesproken tegen een ecg als vast onderdeel van een keuring, terwijl de European Society of Cardiology (en organisaties sportgeneeskundigen) zich uitgesproken voorstander hebben getoond. In ieder geval kan gezegd worden dat er overeenstemming over is (zowel in Amerika als in Europa) dat screening op grond van alleen een vragenlijst en een lichamelijk onderzoek slechts een heel klein deel van de gevallen met onderliggende predisponerende hartafwijkingen kan detecteren (Maron et al., 1996; Drezner, 2008c). De AHA volhardt desondanks in haar standpunt dat het toevoegen van een ecg niet standaard moet gebeuren. De redenen die de AHA aanvoert tegen het toevoegen van een ecg hebben voornamelijk betrekking op de kosteneffectiviteit: de lage prevalentie van de onderliggende afwijkingen, de lage sensitiviteit en het hoge foutpositieve percentage, en een tekort aan clinici die de ecg's kunnen beoordelen (Maron, 2007c). Bij een groot deel van de Amerikaanse professionele sportteams wordt het ecg echter wel gebruikt in preparticipatiescreening (Harris et al., 2006). Dat het te duur en praktisch niet realiseerbaar is om naast het ecg nog andere diagnostische mogelijkheden, zoals in het bijzonder echocardiografie, toe te voegen aan de screening, is wel de algemene opvatting. Toch is er recentelijk een duidelijke tendens in Amerika gesignaleerd om toch echocardiografie in te zetten.

Een complicerende factor voor de waarde van het ecg is dat juist bij (top)sporters de interpretatie van het ecg lastig kan zijn. Aanpassingen van het hart aan training en inspanning (the athlete's heart) uiten zich ook op het ecg en veroorzaken daar verschijnselen die soms sterk lijken op kenmerken die duiden op echte pathologie (als de door sport veroorzaakte veranderingen op zichzelf al niet in zekere zin als pathologisch beschouwd moeten worden). Bij oppervlakkige beschouwing zou ongeveer 40 % van de ecg's van intensieve sportbeoefenaren als afwijkend beoordeeld kunnen worden (Pellicia et al., 2000). Pellicia et al. stelden in hetzelfde artikel echter al een aantal specifieke criteria op voor de beoordeling van het ecg van sporters, resulterend in een classificatie als 'normaal', 'licht abnormaal', of 'duidelijk abnormaal'. Het vinden van die criteria was gebaseerd op onderzoek van ruim 1.000 opeenvolgende ecg's plus echo's van Italiaanse topsporters in 1993-1995 met een gemiddelde leeftijd van 24 jaar, waaronder ongeveer een kwart was doorverwezen op verdenking van hartziekte. Afwijkingen kwamen het meest voor bij duursporten. Uit de gegevens van dit onderzoek werd berekend dat, gebruikmakend van de criteria, de sensitiviteit voor het vaststellen van cardiologische pathologie 51 % was, de specificiteit 61 %, de positief voorspellende waarde 7 % en de negatief voorspellende waarde 96 %. Uit de meest complete publicatie over de Italiaanse data blijkt het percentage foutpositieven rond de 7 % lag (Corrado et al., 2006a).

Was bij de groep bestudeerd door Pellicia de gemiddelde leeftijd 24 jaar, ecg-afwijkingen bij jongere topsporters werden beschreven door Sharma et al. die 1.000 Britse atleten met een leeftijd van 15 jaar gemiddeld (range 14-18 jaar) bestudeerden (Sharma et al., 1999). De ecg's werden vergeleken met driehonderd controls. Er werd een scala aan ecg-afwijkingen gevonden bij de atleten (zoals sinus bradycardie en aritmie, verlengde PR-interval, en 'voltage criteria for chamber enlargement', enzovoort), maar geen van de sporters bleek uiteindelijk onderliggende cardiale pathologie te hebben. Deze studie was dus vooral nuttig om het ecg bij jongere atleten beter in kaart te brengen, dat niet wezenlijk bleken te verschillen van die bij oudere atleten (waarover twijfel bestond). De auteurs menen dat, mits uitgevoerd door capabele cardiologen, de meeste van deze ecg's niet als foutpositief zouden

zijn gescoord bij een preparticipatiescreening. Een uitzondering vormden vier ecg's (0,4 %) die nader onderzoek (echo) geïndiceerd maakten. Ze bleken negatief te zijn, dus uiteindelijk was 0,4 % foutpositief.

Fuller et al. voerden een prospectieve studie uit onder 5.615 highschoolatleten in Nevada (Fuller et al., 1997). Bij 90 % werden geen afwijkingen gevonden. Bij de overige 10 % had 2,5 % (van het totaal) een ecg-afwijking die leidde tot een foutpositieve beoordeling. Uiteindelijk bleken zestien atleten op grond van ecg-kenmerken afgekeurd te worden, vijf wegens ernstige hypertensie, en één wegens ernstige aorta-insufficiëntie. De prevalentie van hartziekte was dus ongeveer 0,3 %.

Het onderscheidende vermogen van het ecg in de opsporing van hartaandoeningen met een verhoogd risico op plotse hartdood is sterk verschillend voor de verschillende onderliggende oorzaken (zie hierboven). Zo is bij vrijwel alle HCM het ecg afwijkend (tot 95 %), terwijl voor herkenning van bijvoorbeeld het brugadasyndroom vaak specifieke expertise nodig is. De meeste anatomische afwijkingen zijn niet op een standaard ecg te herkennen (zie hierboven). En ten slotte valt het niet uit te sluiten dat er, thans nog onbekende, aandoeningen zijn die ooit wellicht op het ecg te herkennen zullen zijn.

Het is in dit opzicht van belang om op te merken dat het ecg als detectietechniek nog niet is 'uitontwikkeld'. Er wordt nog steeds vooruitgang geboekt in diagnostiek en herkenning van afwijkingen (zoals het onderscheiden van de sportgerelateerde veranderingen), en bovendien bieden nieuwe ecg-technieken ook weer nieuwe mogelijkheden. Vooral de verdere ontwikkeling van digitale ecg's en analyse met software zou kunnen leiden tot belangrijke verbeteringen. Er is al gebleken dat nauwkeurigere criteria voor ecg-beoordeling bij sporters hebben geleid tot een sterke terugdringing van het percentage foutpositieven (zie boven). Een recente studie in het VK onder 2.720 topsporters en fysiek actieve schoolkinderen vond slechts bij 1,5 % een afwijkend ecg (Wilson et al., 2008), terwijl een Amerikaanse studie onder 9.125 jongeren van veertien tot achttien jaar oud 2 % afwijkende ecg's rapporteerde (Nora et al., 2007). Ten slotte is ook op grond van het uitgebreide datamateriaal uit Italië het onderscheidende vermogen van het ecg bij sporters, sinds de eerdere publicatie van Pelliccia hierboven vermeld (Pelliccia et al., 2000), verder verbeterd (Corrado et al., 2008).

Percentages van correctpositieven worden gerapporteerd als 0,2-0,4 % (Fuller et al., 1997; Corrado et al., 2006a; Wilson et al., 2008). Wilson onderzocht 1.074 topatleten (veertien tot twintig jaar) en 1.646 lichamelijk actieve scholieren (2.720 in totaal, tussen 2000 en 2006 in UK) met ecg- en standaardscreening. Er werden 107 (4 %) nader onderzocht wegens een afwijkend ecg of vragenlijst. Uiteindelijk werden negen positieven geïdentificeerd (drie elektrisch, vier WPWS, één ARVT, en één RV outflow tract tachycardie) die allen asymptomatisch waren met een negatieve familiegeschiedenis. Het lage aantal nader onderzochten wijten de auteurs aan de expertise van de screeners. Wat verder opviel, was dat geen enkel geval van HCM werd gevonden.

De recente review van Lawless en Best (2008) komt tot de conclusie dat het ecg ten opzichte van een screening met alleen vragenlijst en lichamelijk onderzoek, de sensitiviteit verhoogt van 2,5-6 % tot 50-95 %. Voor de specifieke afwijkingen zijn de sensitiviteiten van het ecg als volgt: HCM: 73-98 %; DCM: praktisch 100 %. Maar: het aandeel foutpositieven kan oplopen tot 40 % en dat van foutnegatieven is minstens 4-5 %.

Uit dit overzicht blijkt duidelijk dat het onderscheidende vermogen van het ecg sterk afhangt van de expertise van de beoordelaar. Het is zelfs de vraag of de 'gemiddelde' cardioloog zonder extra scholing niet veel diagnoses zal 'missen'. Zo is het vaak niet eenvoudig om een verlengde QTc te herkennen. De titel van een kritische studie van Viskin is wat dit betreft veelzeggend: 'Inaccurate electrocardiographic

interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one' (Viskin et al., 2005).

Ook de moeilijkheid van het differentiëren van HCM van de veranderingen die zich in het sporthart voordoen, wordt fraai geïllustreerd door het volgende advies in een recent en up-to-date leerboek: 'The best way to differentiate HCM from athlete's heart syndrome is to check for the decrease in LV cavity size and wall thickness after the interruption of training for at least 3 months' (Wellens en Conover, 2006). Het valt te betwijfelen of een topsporter (altijd in voorbereiding op een belangrijk evenement) daartoe te overreden zal zijn.

Bijlage 4: Ervaringen met preparticipatiescreening

Het Italiaanse voorbeeld staat centraal in alle discussies over de cardiovasculaire screening van sporters. De verplichte screening in Italië gaat terug op een wet uit 1971 die in 1982 herzien is. In Italië worden de kosten voor de screening gedragen door de sporter zelf. Toch is in de praktijk de wet niet overal in Italië geïmplementeerd (Thompson, 2009). Alleen voor jongeren van achttien jaar of jonger wordt de keuring door de staat betaald. De kosten van een keuring zijn € 30. De kosten van aanvullend onderzoek worden wel weer gedekt door de nationale ziektekostenverzekering.

In verschillende publicaties zijn de resultaten van de screening in de Venetoregio (meer dan vier miljoen inwoners) naar buiten gebracht. Een publicatie uit 2006 biedt een overzicht over de hele periode 1979 tot 2004. Die analyse bestond uit twee delen. Het eerste deel betrof een vergelijking van de incidentie van plotse dood tussen gescreenden (sporters) en niet-gescreenden over de periode 1979 tot 2004. Data over plotse dood werden ontleend aan de Registry for Juvenile Sudden Death van de regio. Bij alle overledenen is obductie gedaan en pathologisch-anatomisch onderzoek. Ook werden details over de omstandigheden van overlijden en voorgeschiedenis zo compleet mogelijk verzameld. Sportgerelateerde gegevens over sporters werden bewaard in een de hele regio bestrijkkende sportgeneeskundige databank. Om het effect van de introductie van het screeningsprogramma te bestuderen, werd de tijd verdeeld in drie periodes: voor de invoering (1979-1981), vroege periode (1982-1992) en late periode (1993-2004). Over de hele periode waren er onder sporters 1,9 plotse harddoden per 100.000 persoonjaren, tegenover 0,79/100.000 bij niet-gescreenden. Bij de sporters vonden de sterfgevallen in meer dan 90 % van de gevallen plaats tijdens sport of onmiddellijk daarna. Gezien over de tijd daalde de incidentie onder sporters met 89 % van 3,6/100.000 in 1979-1980 tot 0,4/100.000 in 2003-2004. Onder de niet-sporters bleef deze gelijk (0,77/100.000 in 1979-1981 en 0,81/100.000 in 1993-2004). Het relatieve risico over de hele late periode genomen, was 0,2 ten opzichte van de prescreeningperiode. Bij de niet-sporters bleef de incidentie gelijk met 0,77/100.000 prescreening tot 0,87/100.000 meest recentelijk. De belangrijkste bijdrage aan de afname was de teruggang in de HCM-doden. Het aantal HCM-doden nam af van 36 % tot 17 % van het aandeel. Daarbij werd echter wel ARVD gerekend. Tegelijkertijd was er een toename van het aantal sporters afgekeurd wegens ARVD. Alle doodneergevallen sporters waren goedgekeurd.

Het tweede deel van de studie bestond uit een vergelijking tussen de keuringsdata van één centrum (Centrum voor sportgeneeskunde in Padua) tussen de vroege periode (1982-1992) en de recente periode (1993-2004). In de vroege periode werden 22.312 sporters gekeurd en in de recente periode 20.074. De vergelijking was gericht op de prevalentie van onderliggende cardiovasculaire afwijkingen bij afgekeurden. Het foutpositieve percentage bij het tweede deel van de studie bleek 7 % te zijn. Bij 2 % werd een afwijking gevonden die afkeuring rechtvaardigde.

Er valt op deze studie wel het een en ander af te dingen. Afgezien natuurlijk van het feit dat het geen gerandomiseerde studie betrof maar een observationeel longitudinaal bevolkingsonderzoek, zijn er enkele elementen die de generaliseerbaarheid van de resultaten lastig maken.

Ten eerste was, zoals door Thompson opgemerkt in het begeleidende redactionele commentaar, de incidentie van plotse harddoden onder sporters voor de invoering van de screening nogal hoog vergeleken bij wat gerapporteerd wordt uit andere landen (Thompson et al., 2007). Sterker nog, de laatste en laagst gerapporteerde incidentie 0,4/100.000 is vergelijkbaar met de incidentie die gerapporteerd is in de VS over de jaren 1983-1993 voor middelbare scholieren en collegestudenten

(Van Camp et al., 1995). Mogelijk komt dat doordat nergens anders een zo goed systeem van opsporing en evaluatie van plotse sterfgevallen bestaat, waardoor domweg meer gevallen werden geïdentificeerd.

Ten tweede is er de bijzondere rol van ARVC. Het aandeel van ARVC onder de gekeurden was uitzonderlijk hoog en veel hoger dan elders gerapporteerd, terwijl het aandeel HCM juist uitzonderlijk laag was. Voor een deel zal dit komen doordat ARVC in de Venetoregio relatief erg vaak voorkomt, door een clustering binnen *founder*families. De lage prevalentie van HCM is echter intrigerend. De auteurs voeren dit als ‘bewijs’ aan voor het succes van de screening: de sporters met HCM werden er na invoering van de keuring ‘uitgefilterd’ en afgekeurd. Dat argument wordt ondersteund doordat er tegelijkertijd inderdaad een toename werd gezien in het aantal afgekeurden met HCM. Kennelijk leidde dat niet tot een toegenomen sterfte onder niet-sporters.

Ten derde was het percentage afgekeurden, met 2 %, aanzienlijk hoger dan bij andere studies, zoals een VS screeningsprogramma met ecg waar 0,4 % afgekeurd werd (Fuller et al., 1997).

In Japan is in 1973 een nationale cardiovasculaire screening ingevoerd, inclusief een ecg, voor alle schoolkinderen op 6-, 12- en 15-jarige leeftijd (*1st, 7th and 10th grade*). De screening wordt gedeeltelijk betaald door de staat en gedeeltelijk door de nationale verplichte ziektekostenverzekering. Een evaluatie van de kosteneffectiviteit van deze screening werd verricht door Tanaka et al. (2006) op grond van de gegevens van een stad met 600.000 inwoners (Kagoshima). Er zijn bijna 38.000 kinderen op 12-jarige leeftijd en met een blanco cardiale voorgeschiedenis gescreend, onder andere met een ecg, en daarna zes jaar gevolgd (632 met een eerdere cardiale diagnose werden uitgesloten). Bij screening bleken negen kinderen (0,024 %) als hoog risico geïdentificeerd te worden (vijf met HCM, één met LV-dilatatie, één met WPW, één met pulmonale hypertensie en één met LQTS. Drie van hen waren sporters, de overige zes niet). Tijdens FU overleed één van de negen kinderen met een hoog risico tijdens het joggen (!). Twee anderen uit de groep normaal gekwalificeerden overleden tijdens het sporten. Voor hun kosteneffectiviteitsberekeningen gingen de auteurs uit van dezelfde aannames als Fuller wat betreft de te behalen levenswinst: 10 % van de positief gescreenden wint veertig jaar en 90 % wint twintig jaar. De kosten van screening waren relatief laag, wegens Japanse tarieven en weinig foutpositieven (1.867 van 68.503 = 2,7 %). De resulterende kosteneffectiviteitsratio was \$ 8.800 per gewonnen levensjaar.

Zoals hierboven al uitvoerig is besproken, kent de VS wel een verplichte screening, maar daar maakt een ecg geen deel van uit. Wel zijn er gedetailleerde lijsten opgesteld die vastleggen welke hartafwijkingen tot afkeuring zouden moeten leiden. Die lijsten zijn per consensus overeengekomen in 2005 tijdens de zogenoemde 36^{ste} Bethesda Conference (Maron et al., 2005) en weer in 2007 bijgesteld (Maron et al., 2007c). Het is opvallend dat er belangrijke discrepanties bestaan tussen deze voorschriften (criteria voor afkeuring op grond van hartziekte) tussen de Bethesdaconsensus en vergelijkbare lijsten van de European Society of Cardiology (Pelliccia, 2008).

In het Universitair Sportmedisch Centrum Groningen is in 2005 gestart met screening volgens het Lausanne-protocol.

Tussen januari 2006 en maart 2008 werden 427 eerste keuringen verricht bij sporters van 12-35 jaar met een blanco cardiale voorgeschiedenis, waarvan het in één op de vier gevallen om recreatieve sporters ging. Bij 13 % werd op grond van de screeningsresultaten aanvullend onderzoek verricht, voor het grootste deel een echo en/of een inspannings-ecg. Bij 2 % werden afwijkingen gevonden, wat een foutpositief percentage van 11 % overlaat. De gevonden afwijkingen (bij in totaal negen sporters) waren WPW, LQTS, ARVC, verdenking op supraventriculaire tachycardie en hypertensie. Uiteindelijk werden drie sporters (0,7 %), met LQTS of ARVC, afgekeurd voor sportbeoefening.

Ook een studie naar de keuring van rekruten volgens het Lausanne-protocol dient hier vermeld te worden (Babetti et al., 2009). Tussen begin 2004 en begin 2005 werden ruim 9.000 kandidaten gekeurd, met leeftijden van vijftien tot vijftig jaar (mediaan achttien jaar). Bij 224 (2,4%) werden afwijkingen gevonden (waarvan 55 % vanwege ecg-afwijking, en 89 met een ruis) die nader werden onderzocht, maar tien kandidaten lieten het verder afweten. Veertien kandidaten werden afgekeurd: drie WPW, twee AI, twee coarctatie aortae, één bicuspidale klep, één ARVD, één brugadasyndroom en vier hypertensie met additionele risicofactoren.

Zoals hierboven gezegd, heeft de Gezondheidsraad zich uitgesproken tegen de invoering van de sportkeuring. Hierbij dient echter wel te worden aangetekend dat het rapport inmiddels enkele jaren oud is en geen gebruik kon maken van de meest recente gegevens. Zo ontbreekt bijvoorbeeld het belangrijkste artikel met de Italiaanse data (Corrado et al., 2006a) in de literatuurverwijzing.

Bijlage 5: Kosteneffectiviteit

De literatuursearch leverde voor de afgelopen drie jaar dertien reviews en/of meta-analyses op die ingingen op de effectiviteit of kosteneffectiviteit van een preparticipatiescreening.

Er zijn een aantal studies waaruit zou blijken dat de kosteneffectiviteitsratio van de screening binnen redelijke grenzen zou vallen. Fuller ging in zijn kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) uit van een incidentie van één plotse dood per jaar per 100.000 jonge sporters (high school athletes), bij een 'at risk' groep (met een risicoafwijking; prevalentie) van 10 per 100.000. Verder ging hij uit van een eenmalige screening en actieve sportbeoefening voor drie jaar gemiddeld, een ecg-sensitiviteit van 70 % en specificiteit van 84,3 %. Verder ging hij uit van een zeer laag bedrag voor een ecg, namelijk \$ 10. Verder, voor positief gescreenden (15,7 %) werden de gemiddelde kosten voor verdere evaluatie geschat op \$ 500 (bij positieve anamnese en onderzoek) of \$ 365 (abnormaal ecg). Het meest interessant zijn de aannames voor gewonnen levensjaren. Er is vanuit gegaan dat van degenen met een afwijking die door screening worden geïdentificeerd 10 % gemiddeld veertig jaar langer zal leven, en de overige 90 % zal twintig jaar langer leven. Zijn schatting onder deze gunstige voorwaarden was dan ook een CEA van \$ 44.000 per gewonnen levensjaar. Overigens gaf hij ook aparte berekeningen voor screening met echo en met vragenlijst en lichamelijk onderzoek alleen.

Een economische evaluatie toonde dat een ecg kosteneffectiever was dan alleen de deelnemershistorie gecombineerd met een ecg (kosten € 30.921 per gewonnen levensjaar tegen € 59.000). De overallconclusie van deze review is dat implementatie van preparticipatiescreening belemmerd wordt door een tekort aan beschikbare deskundigheid, middelen en infrastructuur. Verder onderzoek is nodig naar de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van preparticipatiescreening. Ofschoon het Italiaanse programma effectief is in het verminderen van plotse dood door cardiomyopathieën en geleidingsstoornissen, heeft screening geen invloed op plotse dood veroorzaakt door coronaire anomalieën en vroegtijdige coronaire atherosclerose (Papadakis et al., 2008).

De Japanse studie uit 1973 besproken in Bijlage 4 berekende in kosteneffectiviteitsratio van \$8.800 per gewonnen levensjaar (Tanaka et al., 2006).

Zoals hierboven vermeld, voert de AHA/ACC in haar aanbevelingen en consensusstatement van 2007 als voornaamste argument tegen de invoering van het ecg als onderdeel van de screening de hoge kosten aan. Ze gaat daarbij uit van tien miljoen high school en middle school athletes die \$ 25 voor het onderzoek moeten betalen plus \$ 50 voor het ecg. Dat komt neer op \$ 750 miljoen. Vervolgens zal 15 % positief testen en verder onderzocht worden met nog een consult (\$ 100), een echo (\$ 400), wat met de administratiekosten zou neerkomen op zo een twee miljard dollar. Vervolgens, uitgaande van een prevalentie van 1:1.000 van onderliggende pathologie, waarvan 9.000 positief screenen, waarvan dan weer 20 % een verhoogd risico op plotse dood zouden hebben, komt dat neer op \$ 3,4 miljoen per voorkomen dood, of \$ 190.000 per gewonnen levensjaar (zoals omgerekend in (Drezner, 2008b)).

In een review wijst Jonathan Drezner erop dat de AHA in de kosteneffectiviteitsberekeningen uitgaat van een incidentie van één op 200.000 tot 300.000. Meer recente studies hebben een hogere incidentie vastgesteld. Het registratiesysteem van plotse hartdood bij jonge atleten in de Verenigde Staten geeft 115 plotse doden per jaar, ofwel één in de drie dagen, onder georganiseerde sporters. Omgerekend naar het aantal sporters betekent dit een incidentie van 1:50.000. Drezner deed de berekeningen van de AHA over met verschillende aannames. Indien de berekeningen worden gedaan uitgaande van een incidentie van 1:50.000 en een positief percentage van 2-5 %, gebruikmakend van nauwkeuriger ecg-criteria,

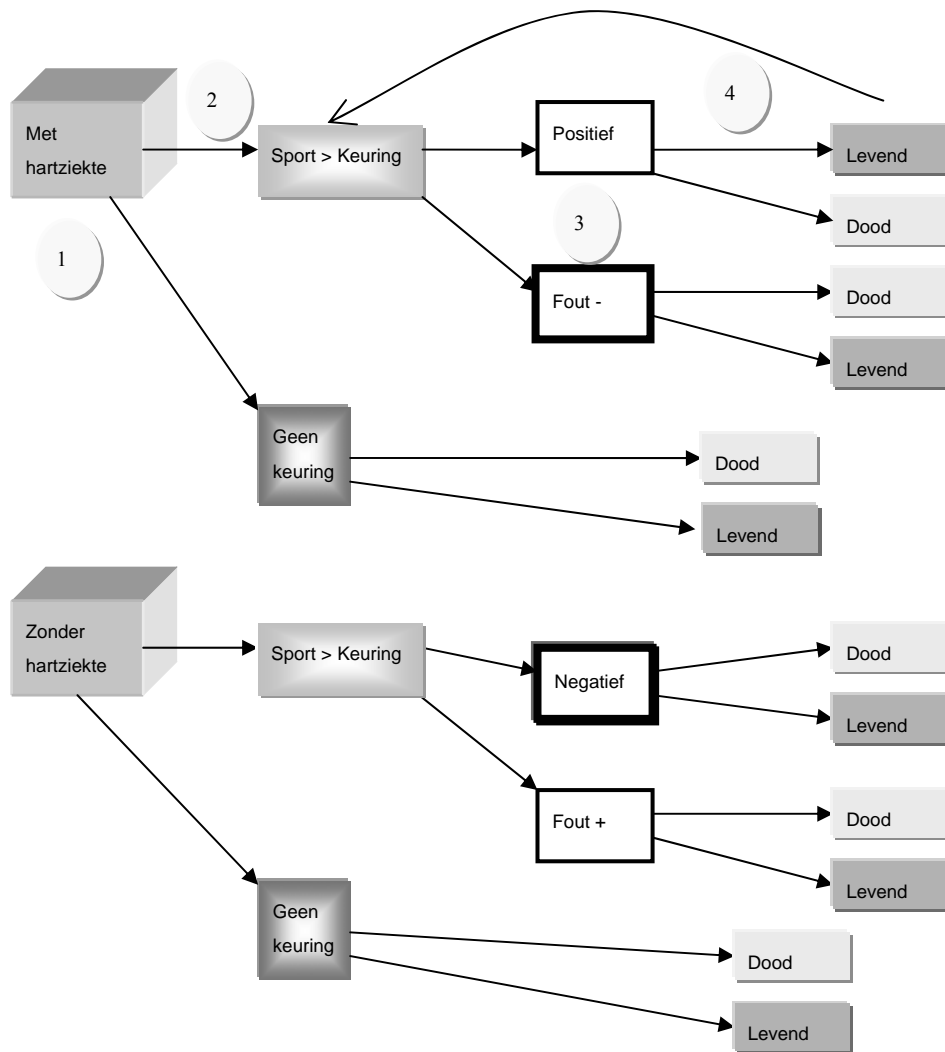
bedragen de kosten per gewonnen levensjaar \$ 22.000 tot \$ 28.000. Daarbij moet wel opgemerkt worden dat Drezner uitgaat van een wel erg optimistisch scenario dat een voorkomen dood vijftig gewonnen levensjaren oplevert.

Benodigde data voor meer nauwkeurige kosteneffectiviteitevaluaties

Indien meer data beschikbaar zouden zijn over de risico's en relatieve risico's na opsporing van asymptomatische dragers van hartafwijkingen zou de meest geschikte manier om de kosteneffectiviteit te bepalen een model volgens het Markovtype zijn. Daarin zouden bijvoorbeeld twee cohorten 12-jarigen 'vervolgd worden door de tijd', tot iedereen is overleden. Beide cohorten zijn identiek qua samenstelling en bestaan uit een gelijke 'mix' van individuen met en zonder onderliggende hartaandoeningen, en sporters versus niet-sporters (niet noodzakelijkerwijs allemaal op 12-jarige leeftijd begonnen met sporten). De ene cohort wordt gescreend volgens het Lausanne-protocol, de andere cohort ondergaat geen keuringen. Ieder jaar doorlopen de cohorten de cyclus: verandering van sportactiviteitstatus (wel of niet), ondergaan keuring, uitslag keuring (eventueel na aanvullend onderzoek). Aan het eind van het jaar kan iemand overleden zijn aan plotse hartdood of levend (en gezond?) zijn. Voor alle overgangen in status (levend/dood, goedgekeurd/afgekeurd, sporter/niet-sporter) zijn transitiekansen gespecificeerd. Voor degenen die terecht zijn afgekeurd is er een risicoreductie ten opzicht van degenen die niet zijn opgespoord. Met een dergelijk model zouden zowel de kosten als het verschil in levensjaren tussen de cohorten berekend kunnen worden.

Hierna volgt een schematische weergave van hoe een dergelijk model eruit zou kunnen zien. De getallen 1 t/m 4 in de tekst verwijzen naar de getallen in het schema. De volgende data zouden bekend moeten zijn voor het vaststellen van de nodige parameters:

1. de prevalenties van onderliggende hartziektes die een verhoogd risico geven op plotse hartdood. De individuele prevalenties kunnen opgeteld worden tot een gecombineerde prevalentie;
2. het aantal sporters tussen 12 jaar en 35 jaar aangesloten bij een sportbond in Nederland. Er moet ook een schatting gemaakt worden van het gemiddelde aantal sporten dat iemand beoefent en het aantal jaren dat iemand gemiddeld sport beoefent. Verder zou, gespecificeerd per leeftijd, de instroom (en uitstroom) van nieuwe sporters bekend moeten zijn. De frequentie van screening dient uiteraard ook te worden vastgesteld;
3. de sensitiviteit en specificiteit van het Lausanne-protocol voor elk van de onderliggende hartafwijkingen. Ook de gemiddelde leeftijd waarop degenen met onderliggende pathologie worden opgespoord;
4. de grootte van het risico (relatief ten opzichte van de gehele populatie) op plotse hartdood voor elk van de onderliggende hartafwijkingen, en, op grond daarvan, de (vermindering in) levensverwachting. Eigenlijk zou ook bekend moeten zijn: het relatieve risico van een sporter met een hartafwijking ten opzichte van een niet-sporter met een aangeboren hartafwijking. Verder moet natuurlijk bekend zijn hoeveel het risico op plotse hartdood wordt gereduceerd door vroege opsporing en de daaruit volgende maatregelen;
5. de kosten van een gewone Lausanne-screening;
6. de kosten van nader onderzoek bij diegenen bij wie afwijkingen zijn geconstateerd bij de standaardscreening.



Figuur 2 Schema preparticipatiescreening (de getallen verwijzen naar de tekst)

Verantwoording/dankwoord

In aanvulling op het uitgevoerde literatuuronderzoek zijn gesprekken gevoerd met de volgende terzake deskundige experts:

- Dr. A. Mosterd, cardioloog/epidemioloog
- Drs. M.F. de Beus, arts-onderzoeker Julius Centrum en leider SPORTCOR project
- Dr. H. Inklaar, sportarts KNVB
- Dr. P.J. Senden, cardioloog
- Dr. B.M. Pluim, sportarts KNLTB
- Prof. A.A.M. Wilde, hoogleraar cardiologie AMC

Data over sportparticipatie bij jongeren zijn ter beschikking gesteld door mevrouw A. Tiessen-Raaphorst van het Sociaal Cultureel Planbureau, waarvoor dank.

Voorts is dankbaar gebruikt gemaakt van twee, nog ongepubliceerde manuscripten:

- Groot FP. ‘Sudden Death’: Uitkomsten van cardiovasculaire preparticipatie screening van jonge sporters naar sportgerelateerde acute hartdood. Afstudeerscriptie. Rijksuniversiteit Groningen, 2008.
- Babeti N, Rienks R, Jambroes G, Hume A, Ronde J, Alwon F, Doevendans P. Cardiovascular screening of military recruits. Manuscript.

RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl