

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Smartphone-basiertes Screening von Vorhofflimmern
(eBRAVE-AF Studie) - 1-Jahresergebnisse**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Aresa Krasniqi

aus
München

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. med. Konstantinos Rizas

Zweites Gutachten: Prof. Dr. med. Sven Peterß

Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. Nikolaos Koutsouleris

Promovierter Mitbetreuer: Prof. Dr. med. Konstantin Stark

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Abstract	V
Zusammenfassung	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Definition, Diagnose und Epidemiologie des Vorhofflimmerns.....	1
1.2 Morbidität und Mortalität des Vorhofflimmerns	2
1.2.1 Schlaganfall.....	3
1.2.2 Extrakranielle Embolien.....	4
1.3 Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern	6
1.4 Subklinisches Vorhofflimmern	9
1.5 Screening von Vorhofflimmern	11
1.6 Übersicht der Studien zur Früherkennung von Vorhofflimmern	13
2 Rationale	17
3 Methoden	18
3.1 Studiendesign.....	18
3.2 Rekrutierung der Studienpopulation	18
3.3 Randomisierung und Crossover	20
3.4 Digitales Screening.....	21
3.4.1 Photoplethysmographie.....	21
3.4.2 Preventicus Heartbeats App.....	22
3.4.3 Getemed EKG Loop-Rekorder (CardioMem® CM 100 XT).....	24
3.5 Konventionelle Versorgung	25
3.6 Follow-up	26

3.7	Endpunkte der Studie	31
3.8	Diagnose von Vorhofflimmern	33
3.9	Datenverfügbarkeit	34
3.10	Statistische Methoden	35
3.11	Ethik.....	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Studienpopulation.....	37
4.2	Follow-up.....	40
4.3	Detektion von Vorhofflimmern mit Indikation zur oralen Antikoagulation 42	
4.4	Detektion von Vorhofflimmern per se und Modalität der Vorhofflimmerdetektion	44
4.5	Merkmale des Vorhofflimmerns.....	47
4.6	Screeningverhalten.....	48
4.7	Detektion von Vorhofflimmern durch Photoplethysmographie	49
4.8	Klinisches Outcome.....	51
4.9	Zusammenhang von abnormaler Photoplethysmographie und Detektion von Vorhofflimmern mit klinischem Outcome.....	54
5	Diskussion.....	55
6	Schlussfolgerung	67
7	Ausblick.....	68
	Literaturverzeichnis.....	69
	Danksagung	77
	Gender-Hinweis.....	78
	Affidavit.....	79

Abstract

Background

Atrial fibrillation (AF) is the most prevalent sustained arrhythmic disease in the world. Early detection of the disease can prevent major complications, such as stroke. The use of smart devices is an efficient method to detect AF. However, efficacy of smartphone- based detection of treatment relevant AF in direct comparison with usual care is unknown.

Methods

In the eHealth-based Bavarian Alternative detection of AF (eBRAVE-AF) trial (NCT04250220), policyholders of a German health insurance company were randomly allocated to either digital screening (group 1) or usual care (group 2). Participants had no diagnosis of AF at baseline. Digital screening was performed by intermittent pulse wave analyses through a medically certified smartphone application. Pathological findings were examined by a 14- day ECG loop recorder.

Primary endpoint was newly diagnosed AF within the first 6 months, that led to prescription of oral anticoagulation by a physician independent of the study. Six months after enrollment, participants were given the opportunity to enter a second phase of the study, where they were reassigned in reverse order to either usual care (group 1) or digital screening (group 2).

Results

5.551 policyholders from Germany were randomly allocated to digital screening (group 1; N= 2.860) or usual care (group 2; N=2.691). In both phases of the trial smartphone- based screening led to doubling of detection rate of treatment relevant AF when compared to conventional methods (Odds ratio (OR) 2,12 (95% Confidence Interval (CI) 1,19- 3,76; p=0,010) and 2,75 (95% CI 1,42 – 5,34; p=0,003), respectively).

Conclusion

Digital screening leads to significant increase in detection of treatment relevant AF. Due to high market penetration smartphone -based methods seem to have a high accessibility and feasibility.

Zusammenfassung

Hintergründe

Vorhofflimmern (VHF) imponiert als die am häufigsten auftretende Herzrhythmusstörung weltweit. Die Früherkennung der Erkrankung kann zur Prävention schwerwiegender Komplikationen wie z.B. Schlaganfällen beitragen. Die Verwendung intelligenter Technologien stellt im Allgemeinen eine effiziente Detektionsmethode dar. Dennoch ist die Effizienz dieser Methoden hinsichtlich der Detektion von behandlungsrelevantem VHF im direkten Vergleich zu konventionellen Verfahren noch unbekannt.

Methoden

In der eBRAVE-AF Studie (NTC04250220) wurden Versicherungsnehmer einer deutschen Versicherungskammer in eine digitale Screening Gruppe (Gruppe 1) und in eine Gruppe der konventionellen Versorgung (Gruppe 2) randomisiert. Die Probanden wiesen zu Beginn der Studie keine Diagnose eines VHF auf. Das digitale Screening erfolgte anhand intermittierender Pulswellenanalyse mittels einer medizinisch zertifizierten Applikation (App). Pathologische Befunde wurden schließlich mithilfe eines tragbaren 14-tägigen Loop-Rekorders überprüft.

Als primärer Endpunkt wurde neu diagnostiziertes VHF innerhalb der ersten 6 Monate definiert, welches die Verschreibung einer oralen Antikoagulation (OAK) durch einen unabhängigen Arzt zur Folge hatte. Sechs Monate nach Studieneinschluss wurden die Probanden zur Teilnahme einer zweiten Cross-Over Studienphase eingeladen, in deren Rahmen eine Zuteilung zur initial nicht zugewiesenen Gruppe stattfand – folglich zur konventionellen Versorgung (Gruppe 1) oder zum digitalen Screening (Gruppe 2).

Ergebnisse

Wir wiesen randomisiert 5.551 Versicherungsnehmer einer deutschen Versicherungskammer einer digitalen Screening Gruppe (Gruppe 1, N=2.860) und einer Gruppe der konventionellen Versorgung (Gruppe 2, N=2.691) zu. In beiden Phasen der Studie erhöhte das Smartphone-basierte Screening die Detektionsrate des behandlungsrelevanten VHF verglichen zur konventionellen

Versorgung um mehr als das Doppelte (OR 2,12 (95% CI 1,19- 3,76; p=0,010) und 2,75 (95% CI 1,42 – 5,34; p=0,003), respektive).

Schlussfolgerung

Digitales Screening führt zu einem signifikanten Anstieg der Detektion von behandlungsrelevantem VHF. Aufgrund einer hohen Marktdurchdringungsrate scheinen Smartphone-basierte Methoden große Praktikabilität und Verfügbarkeit aufzuweisen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dreistufiger Leitfaden zur Antikoagulationstherapie bei Patienten mit VHF	8
Abbildung 2: Randomisierung und Crossover in der eBRAVE-AF Studie	20
Abbildung 3: Prinzipien der Pulswellenanalyse mittels PPG	22
Abbildung 4: eBRAVE- and Preventicus Heartbeats- App.....	23
Abbildung 5: PDF-Befundbericht einer pathologischen PPG-Messung.....	24
Abbildung 6: Studien Flow-chart.....	26
Abbildung 7: Consort- Flussdiagramm.....	41
Abbildung 8: Kumulative Detektionsrate von behandlungsbedürftigem VHF (Graphik A und B) and VHF per se (Graphik C und D)	43
Abbildung 9: Anzahl der PPG Messungen in Zusammenhang mit Geschlecht und Alter	48
Abbildung 10: PPG-Messungen und Vorhofflimmerdetektion.....	49
Abbildung 11: Sensitivität der Vorhofflimmerdetektion in Abhängigkeit der Anzahl an durchgeführten PPG-Messungen und der Vorhofflimmerlast	50
Abbildung 12: Zeit-abhängige Assoziation von VHF und abnormaler PGG mit MACCE	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der mit VHF assoziierten Komplikationen	2
Tabelle 2: Vorteile und Risiken des Vorhofflimmerscreenings.....	11
Tabelle 3: Übersicht der klinischen Studien mit fortgeschrittener Screeningtechnologie	14
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der eBRAVE-AF Studie	19
Tabelle 5: App-basierter 4-Wochen Fragebogen.....	28
Tabelle 6: 6- and 12-Monats- Fragebogen	30
Tabelle 7: Endpunkte der eBRAVE-AF Studie.....	32
Tabelle 8: Datenverfügbarkeit während der eBRAVE-AF Studie.....	34
Tabelle 9: Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer	38
Tabelle 10: Modalität der Vorhofflimmerdetektion	45
Tabelle 11: Charakteristika des OAK relevanten VHF's	47
Tabelle 12: Primäre und sekundäre Endpunkte.....	51

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atrial fibrillation
AHRE	Atrial high-rate episode bzw. atriale Hochfrequenzepisode
App	Applikation
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
CI	Confidence Interval bzw. Konfidenzintervall
eBRAVE	eHealth-based BavaRian AlternatiVe detection of Atrial fibrillation
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HR	Hazard Ratio
ILR	Implantierbarer Loop-Rekorder
IQR	Interquartile Range bzw. Interquartiler Abstand
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
OAK	Orale Antikoagulation
OR	Odds Ratio
PPG	Photoplethysmographie
RR	Relatives Risiko
SCAF	Subclinical atrial fibrillation bzw. subklinisches Vorhofflimmern
USPSTF	US Preventive Service Task Force
VHF	Vorhofflimmern
VKB	Versicherungskammer Bayern

1 Enleitung

1.1 Definition, Diagnose und Epidemiologie des Vorhofflimmerns

VHF gilt als die häufigste anhaltende Form von Herzrhythmusstörungen bei Erwachsenen. Hinsichtlich des Lebenszeitriskos, an VHF zu erkranken belaufen sich Schätzungen auf ein Verhältnis von 1:3 (1). Im Jahr 2020 wiesen aus der Altersgruppe der über 55 Jährigen mindestens 10,7 Millionen Europäer diese Erkrankung auf. Anteilig entsprach dies 2,1 % der europäischen Gesamtbevölkerung. Über die Hälfte der hierbei Betroffenen hatten das 75. Lebensjahr überschritten. In Anbetracht der demografischen Entwicklung hin zu einer älteren Bevölkerung sowie des technischen Fortschritts im Bereich diagnostischer Screeningmethoden wird erwartet, dass die Zahl der mit VHF diagnostizierten Personen bis zum Jahr 2060 drastisch auf 17,9 Millionen und somit einem Anteil von 3,5 % der europäischen Bevölkerung steigen wird. Unter Berücksichtigung der Prävalenz von VHF im Jahr 2010 werden diesen Voraussagen zufolge mehr als doppelt so viele Menschen diese Erkrankung aufweisen (2). Bezüglich der weltweiten Prävalenz zeigen die Statistiken ein ähnliches Muster (3).

Angesichts dieser epidemiologischen Entwicklung sowie der Tatsache, dass VHF mit einer erhöhten kardiovaskulären Komorbidität und Mortalität einhergeht (siehe Kapitel 1.2.), ist mit einer zunehmenden sozialen und gesundheitsökonomischen Belastung zu rechnen (3,4). Demzufolge könnte einer Früherkennung und damit frühzeitigen Behandlung des VHF eine große Bedeutung zukommen.

Die Elektrokardiographie bleibt der Goldstandard für die Diagnose des VHF. Demnach wird unter der Annahme einer intakten atrioventrikulären Erregungsleitung ein VHF durch das Fehlen von p-Wellen sowie dem Vorliegen irregulärer RR-Intervalle über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden definiert (5).

1.2 Morbidität und Mortalität des Vorhofflimmerns

Es ist weitestgehend unumstritten, dass VHF mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (siehe Tabelle 1). Je nach Geschlecht und Begleiterkrankung ist die Gesamtmortalität bei Patienten mit VHF um das 1,5-2,5-fache erhöht (6–8).

Dies scheint jedoch häufiger den Komorbiditäten als der Erkrankung selbst geschuldet zu sein. In Tabelle 1 sind die häufigsten mit VHF assoziierten Komplikationen gelistet.

Tabelle 1: Übersicht der mit VHF assoziierten Komplikationen

Vorhofflimmer-assoziierte Komplikationen
Schlaganfall und extrakranielle Embolien
Herzinsuffizienz
Tod
Kognitive Beeinträchtigungen
Depression
Reduzierte Lebensqualität
Erhöhte Hospitalisierungsrate
Erhöhte Kosten im Gesundheitswesen

In Anlehnung an Hindricks G., et al., 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (5).

1.2.1 Schlaganfall

Systemische Embolien, einschließlich des embolischen Schlaganfalls, imponieren als eine der schwerwiegendsten Komplikationen des VHF. Demnach sind diese eine häufige Todesursache oder Auslöser schwerer chronischer Beeinträchtigungen (1).

Die herkömmliche Methode zur Stratifizierung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit VHF sieht die Anwendung des CHA₂DS₂-VASc Scores vor. Für jede der folgenden Kriterien erhält der Patient einen Punkt: Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Gefäßerkrankungen, Alter 65-74 Jahre, Geschlechtskategorie (weiblich). Für Alter \geq 75 Jahre und Schlaganfall werden zwei Punkte vergeben. Anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores erfolgt eine Schätzung des jährlichen Schlaganfallrisikos bei Patienten mit VHF, die keine Antikoagulationstherapie erhalten. Bei einem Mindestwert von 0 Punkten liegt das jährliche Risiko bei unter 0,5 % und steigt bei einem Höchstwert von 9 auf ca. 12 % (9).

Im Allgemeinen weisen Patienten mit VHF, die nicht mittels oraler Antikoagulanzen behandelt werden, ein signifikant höheres Risiko für Schlaganfälle auf. Im Vergleich zu Patienten ohne VHF ergibt sich diesbezüglich sogar eine Erhöhung um das Fünffache (10).

Durch VHF verursachte Schlaganfälle gehen im Vergleich zu Schlaganfällen anderweitiger Ätiologie näherungsweise mit einer doppelt so hohen Letalität einher. Darüber hinaus sind in den mit VHF assoziierten Fällen Rezidive wahrscheinlicher, sowie funktionelle Einschränkungen schwerwiegender (11).

Patienten mit VHF präsentieren sich mit variablen Symptomen wie Palpitationen, Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Angina pectoris, Synkopen und niedriger Anstrengungstoleranz. Nichtsdestotrotz zeigt sich in vielen Fällen initial ein asymptomatischer Verlauf (12–14). Demzufolge besteht die erste klinische Manifestation eines VHF häufig in einem Schlaganfall. Tatsächlich sind ungefähr 20 % der neu diagnostizierten Schlaganfälle retrospektiv mit einem VHF assoziiert (15–17). Darüber hinaus wird etwa jeder Vierte Schlaganfall trotz

umfassender diagnostischer Aufarbeitung als kryptogen klassifiziert. Hierbei könnte ein nicht detektiertes VHF oftmals die Ursache darstellen (18).

Dennoch besteht keine Empfehlung für prophylaktische OAK solange kein mittels Elektrokardiogramm (EKG) dokumentiertes VHF vorliegt (5,19).

Dass VHF häufig unentdeckt bleibt, erklärt möglicherweise die Tatsache, dass es häufig als paroxysmal auftritt und der Versuch der Erfassung mittels herkömmlicher diagnostischer Methoden unzureichend sein kann. Die Zahl der Menschen in den Vereinigten Staaten von Amerika mit nicht diagnostiziertem VHF wird auf um die 700.000 geschätzt, wobei deren Hälfte ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall aufweist und hierbei potentiell die Indikation zur prophylaktischen Gabe einer OAK besteht (20).

Aufgrund dessen betont die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology (ESC)) den Stellenwert suffizienter Screeningmethoden und empfiehlt ein „ [...] genaueres und längeres Hinsehen, sowie die Verwendung von innovativen Monitoringtechnologien [...] “ (5).

1.2.2 Extrakranielle Embolien

Die pathophysiologischen Mechanismen, welche bei Patienten mit VHF die Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines embolischen Schlaganfalls bedingen, entsprechen denselben risikoaggravierenden Mechanismen für extrakranielle thromboembolische Ereignisse. Über den Zusammenhang zwischen VHF und dem Auftreten von extrakraniellen Embolien liegen jedoch nur spärlich Daten vor.

In einer kürzlich veröffentlichten Subanalyse der ARIC Studie wurde die Inzidenz extrakranieller Thromboembolien bei 14.941 Patienten mit bisher nicht diagnostiziertem VHF untersucht.

Hier zeigte sich bei Patienten mit neu diagnostiziertem VHF gegenüber Patienten ohne VHF ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für extrakranielle Embolien (Hazard Ratio (HR), 3,58; 95% CI 2,57-5,00).

Diese Relation bestand bei Frauen mit höherer Signifikanz als bei Männern. Darüber hinaus war ein erhöhter CHA₂DS₂-VASc-Score auch mit einer höheren Inzidenz extrakranieller Embolien bei Patienten mit VHF verbunden (HR pro 1-Punkt-Anstieg, 1,24; 95% CI, 1,05-1,47). Demnach deutet dies auf eine erweiterte Anwendbarkeit des Scores hin (21).

Nach einer weiteren gepoolten Analyse von 37.973 Personen mit diagnostiziertem VHF wiesen Patienten mit extrakraniellen Embolien und Patienten mit Schlaganfallereignis einen ähnlichen CHA₂DS₂-VASc-Score sowie ein ähnliches Durchschnittsalter auf. In beiden Fällen wurde eine Korrelation mit einer erhöhten Mortalität nachgewiesen. Im Vergleich zu Patienten ohne embolisches Ereignis betrug die HR 4,33 (95% CI, 3,29-5,70) für die Mortalität assoziiert mit einem extrakraniellen thromboembolischen Ereignis und 6,79 (95% CI, 6,22-7,41) für die Mortalität assoziiert mit einem Schlaganfall (22).

1.3 Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Eine prophylaktische Gabe von OAK wird nur unter der Voraussetzung einer mittels EKG verifizierten Diagnose des VHF erwogen.

Verglichen zu Placebo bzw. Kontrollgruppe führt der prophylaktische Einsatz oraler Antikoagulanzen bei Patienten mit diagnostiziertem VHF zu einer signifikanten Reduktion der Schlaganfallrate (um 64 %) und Gesamtmortalität (um 26 %) (23–27).

Nichtsdestotrotz sollte beim Einsatz oraler Antikoagulanzen stets das thromboembolische Risiko gegen das Blutungsrisiko individuell abgewogen werden.

Als Orientierungshilfe hat die ESC einen dreistufigen Leitfaden (siehe Abbildung 1) entwickelt. Demnach sollten alle Patienten mit Herzklappenprothesen oder Mitralklappenstenosen unabhängig vom CHA₂DS₂-VASc-Score mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden und einen therapeutischen Bereich von über 70% der Zeit anstreben. Liegt keine Herzklappenerkrankung vor, sollten zunächst Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko, d.h. mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 bei Männern bzw. 1 bei Frauen identifiziert werden. In diesen Fällen ist eine prophylaktische OAK nicht vorgesehen (Schritt 1). Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 bei Männern oder ≥ 2 bei Frauen hingegen wird die Gabe einer prophylaktischen OAK grundsätzlich empfohlen. Ein höherer Empfehlungsgrad gilt für Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 (für Männer) oder ≥ 3 (für Frauen) (5).

Vor Beginn einer prophylaktischen Behandlung bei Patienten mit VHF muss das potenzielle Blutungsrisiko berücksichtigt werden (Schritt 2). Hierfür wurden verschiedene Scores zur Risikostratifizierung vorgeschlagen, welche jedoch durchwegs nur einen mäßigen prädiktiven Wert aufwiesen. Darüber hinaus ergaben einzelne Studien bezüglich einer Gegenüberstellung der Scores widersprüchliche Ergebnisse. In mehreren systematischen Übersichten und Metaanalysen stellte der HAS-BLED-Score (Hypertonie, abnorme Nieren- oder Leberfunktion, Schlaganfall, Blutungsanamnese, labiler INR, Alter ≥ 65 Jahre,

Medikation) schließlich die zuverlässigste Evidenz zur Einschätzung des Blutungsrisikos dar (28–30).

Da zumeist das Risiko einer Embolie gegenüber dem Blutungsrisiko überwiegt, kann ein erhöhter Blutungsscore nicht als alleinige Rechtfertigung zur Verzögerung einer prophylaktischen Behandlung mittels OAK dienen. Vielmehr sollten sich die Maßnahmen auf eine Minimierung modifizierbarer Risikofaktoren bezüglich einer Blutung sowie auf eine engmaschige Überwachung mit regelmäßiger Neueinschätzung des Blutungsrisikos konzentrieren (31,32).

In der mAFA-II Studie führte eine App-basierte kontinuierliche Überwachung und Neubewertung des HAS-BLED-Scores im Vergleich zur üblichen Versorgung zu einer frühzeitigen Behandlung modifizierbarer Blutungsrisikofaktoren und einer signifikanten Verringerung der Blutungsereignisse bei vermehrtem Einsatz oraler Antikoagulanzen (31).

Bei der Entscheidung für eine OAK sind neue orale Antikoagulanzen (NOAKs) aufgrund ihrer klinischen Überlegenheit, Sicherheit und einfachen Anwendung das Mittel der Wahl – vorausgesetzt es liegt keine mechanische Klappe oder höhergradige Mitralklappenstenose vor (Schritt 3) (5,24–27).

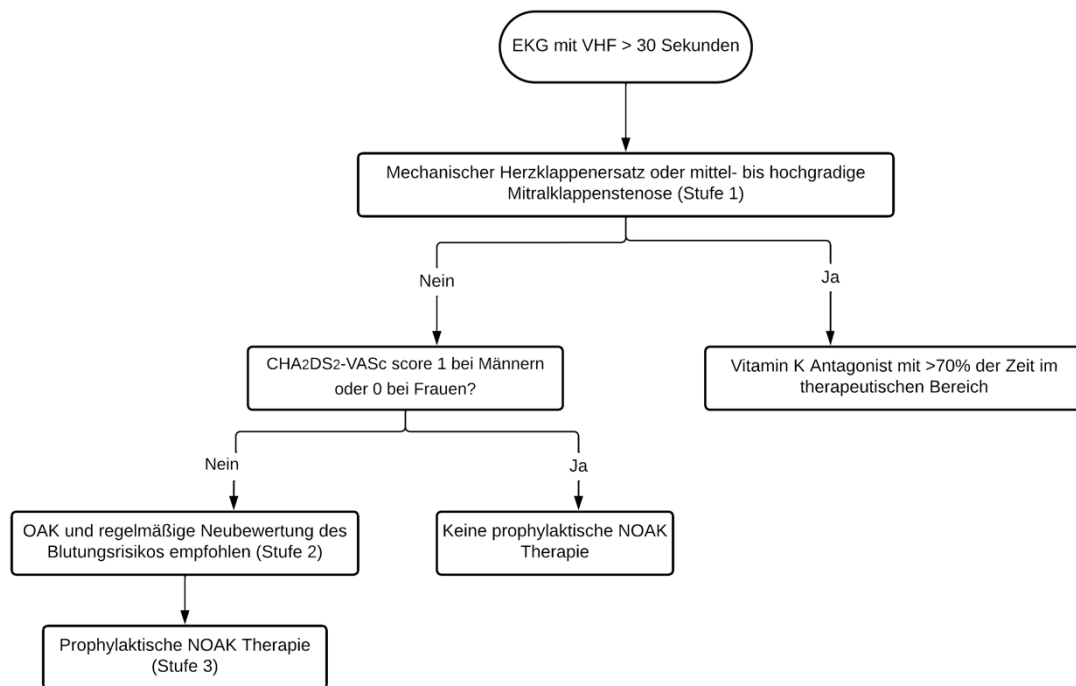


Abbildung 1: Dreistufiger Leitfaden zur Antikoagulationstherapie bei Patienten mit VHF

In Anlehnung an Hindricks G., et al., 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (5).

1.4 Subklinisches Vorhofflimmern

In den letzten Jahren gewannen atriale Hochfrequenzepisoden (atrial high-rate episodes (AHRE)) und subklinisches Vorhofflimmern (subclinical atrial fibrillation (SCAF)) zunehmend an Bedeutung.

Als AHREs werden tachykarde Episoden (Vorhoffrequenz ≥ 175 bpm) bezeichnet, die kumulativ mindestens 5 Minuten andauern. Definitionsgemäß dürfen zudem im Vorfeld weder eine Diagnose noch klinische Anzeichen von VHF bestehen. Eine Detektion erfolgt hierbei durch kontinuierliche Überwachung mittels implantierbarer oder tragbarer Geräte, sogenannten „Wearables“, wie z.B. Smartwatches. Falls durch Überprüfung des intrakardial aufgezeichneten EKGs oder durch Validierung mit einem externen EKG das Auftreten eines VHF bestätigt wird, ist dies der Bezeichnung SCAF zuzuordnen (5).

Die diesbezüglichen Terminologien und Grenzwerte finden in der Literatur jedoch eine uneinheitliche Verwendung. Häufig werden die Ausdrücke AHRE und SCAF synonym verwendet (33). In diesem Kapitel wird im Folgenden zur Vereinfachung zusammenfassend der Begriff AHREs verwendet.

In Hinsicht auf das Bestehen eines Zusammenhangs zwischen AHREs und dem Auftreten von klinischem VHF oder einem Schlaganfall zeigt sich in aktuellen Forschungsergebnissen hinreichend Evidenz (33–38).

Zudem ist belegt, dass die AHREs-Last zum Zeitpunkt der Diagnose hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens zu klinischem VHF und des Auftretens eines thromboembolischen Ereignisses, insbesondere eines Schlaganfalls, einen relevanten Einfluss nimmt (35,36,39,40).

Den aktuellen Daten liegen jedoch häufig heterogene Studienpopulationen einschließlich Patienten mit vorbekanntem VHF zugrunde. Da außerdem oftmals unterschiedliche Grenzwerte zur Definition von AHREs verwendet werden, erschwert sich die Bestimmung einer minimalen AHREs-Last, die zu einer substantiellen Erhöhung des Schlaganfallrisikos führt (33).

Während die Vorteile der OAK-Prophylaxe bei Patienten mit klinischem VHF durchaus bekannt sind, bestehen bezüglich des Nutzens bei Patienten mit AHREs weiterhin Unklarheiten. Die Grenzwerte der AHREs-Last und die

klinischen Faktoren, die die Einleitung einer prophylaktischen OAK bedingen würden, werden kontrovers diskutiert.

Bislang ist nach ESC Empfehlung eine individuelle Entscheidung erforderlich – basierend auf das jeweilige Schlaganfallrisiko und die AHREs-Last zum Zeitpunkt der Detektion. Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 (Männer) oder ≥ 3 (Frauen) und einer als SCAF bestätigten AHREs-Last von über einer Stunde, schwenkt die Empfehlungstendenz im Rahmen der Leitlinie zur prophylaktischen Gabe von OAK über (5).

Ungeachtet dessen werden unter Berücksichtigung der erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens von AHREs zu klinischem VHF eine engmaschige Überwachung von AHREs und kontinuierliche Neubewertung des Schlaganfallrisikos empfohlen (5).

1.5 Screening von Vorhofflimmern

Obwohl VHF viele der Kriterien erfüllt, die eine Krankheit für systematische Screeningprogramme qualifizieren (41), bleiben die Leitlinien und Empfehlungen hinsichtlich dieser Thematik widersprüchlich (5,42).

In den aktuellen Empfehlungen der US Preventive Service Task Force (USPSTF) wird die derzeitige Datenlage zur Abwägung von Nutzen und Risiko eines Vorhofflimmerscreenings als unzureichend erachtet (siehe Tabelle 2) (42).

Da außerdem der Stellenwert der prophylaktischen Behandlung mittels OAK bei SCAF noch ungeklärt bleibt (siehe Kapitel 5), können aus dem durch Screening detektiertem VHF keine unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen gezogen werden (43).

Tabelle 2: Vorteile und Risiken des Vorhofflimmerscreenings

Vorteile	Risiken
Prävention von Schlaganfall/systemischer Embolie	Durch abnormale Ergebnisse verursachte Beunruhigung
Prävention von Vorhofflimmer-induzierter Kardiomyopathie und anderer elektromechanischer Veränderungen	Falsche Diagnosestellung und übermäßige Behandlung durch Fehlinterpretationen
Prävention von Vorhofflimmer-assoziierten Morbidität, Hospitalisation und Mortalität	Detektion anderer EKG-Abnormalitäten, welche zu invasiver Diagnostik und Behandlung mit Risiko für höhergradige Komplikationen führen
Frühzeitige Behandlung anderer EKG-Abnormalitäten	
Frühzeitige, engmaschige Überwachung des Krankheitsverlaufs	

In Anlehnung an Hindricks G., et al., 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (5).

Andererseits besteht nach der ESC im Gegensatz zu den Empfehlungen der USPSTF eine Klasse I Empfehlung für opportunistisches Screening bei Patienten über 65 Jahren (5).

Als Begründung werden hierbei die demographische Entwicklung des VHF (siehe Kapitel 1.1.), das Potenzial der Schlaganfallprävention durch eine frühzeitige Prophylaxe (siehe Kapitel 1.3), die angenommene, hohe Prävalenz von unbekanntem VHF, sowie die zunehmende Verfügbarkeit von Screening-Technologien angeführt. Dementsprechend wurden zahlreiche Screening-Methoden vorgeschlagen, welche von der einfachen Pulspalpitation über die Pulsanalyse mittels Photoplethysmographie (PPG) bis hin zur kontinuierlichen oder intermittierenden EKG-Aufzeichnungen durch tragbare oder implantierte Geräte reichen (5).

Derzeit verfügen ungefähr 6,7 Milliarden Menschen und somit näherungsweise 83% der Weltbevölkerung über ein Smartphone (44,45).

Wenngleich diese oftmals nicht durch klinische Studien validiert wurden, sind rund 100.000 mobile Gesundheits-Apps auf dem Markt existent (46).

Dieser breiten Verfügbarkeit wegen erlangen Smartphone-basierte Gesundheitstechnologien als potenzielle Screeningmethode für VHF besonderes Interesse auf besagtem Forschungsgebiet (siehe Kapitel 1.6).

1.6 Übersicht der Studien zur Früherkennung von Vorhofflimmern

Innovative Screening-Technologien zur Früherkennung von VHF gewinnen wie bereits erwähnt zunehmend an Popularität.

In Tabelle 3 wird ein chronologischer Überblick hinsichtlich der wichtigsten prospektiven Beobachtungs- und randomisierten Studien zum Screening von VHF vermittelt. Einzelheiten über die Methodiken und Ergebnisse der Studien werden im Diskussionsteil (siehe Kapitel 5) präsentiert und in Kontext gesetzt.

Tabelle 3: Übersicht der klinischen Studien mit fortgeschrittener Screeningtechnologie

Studie	Jahr	Studiendesign	Durchschnittliches oder medianes Alter \pm SD ⁶ oder IQR ⁵	≥ 65 Jahre [%]	Screeningmethode	Nachbeobachtungszeit	Detektionsrate von VHF
STROKESTOP (47)	2015	Observativ*	n.a. ¹	100	30 Sekunden EKG, 2x/ täglich für 14 Tage	14 Tage	S ³ : 218/7.173 (3%)
REHEARSE-AF (48)	2017	Randomisiert	72,6 \pm 5,4	100	30 Sekunden EKG, 2x/wöchentlich für 1 Jahr	1 Jahr	S ³ : 19/500 (3,8 %), C ⁴ : 5/501 (1,0 %)
mSTOPS (49)	2018	Observativ/ randomisiert	72,4 \pm 7,3	n.a.	EKG für 14 Tage, 2x/3 Monate	4 Monate	S ³ : 53/1.366 (3,9 %) C ⁴ : 12/1.293 (0,9 %)
APPLE HEART Study (50)	2019	Observativ	41 \pm 13	5,9	PPG Messungen gefolgt von 7-Tage EKG	117 (IQR 113-186)	S ³ : 153/419.297 (0,04 %)

HUAWEI HEART Study (51)	2019	Observativ	34,7 ± 11,5	1,8	PPG Messungen gefolgt von einmaligem EKG oder 24-Stunden-EKG	>31 Tage	S ³ : 187/187.912 (0,10 %)
SCREEN-AF (52)	2021	Randomisiert	80,0 ± 4,0	100	EKG für 14 Tage, 2x/3 Monate	6 Monate	S ³ : 23/434 (5,3 %) C ⁴ : 2/422 (0,5 %)
FITBIT HEART Study (53)	2021	Observativ	47 (IQR 35-58)	12	PPG Messungen, gefolgt von 7-Tage-EKG	n.a. ¹	S ³ : 340/ 55.699 (0,07%)
VITAL-AF (54)	2022	Randomisiert	74,0 ± 6,9	100	Einmaliges EKG bei Arztbesuch	1 Jahr	S ³ : 264/15.393 (1,72%) C ⁴ : 243/15.322 (1,59 %)

Enleitung

RED STROKE (NCT04108884) (55)	n.p. ²	Randomisiert	n.p. ²	n.p. ²	PPG Messungen 2x/täglich (Woche 1-2) und 2x/wöchentlich (Woche 3 bis Ende der Studie) gefolgt von EKG für 14 Tage	6 Monate	n.p. ²
-------------------------------------	-------------------	--------------	-------------------	-------------------	---	----------	-------------------

¹n.a. – nicht angegeben; ²n.p.- nicht publiziert; ³C- Control group; ⁴S- Study group; ⁵IQR- Interquartile Range bzw. Interquartiler Abstand; ⁶SD-Standard deviation

* Die STROKESTOP Studie hatte ein randomisiertes Studiendesign. Demnach wurden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip in die Gruppen „eingeladen zum Screening“ und „nicht gescreent“ eingeteilt. Die Detektionsrate von VHF wurde jedoch nicht mit der „nicht gescreenten“ Gruppe verglichen, sodass dies rein observativ analysiert wurde.

2 Rationale

Ziel der eBRAVE-AF Studie ist die Überprüfung bzw. der Nachweis einer Überlegenheit des App-basierten Screenings in einer Hochrisikopopulation gegenüber herkömmlichen Verfahren hinsichtlich der Früherkennung von VHF, welches eine prophylaktische Antikoagulationstherapie erfordert. In einer zusätzlichen, vordefinierten Analyse wird der Zusammenhang zwischen VHF und klinischen Endpunkten untersucht.

3 Methoden

Die Methoden der Studie wurden bereits in *"Rationale and design of a digital trial using smartphones to detect subclinical atrial fibrillation in a population at risk: The eHealth-based Bavarian Alternative Detection of Atrial Fibrillation (eBRAVE-AF) trial"* von Freyer L. et al. (56) und *"Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial"* von Rizas K. D., et al. (57) publiziert.

3.1 Studiendesign

EBRAVE-AF ist eine prospektive und digitale Open-Label-Studie mit randomisiertem kontrolliertem Crossover-Design. Die Studie wurde am LMU-Klinikum, Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Deutschland durchgeführt.

3.2 Rekrutierung der Studienpopulation

Die Teilnehmer der eBRAVE-AF-Studie wurden aus dem breiten Kontingent an Versicherungsnehmer der Versicherungskammer Bayern (VKB) rekrutiert. Die Auswahl der Versicherungsnehmer aus verschiedenen Regionen Deutschlands fand hierbei nach den in Tabelle 4 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien statt.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der eBRAVE-AF Studie

Einschlusskriterien
Versicherungsnehmer der VKB
Alter ≥ 50 Jahre und < 90 Jahre
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 1 (Männer) oder ≥ 2 (Frauen)
Befähigung zur elektronischen Einwilligung
Zugang zu einem mit der Studien-App kompatiblen Smartphone
Ausschlusskriterien
VHF
Behandlung mit OAK

Nach Freyer L., et al., *Rationale and design of a digital trial using smartphones to detect subclinical atrial fibrillation in a population at risk: The eHealth-based bavarian alternative detection of Atrial Fibrillation (eBRAVE-AF) trial* (<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.06.008>), unter CC BY 4.0 lizenziert (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (56).

Insgesamt entsprachen 67.488 Versicherungsnehmer den besagten Kriterien. Diese wurden postalisch zur Teilnahme an der Studie eingeladen.

Die Teilnehmenden konnten eine Smartphone- App (eBRAVE-App; design-IT GmbH, Frankfurt a.M., Deutschland) herunterladen, welche speziell für diese Studie programmiert und gestaltet wurde. Diese war kostenlos im Apple App Store (iOS) oder Google Play Store (Android) erhältlich und die persönlichen Zugangsdaten zur App waren im Einladungsschreiben enthalten. Nach initialem Login füllten die Teilnehmenden einen Fragebogen bezüglich ihrer Baseline-Charakteristika aus. Anschließend wurden die Ein- und Ausschlusskriterien anhand eines weiteren Fragebogens erneut überprüft. Zuletzt erfolgte zur Komplettierung des Anmeldeprozesses mittels elektronischer Unterschrift die Zustimmung zur Teilnahme.

3.3 Randomisierung und Crossover

Nach erfolgreicher Anmeldung wurden die Teilnehmer durch einfache Randomisierung einer der beiden folgenden Gruppen zugewiesen: Digitales Screening (Gruppe 1) oder konventionelle Versorgung (Gruppe 2). Gruppe 1 durchlief über einen Zeitraum von insgesamt sechs Monaten ein digitales Screening (siehe Kapitel 3.4), während Gruppe 2 in besagter Zeitspanne an einer herkömmlichen Versorgung teilnahm (siehe Kapitel 3.5). Sechs Monate nach Studienanmeldung erfolgte die Einladung zur Teilnahme an Phase 2 der Studie für diejenigen Probanden, die weder den primären Endpunkt in Phase 1 erreicht noch ihre Einwilligung zurückgezogen hatten oder verstorben waren. Phase 2 der Studie begann nach Ausfüllen des Crossover-Fragebogens, der frühesten 6 Monate nach Randomisierung in der eBRAVE-App aufrufbar war (siehe Abbildung 2). In Phase 2 setzten diese Probanden die Studie mit einem Wechsel in die ursprünglich nicht zugewiesene Gruppe fort. Für jeden Teilnehmer begann die Studie zum Zeitpunkt der elektronischen Einwilligung und endete 12 Monate später (56,57).

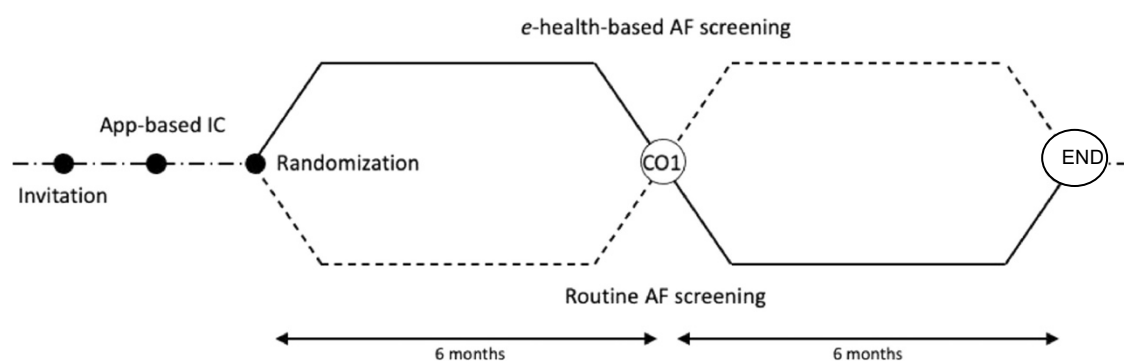


Abbildung 2: Randomisierung und Crossover in der eBRAVE-AF Studie

Nach Freyer L., et al., *Rationale and design of a digital trial using smartphones to detect subclinical atrial fibrillation in a population at risk: The eHealth-based Bavarian Alternative Detection of Atrial Fibrillation (eBRAVE-AF) trial* (<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.06.008>), unter CC BY 4.0 lizenziert (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (56).

3.4 Digitales Screening

3.4.1 Photoplethysmographie

In unserer Studie wurde die App-basierte PPG als Screening Technologie eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine Methode, die üblicherweise von Smartphone-Apps oder Smartwatches zur Analyse des Herzrhythmus verwendet wird (56,57).

Ein Photoplethysmogramm besteht im Allgemeinen aus drei Hauptkomponenten: einer Lichtquelle, einem Lichtdetektor und einem programmierten Algorithmus zur Informationsverarbeitung. Die Lichtstrahlen der Lichtquelle, wie z.B. des LED-Kameralichts eines Smartphones, durchdringen die Haut bis zu dem durch die Kapillaren fließenden Blut. Im Rahmen der Interaktion mit diesem flüssigen Medium wird eine bestimmte Lichtmenge zurückreflektiert und sodann vom Lichtdetektor, z.B. der Kamera des Mobiltelefons, erfasst (Reflexionsmodus). Mit der Änderung des Blutvolumens während des Herzzyklus (Systole vs. Diastole) ändert sich ebenfalls die Intensität des erfassten, d.h. reflektierten Lichts. Dies wird graphisch als Pulswelle dargestellt (siehe Abbildung 3) (58).

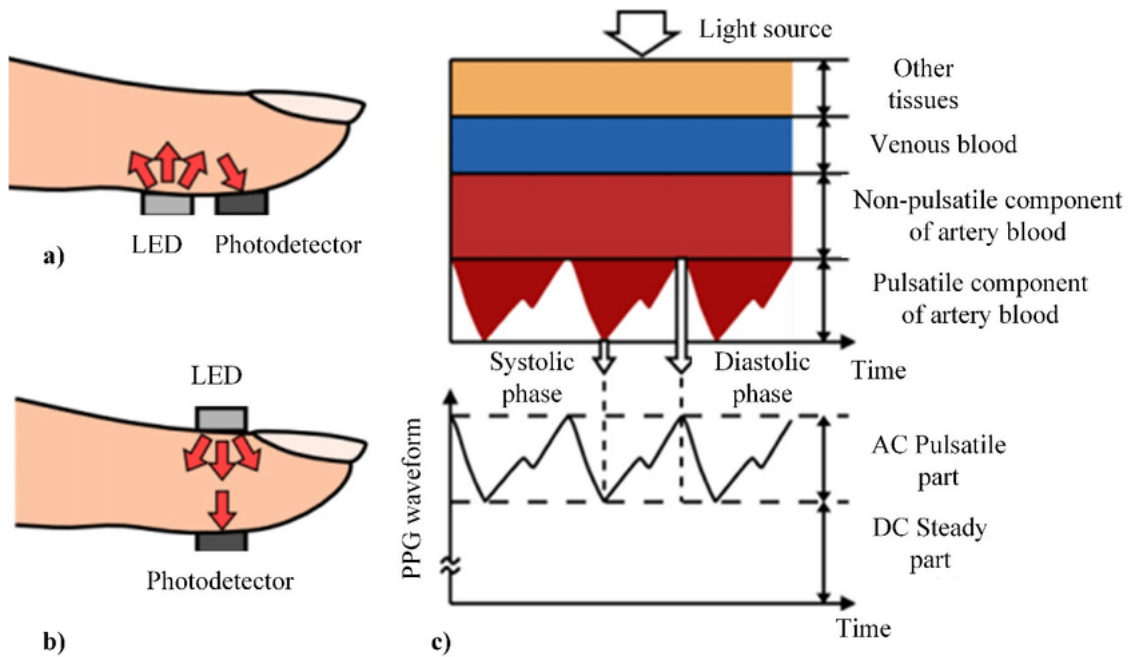


Abbildung 3: Prinzipien der Pulswellenanalyse mittels PPG

“Principle of photoplethysmography (PPG)” aus Dzedzickis., et al., *Human Emotion Recognition: Review of Sensors and methods* (<https://doi.org/10.3390/s20030592>), unter CC BY 4.0 lizenziert (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (59).

Um einen Herzrhythmus (regelmäßig oder unregelmäßig) anhand von PPG-Messungen zu analysieren und möglicherweise VHF zu erkennen, können verschiedene Algorithmen Verwendung finden. Das grundlegende Prinzip dieser Algorithmen besteht in der Analyse der aus den RR-Intervallen deduzierten Schlag-zu-Schlag-Variationen (60).

3.4.2 Preventicus Heartbeats App

Der Gruppe des digitalen Screenings zugewiesenen Probanden erhielten die Empfehlung zum Herunterladen einer weiteren App, der Preventicus Heartbeats App (Preventicus, Jena, Deutschland) – ein Klasse 2a CE zertifiziertes Medizinprodukt zur Detektion von Herzrhythmusstörungen mittels PPG. Auf Grundlage vorangegangener, klinischer Validierungsstudien propagiert der Hersteller eine hohe Genauigkeit bei der Erkennung von VHF mit einer Sensitivität und Spezifität bei einmaligen Messung von jeweils 89,9 % (95 % CI, 85,5-93,4 %) und 99,1 % (95 % CI, 97,5-99,8 %) (61).

Während der digitalen Screeningphase konnten die Probanden anhand der mittels eBRAVE-App zur Verfügung gestellten, personalisierten Zugangsdaten auf eine kostenlose Studienversion der Preventicus Heartbeats App zugreifen. Die Teilnehmer wurden angewiesen, über einen Zeitraum von zwei Wochen zweimal täglich und anschließend zweimal wöchentlich bis zum Ende der Screening-Phase eine einminütige Pulswellenanalyse durchzuführen. Zur Erinnerung wurden hierzu Push-Benachrichtigungen an die Teilnehmer gesendet, sofern diese in den Einstellungen aktiviert waren.

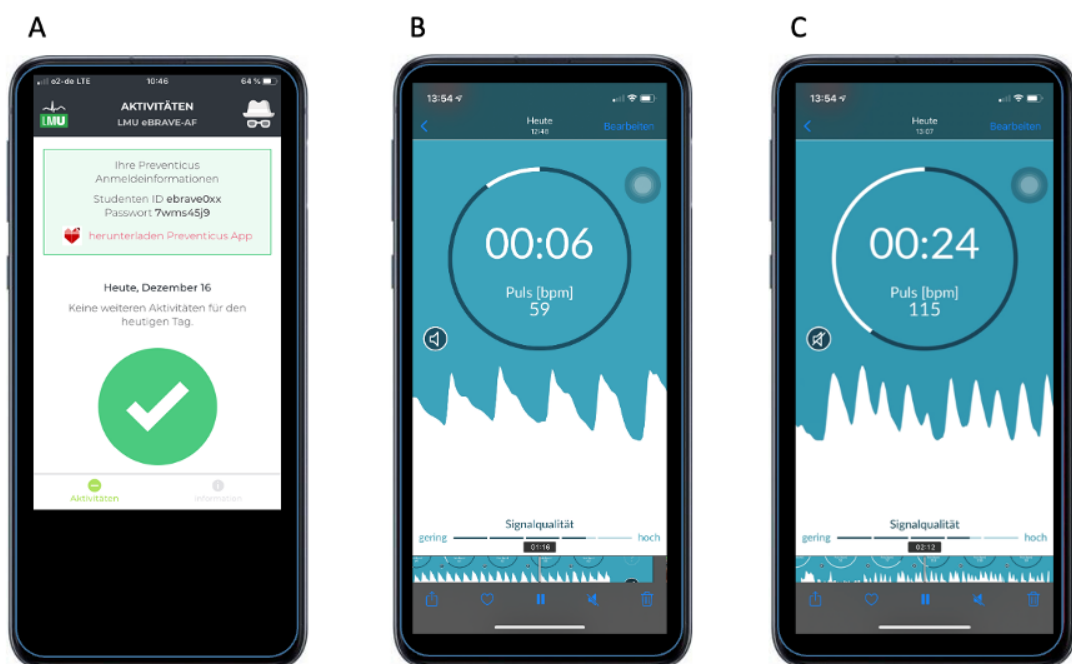


Abbildung 4: eBRAVE- and Preventicus Heartbeats- App

A) Anmeldedaten in der eBRAVE-App zu der Studienversion der Preventicus Heartbeats-App B) PPG-Signal eines regelmäßigen Pulses, welches dem Teilnehmer während der Messung angezeigt wird C) PPG-Signal eines unregelmäßigen Pulses

Freyer L., et al., Rationale and design of a digital trial using smartphones to detect subclinical atrial fibrillation in a population at risk: The eHealth-based Bavarian Alternative Detection of Atrial Fibrillation (eBRAVE-AF) trial (<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.06.008>), unter CC BY 4.0 lizenziert (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (56).

Pulsunregelmäßigkeiten in den aufgezeichneten Sequenzen wurden von einem internen Algorithmus der App mittels Schlag-zu-Schlag Analyse identifiziert. Die vorläufigen Ergebnisse der Analyse konnten die Nutzer direkt als In-App-

Benachrichtigung abrufen. Zudem fand eine automatisierte Vermittlung an ein Telecare-Center (Preventicus Telecare Center Ulm, Deutschland) zum Ausschluss von Artefakten und zur abschließenden Validierung statt. Innerhalb der anschließenden 72-Stunden erhielt der Nutzer eine zweite In-App-Benachrichtigung, welche die Pulsunregelmäßigkeit endgültig bestätigte. Gleichzeitig wurde dem Probanden ein entsprechender PDF-Befundbericht zur Verfügung gestellt und via E-Mail an das Studienzentrum der LMU geschickt (56,57).

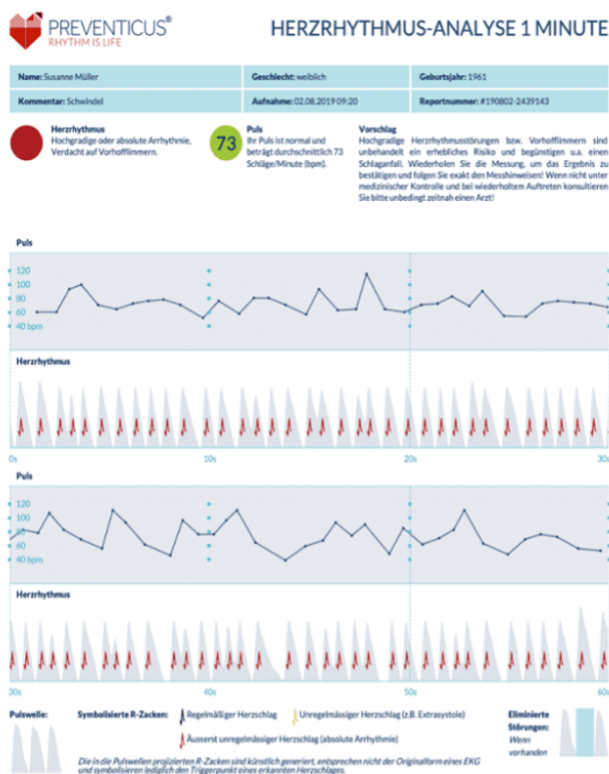


Abbildung 5: PDF-Befundbericht einer pathologischen PPG-Messung

3.4.3 Getemed EKG Loop-Rekorder (CardioMem[®] CM 100 XT)

Nach Eingang des Befundberichtes wurden die Probanden im Falle einer pathologischen PPG-Messung vom Studienzentrum umgehend telefonisch kontaktiert. Bei Bestätigung der Selbstdurchführung seitens des Probanden erfolgte die postalische Zusendung eines EKG-Geräts samt Gebrauchsanweisung und Rücksendeetikett.

Zur EKG-Analyse fand der EKG-Loop-Rekorder CardioMem CM 100 CT der Firma Getemed (Teltow, Deutschland) Verwendung. Dieses Gerät wird als EKG-Patch mittels klebbarer Elektroden direkt auf der Brust des Patienten angebracht und analysiert kontinuierlich den Herzrhythmus. Dabei zeichnet der Loop-Rekorder entweder durch vorprogrammierte oder manuelle Auslöser intermittierend ein Zwei-Kanal EKG für die jeweils vorausgehenden und anschließenden 60 Sekunden auf. Mit dieser Methode können bis zu 200 EKG-Abschnitte von jeweils 120 Sekunden Dauer abgespeichert werden. Nach maximal 14 Tagen erfolgte die Rücksendung des EKG-Patches zur Auswertung an das Studienzentrum. Bezüglich der entsprechenden Ergebnisse wurden die Teilnehmer schließlich telefonisch informiert.

Ließen die EKG-Aufzeichnungen hierbei keine eindeutigen Schlüsse auf das Vorliegen eines VHF zu, so folgte die Zusendung eines zweiten Loop-Rekorders an den Probanden. Bei Bestätigung der Diagnose eines VHF hingegen wurde den Teilnehmern für weitere diagnostische und therapeutische Schritte das Aufsuchen eines studienunabhängigen Arztes empfohlen. Zur Vorlage bei dem Arzt erhielten die Teilnehmer eine gedruckte Kopie der hinsichtlich des VHF relevanten EKG-Aufzeichnung. Auf alle hierauf folgenden Behandlungsmaßnahmen hatte das Studienteam keinerlei Einfluss (56,57).

3.5 Konventionelle Versorgung

Die Erkennung von VHF erfolgte in der konventionellen Versorgung (Gruppe 2) ohne vordefinierte Screening-Maßnahmen. Mit Hinblick auf ein möglichst realitätsnahes Setting zur herkömmlichen Diagnosestellung bei VHF basierte dieses in Gruppe 2 demnach ausschließlich auf routinemäßigen oder symptombezogenen Arztbesuchen. Die klinischen Daten bezüglich der Diagnose von VHF wurden mittels spezifischen, app-basierten Fragebögen digital erhoben (siehe Kapitel 3.6). Hierbei dienten ebenfalls Push-Benachrichtigungen zur Erinnerung der Probanden bezüglich der Komplettierung der Fragebögen. Bei Auftreten eines primären oder sekundären Endpunktes forderte das Studienteam nach telefonischer Kontaktaufnahme mit den Probanden deren medizinischen Unterlagen zur Endpunktvalidierung an (56,57).

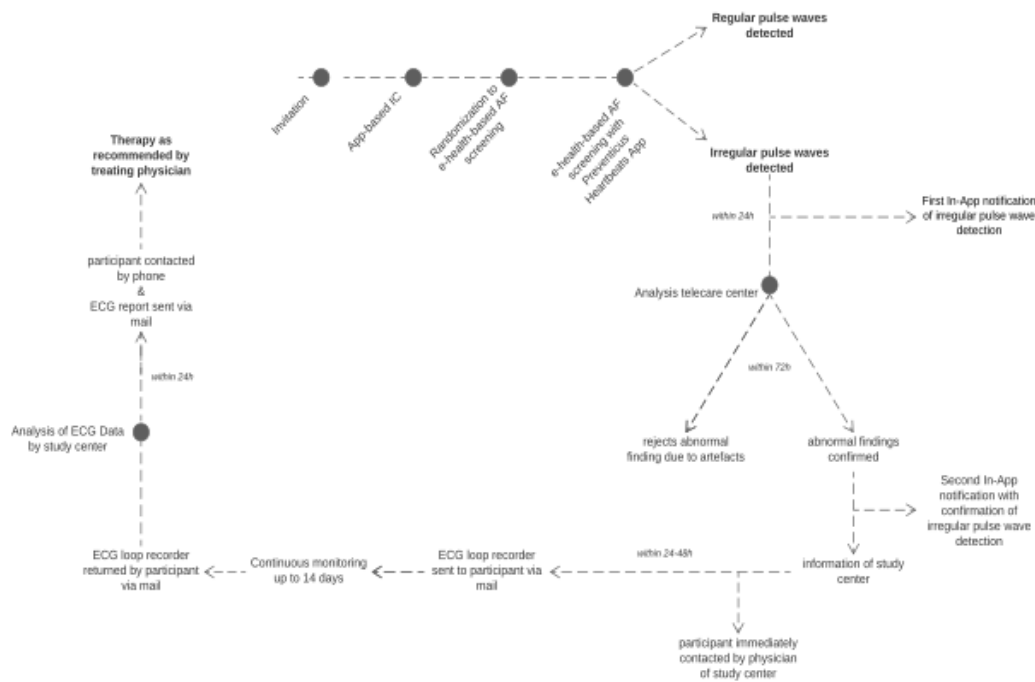


Abbildung 6: Studien Flow-chart

Freyer L., et al., *Rationale and design of a digital trial using smartphones to detect subclinical atrial fibrillation in a population at risk: The eHealth-based Bavarian Alternative Detection of Atrial Fibrillation (eBRAVE-AF) trial* (<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.06.008>), unter CC BY 4.0 lizenziert (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (56).

3.6 Follow-up

Die Observation der Probanden erstreckte sich über einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten. In Intervallen von 4 Wochen standen allen Studienteilnehmern App-basierte Fragebögen (siehe Tabelle 5) in der eBRAVE-App zur Verfügung. Nach 6 Monaten – bzw. bei Crossover – und nach 12 Monaten – bzw. am Ende der Studie – wurden die Studienendpunkte mittels zusätzlicher spezifischer Fragebögen (siehe Tabelle 6) innerhalb der eBRAVE-App überprüft. Falls eine digitale Beantwortung des Fragebogens ausblieb, erfolgte dies bei Möglichkeit schließlich telefonisch. Bei Angabe eines klinischen Ereignisses wurden entsprechende medizinische Unterlagen zur Validierung angefordert. Nach Abschluss der Studie wurden diese Daten mit den von der

VKB zur Verfügung gestellten Versicherungsdaten abgeglichen. Die Teilnehmer werden über einen Zeitraum von maximal 3 Jahren nachbeobachtet (56,57).

Tabelle 5: App-basierter 4-Wochen Fragebogen

Frage	Antwort
Wurde bei Ihnen seit dem letzten Fragebogen ein VHF diagnostiziert?	Ja/Nein
Wann wurde das VHF diagnostiziert?	Datum
Durch wen wurde das VHF diagnostiziert?	Text
Nehmen Sie seither weitere neue Medikamente ein?	Ja/Nein
Welche(s) Medikament(e) nehmen Sie seither neu ein?	Text
Haben Sie in der letzten Zeit einen unregelmäßigen Puls oder Herzrasen verspürt?	Ja/Nein
Waren Sie seit dem letzten Fragebogen stationär im Krankenhaus?	Ja/Nein
Aus welchem Grund waren Sie im Krankenhaus?	Text
Haben Sie seit dem letzten Fragebogen einen Schlaganfall erlitten?	Ja/Nein
Hat sich seit dem letzten Fragebogen etwas an Ihrem Gesundheitszustand geändert?	Ja/Nein
Nehmen Sie aktuell blutverdünnende Medikamente ein?	Ja/Nein
Welche blutverdünnende Medikamente nehmen Sie ein?	Text
Sind Sie seit dem letzten Fragebogen ohnmächtig geworden?	Ja/Nein

Methoden

Leiden Sie bei körperlicher Anstrengung unter Luftnot oder Enge in der Brust?	Ja/Nein
Ist bei Ihnen seit dem letzten Fragebogen ein Gefäßverschluss oder eine Lungenembolie aufgetreten?	Ja/Nein
Wurden Sie seit dem letzten Fragebogen aufgrund einer Blutung (kein Unfall) medizinisch behandelt?	Ja/Nein
Haben Sie Fragen oder wünschen Sie eine Kontaktaufnahme?	Ja/Nein

„Monthly App-based questionnaire“ aus Freyer L., et al., *Rationale and design of a digital trial using smartphones to detect subclinical atrial fibrillation in a population at risk: The eHealth-based Bavarian Alternative Detection of Atrial Fibrillation (eBRAVE-AF) trial* (<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.06.008>), unter CC BY 4.0 lizenziert (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (56).

Tabelle 6: 6- and 12-Monats- Fragebogen

Frage	Antwort
Wurde bei Ihnen seit Beginn der Studie VHF festgestellt?	Ja/Nein
Wurde bei Ihnen seit Beginn der Studie eines der folgenden blutverdünnenden Medikamente begonnen: Xarelto, Eliquis, Pradaxa, Lixiana, Marcumar, Sintrom?	Ja/Nein
Hatten Sie seit Beginn der Studie einen Schlaganfall?	Ja/Nein
Hatten Sie seit Beginn der Studie eine Lungenarterienembolie (Blutgerinnsel in der Lungenarterie) oder Thrombose (Blutgerinnsel in der Beinvene)?	Ja/Nein
Hatten Sie seit Beginn der Studie eine Blutung, die ärztlich behandelt werden musste?	Ja/Nein
Sind Sie in den letzten 12 Monaten an einer COVID-19 Infektion erkrankt? *	Ja/Nein

* erschien nur im 12-Monats-Fragebogen

3.7 Endpunkte der Studie

Ein Überblick zu den Endpunkten der Studie ist in Tabelle 7 aufgeführt. Als primärer Endpunkt galt ein innerhalb von 6 Monaten (Phase 1) neu diagnostiziertes VHF, welches die Verschreibung einer OAK durch einen studienunabhängigen Arzt zur Folge hatte. Als sekundäre Endpunkte wurden Neudiagnose von VHF (unabhängig von der Verschreibung einer OAK), Neuverschreibung von OAK, Schlaganfall, thromboembolische Ereignisse und höhergradige Blutungen (Bleeding Academic Research Consortium (BARC) score ≥ 2) definiert. Nach Zusammentragen der Ausgangsbefunde wurden alle Endpunkte von einem unabhängigen Endpunktbewertungskomitee überprüft.

Zur explorativen Datenanalyse folgte zudem die Sammlung von Daten zu schweren kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE)), welche als kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall, thromboembolische Ereignisse, Hospitalisation aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt definiert sind (56,57).

Tabelle 7: Endpunkte der eBRAVE-AF Studie

Primärer Endpunkt
Neu diagnostiziertes VHF, welches eine OAK benötigt
Sekundäre Endpunkte
Neu diagnostiziertes VHF
Neu verschriebene OAK
Schlaganfall jeglicher Ätiologie
Ischämischer Schlaganfall
Thromboembolisches Ereignis
Sicherheitsendpunkt
Major Blutung (BARC \geq 2)

“Study Endpoints” aus Freyer L., et al., Rationale and design of a digital trial using smartphones to detect subclinical atrial fibrillation in a population at risk: The eHealth-based Bavarian Alternative Detection of Atrial Fibrillation (eBRAVE-AF) trial (<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.06.008>), unter CC BY 4.0 lizenziert (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (56).

3.8 Diagnose von Vorhofflimmern

Die Voraussetzung zur Diagnose eines VHF's bestand im Vorliegen einer Aufzeichnung der Arrhythmie über mindestens 30 Sekunden mittels EKG. In der digitalen Screening-Gruppe erfolgte die Diagnose des VHF's entweder durch das Studienteam anhand der EKG-Aufzeichnungen des CardioMem CM 100 XTs oder durch den studienunabhängigen, behandelnden Arzt. In der Gruppe der konventionellen Versorgung hingegen kam es ausschließlich durch den studienunabhängigen, behandelnden Arzt zur Diagnosestellung. Nur im Falle einer Detektion des VHF's mittels der Aufzeichnungen des Getemed Loop-Rekorders wurde den Probanden eine ärztliche Konsultation empfohlen. Sämtliche anderweitige Arztbesuche inklusive der Entscheidung zur Initiierung einer Therapie mit OAK blieben vom Studienteam unbeeinflusst (56,57).

3.9 Datenverfügbarkeit

Das Studienzentrum der LMU hatte Zugang zu allen Daten der Studie, einschließlich der Namen und Kontaktdaten der Teilnehmer, der PPG-Messergebnisse sowie der klinischen Daten, insbesondere der Diagnose von VHF. Dem Studienteam der eBRAVE-AF waren dem Setting einer Open-label-Studie entsprechend die Informationen über die Randomisierung der einzelnen Teilnehmer bekannt. Die VKB und Preventicus erhielten nur begrenzt Zugang zu den Studiendaten (siehe Tabelle 8) (56,57).

Tabelle 8: Datenverfügbarkeit während der eBRAVE-AF Studie

	Name	Klinische Daten	PPG Ergebnisse	Diagnose von VHF durch PPG	Randomisierung
Studienzentrum der LMU	+	+	+	+	+
VKB	+	+	-	-	-
Preventicus	-	-	+	-	-

3.10 Statistische Methoden

Kontinuierliche Daten werden als Mediane mit unterem und oberem Quartil dargestellt und mit Hilfe des Wilcoxon-Tests verglichen, während kategoriale Daten mittels Häufigkeiten und Proportionen zusammengefasst und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen wurden. Die Studienergebnisse wurden anhand von Ereigniszeitanalysen untersucht. Der Effekt der Screeningmethode auf den primären Endpunkt wurde in erster Linie mithilfe der Cox-Regressionsanalyse getestet. Die Annahme einer proportionalen Hazard Regression wurde mit Hilfe einer graphischen Diagnostik auf Grundlage der skalierten Schoenfeld-Residuen geprüft. Da die Annahme der proportionalen Hazard Regression nicht erfüllt wurde, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt und der Effekt des digitalen Screenings auf den primären Endpunkt als OR angegeben. Primäre und sekundäre Analysen wurden für beide Phasen der Studie separat durchgeführt. Der Effekt von VHF oder positive PPG-Messungen auf MACCE wurde durch Verwendung von VHF oder positiven PPG-Messungen als zeitabhängige Kovariate in einer Cox-Regressionsanalyse untersucht. Der Einfluss der Gesamtzahl der PPG-Messungen auf den primären Endpunkt für verschiedene CHA₂DS₂-VASc Scores wurde mittels logistischer Regressionsanalyse getestet. Ereignisraten und kumulative Proportionen wurden mit Hilfe der Kaplan-Mayer-Methode mit 95%-igem CI, welche auf der Greenwood's Methode basierend errechnet wurde, geschätzt und mit der Log-Rank Statistik verglichen. Die Analysen wurden gemäß dem Protokoll auf Basis einer modifizierten Intention-to-Treat Analyse durchgeführt, wobei Patienten mit bekanntem VHF oder einer bereits bestehenden Behandlung mit OAK ausgeschlossen wurden. Bei allen Analysen wurden Unterschiede als statistisch signifikant angesehen, wenn der zweiseitige p-Wert unter 0,05 lag. Alle statistischen Analysen wurden mit CRAN R, Version 4.2.1. durchgeführt (57).

3.11 Ethik

Im Verlauf der eBRAVE-AF Studie wurden die Anforderungen der Deklaration von Helsinki bezüglich ethischer Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen eingehalten. Die Durchführung der Studie erfolgte nach Genehmigung der Ethikkommission der LMU (#18-779).

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie wurden bereits in *“Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial“* von Rizas K. D., et al. publiziert (57).

4.1 Studienpopulation

Insgesamt 67.588 Versicherungsnehmer erhielten eine Einladung zur Teilnahme an der Studie. 5.587 der eingeladenen Versicherungsnehmer füllten den App-basierten Fragebogen hinsichtlich der Baselinecharakteristika aus. Hiervon erfüllten 5.551 die Einschlusskriterien und gaben schließlich elektronisch ihre Einwilligung zur Studienteilnahme (siehe Abbildung 7). Nach Randomisierung wurden 2.860 Personen dem digitalen Screening (Gruppe 1) und 2.691 Personen der konventionellen Versorgung (Gruppe 2) zugewiesen (siehe Abbildung 7).

Die Baseline-Charakteristika der Teilnehmer sind in Tabelle 9 aufgeführt. Der Median des Alters betrug 65 Jahre (Interquartiler Abstand bzw. Interquartile Range (IQR) 11). 1.725 (31 %) Probanden waren weiblich. Der mediane CHA₂DS₂-VASc Score lag bei 3 (IQR 1). 15 % der Probanden wiesen in ihrer Vorgeschichte eine dokumentierte koronare Herzerkrankung auf. 7 % hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Herzklappenerkrankungen und Herzinsuffizienz waren bei 6 % bzw. 4 % der Probanden präsent. Klinische Symptome betreffend berichteten 20 % der Probanden von Angina Pectoris oder Dyspnoe innerhalb der letzten 2 Jahre (57).

Tabelle 9: Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer

	Gesamt (N=5.551)	Gruppe 1 (N=2.860)	Gruppe 2 (N=2.691)	P-Wert
Alter (Jahre)	65 (60-71)	65 (60-71)	66 (60-71)	0,3861
weibliches Geschlecht	1.725 (31)	888 (31)	637 (31)	0,9880
Body Mass Index (kg/m ²)	27 (24-29)	27 (24-30)	27 (24-29)	0,3539
CHA ₂ DS ₂ -VASC Score	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	0,3494
Koronare Herzerkrankung	818 (15)	432 (15)	386 (14)	0,4465
Vorangegangener Myokardinfarkt	362 (7)	187 (7)	175 (7)	1,0000
Herzinsuffizienz	226 (4)	118 (4)	108 (4)	0,8855
Herzklappen- erkrankung	346 (6)	176 (6)	170 (6)	0,8444
Schrittmacher oder implantable cardioverter defibrillator	40 (1)	21 (1)	19 (1)	1,0000
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	86 (2)	53 (2)	33 (1)	0,0752
Vorangegangener Schlaganfall	320 (6)	159 (6)	161 (6)	0,5337
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	14 (0)	9 (0)	5 (0)	0,4891
Chronische Niereninsuffizienz	16 (0)	10 (0)	6 (0)	0,5273
Diabetes	717 (13)	389 (14)	328 (12)	0,1278
Hypertension	3.629 (65)	1.851 (65)	1.778 (66)	0,2942

Ergebnisse

Stattgehabte Synkope	279 (5)	138 (5)	141 (5)	0,5169
Dyspnoe oder Angina pectoris	1132 (20)	604 (21)	528 (20)	0,1789
Stattgehabte Blutung	217 (4)	116 (4)	101 (4)	0,6104
Stattgehabte Thromboembolie	434 (8)	221 (8)	213 (8)	0,8299
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren oder Angiotensin Rezeptor Blocker	730 (13)	376 (13)	354 (13)	1,0000
Betablocker	164 (3)	90 (3)	74 (3)	0,4222
Aspirin	37 (1)	21 (1)	16 (1)	0,6323
Andere Thrombozytenhemmer	7 (0)	3 (0)	4 (0)	0,9372
Statin	120 (2)	69 (2)	51 (2)	0,2150

Rizas K.D. et al., *Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial*. Wiederverwendet mit der Erlaubnis von Springer Nature (57).

4.2 Follow-up

Nach 6 Monaten hatten 5.172 der 5.551 eingeschlossenen Versicherungsnehmer die Nachbeobachtung (Follow-up) abgeschlossen. 198 Probanden (3,6 %) zogen ihre Einwilligung zurück, während 172 Probanden (3,1 %) der Nachbeobachtung verloren gingen. 9 Probanden (0,2 %) verstarben. Die Follow-up Informationen wurden bei 5.077 (98,2%) Probanden telefonisch und/oder per App und bei 95 Probanden (1,8 %) ausschließlich aus den Daten der Krankenkasse erhoben (siehe Abbildung 7).

In Phase 2 der Studie zogen 13 (0,3%) der 4.752 teilnehmenden Probanden ihre Einwilligung zurück. 235 Probanden (4,9%) gingen der Nachbeobachtung verloren, während 6 Probanden (0,1 %) verstarben. Somit schlossen 4.498 Probanden 12 Monate nach ihrer Einwilligung zur Teilnahme die Studie vollständig ab.

In beiden Phasen der Studie zeigte sich in der Gruppe der konventionellen Versorgung eine höhere Follow-up Rate als in der Gruppe des digitalen Screenings (57).

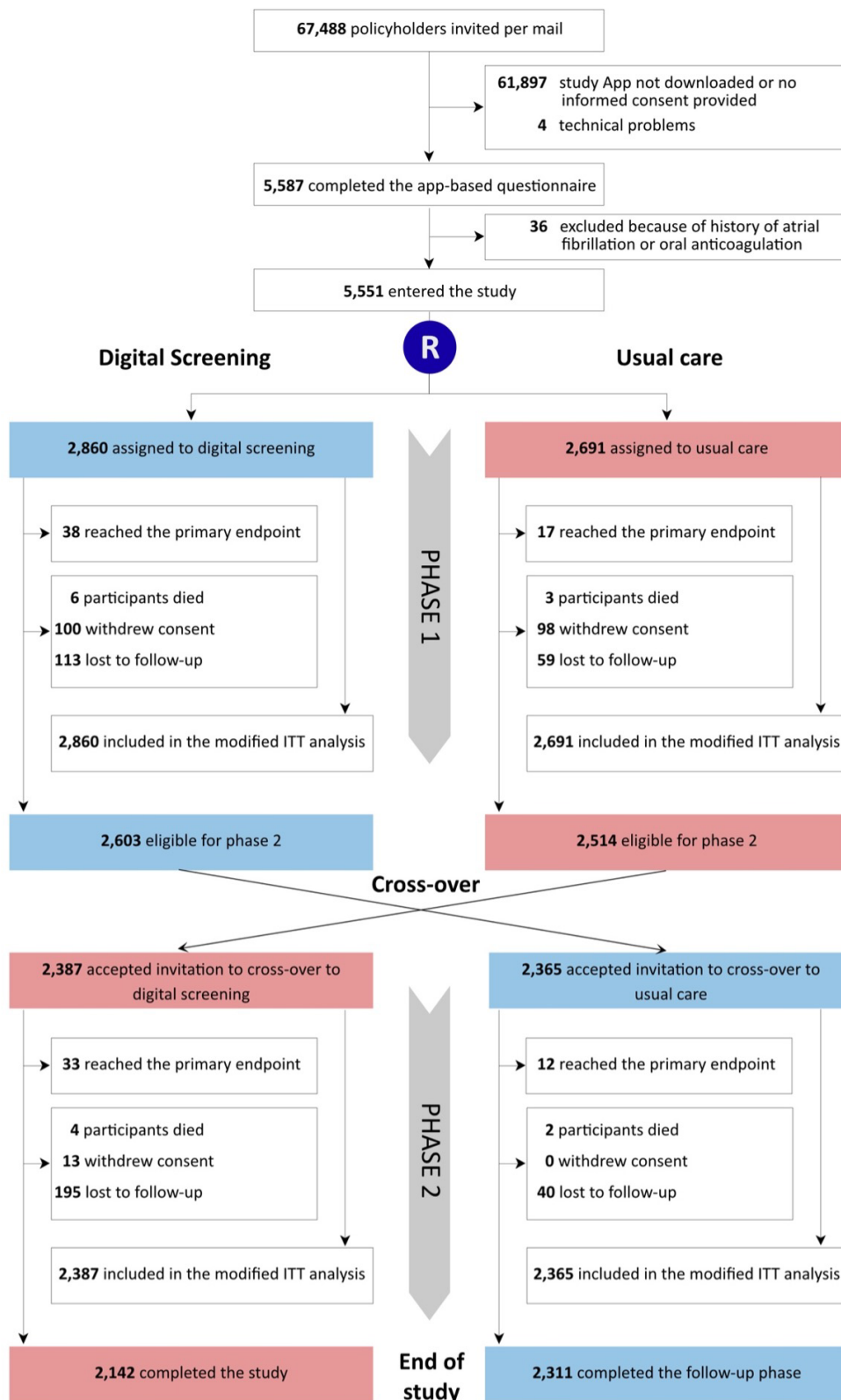


Abbildung 7: Consort- Flussdiagramm

Rizas K. D., et al., *Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial*. Wiederverwendet mit der Erlaubnis von Springer Nature (57).

4.3 Detektion von Vorhofflimmern mit Indikation zur oralen Antikoagulation

Nach einer Beobachtungszeit von 6 Monaten bzw. nach Phase 1 der Studie trat der primäre Endpunkt – neu diagnostizierte VHF, welches zu einer Behandlung mit OAK führte – bei 38 (1,33 %) der 2.860 Teilnehmer der Gruppe 1 (digitales Screening) und bei 17 (0,63 %) der 2.691 Teilnehmer der Gruppe 2 (konventionelle Versorgung) auf (OR 2,12; 95 % CI, 1,19-3,76; $p=0,010$) (siehe Abbildung 8).

Nach einer Beobachtungszeit von 12 Monaten bzw. in Phase 2 der Studie wurde der primäre Endpunkt von 33 (1,38 %) der verbliebenen 2.387 Teilnehmer aus Gruppe 2 (digitales Screening) und von 12 (0,51 %) der 2.365 Teilnehmer aus Gruppe 1 (konventionelle Versorgung) erreicht (OR 2,75; 95 % CI 1,42-5,34; $p=0,003$) (siehe Abbildung 8).

Bei vordefinierter Per-Protokoll-Analyse, d.h. bei ausschließlicher Berücksichtigung der Probanden, die mindestens eine PPG-Messung durchführten, stieg die OR für den primären Endpunkt in Phase 1 auf 2,56 (95% CI 1,45–4,51; $p=0,001$) und in Phase 2 auf 3,48 (95% CI 1,79–6,75; $p<0,001$) (57).

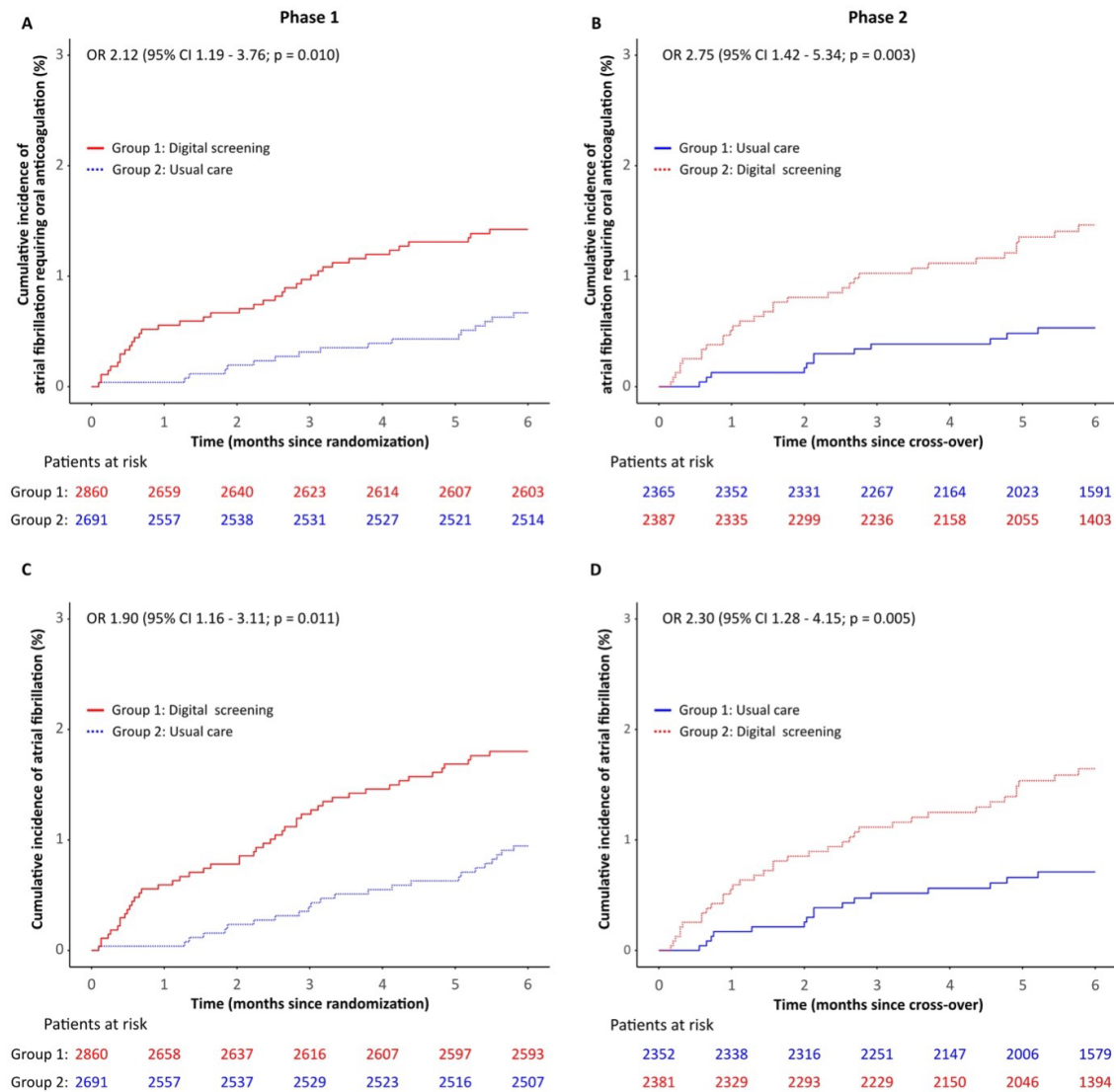


Abbildung 8: Kumulative Detektionsrate von behandlungsbedürftigem VHF (Graphik A und B) and VHF per se (Graphik C und D)

Phase 1 der Studie ist in den Abbildungen A und C dargestellt, Phase 2 in den Abbildungen B und D. Die rote Farbe entspricht dem digitalen Screening und die blaue Farbe der konventionellen Versorgung.

Rizas K. D., et al., Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. *Wiederverwendet mit der Erlaubnis von Springer Nature (57)*.

4.4 Detektion von Vorhofflimmern per se und Modalität der Vorhofflimmerdetektion

In beiden Phasen der Studie zeigte sich unter Außerachtlassung der Verschreibung einer OAK in der Gruppe des digitalen Screenings verglichen mit der Gruppe der konventionellen Versorgung eine signifikant höhere Anzahl an neu diagnostiziertem VHF per se. In Phase 1 erreichten 48 Probanden aus Gruppe 1 (digitales Screening) (1,68%) sowie 24 Probanden aus Gruppe 2 (konventionelle Versorgung) (0,89 %) den sekundären Endpunkt. Dies entsprach einer OR von 2,12 (CI 95%, 1,19-3,76) mit einem p-Wert von 0,011 (siehe Abbildung 8).

In 14 (29,2 %) der 48 Fälle detektierten VHF in Gruppe 1 während der ersten Studienphase erfolgte die Diagnosestellung auf klinischer Grundlage. Bei den übrigen 34 (70,8%) führte die PPG-Messung zur Diagnose. Hierbei entfielen 31 Diagnosen (64,6%) auf Auswertungen des EKG-Loop-Rekorders und 3 Diagnosen (6,3%) auf einen unmittelbaren Arztbesuch nach pathologischer Messung (siehe Tabelle 10).

In Phase 2 der Studie erreichten 37 Probanden (1,55 %) in Gruppe 2 (digitales Screening) sowie 16 Probanden (0,68%) in Gruppe 1 (konventionelle Versorgung) den sekundären Endpunkt VHF per se – entsprechend einer OR von 2,3 (CI 95 %, 1,28-4,15) mit einem p-Wert von 0,005 (siehe Abbildung 8). In 2 Fällen ging die Diagnose eines VHF in der Gruppe der konventionellen Versorgung während Phase 2 auf die Auswertung einer pathologischen PPG-Messung zurück, welche zum Ende von Phase 1 aufgezeichnet wurde. Gemäß dem Intention-to-treat Prinzip wurden diese 2 Endpunkte jedoch der konventionellen Versorgung zugeschrieben. Von den insgesamt 37 Diagnosen von VHF in Gruppe 2 während der zweiten Phase der Studie basierten 12 (32,4 %) auf ausschließlich klinischen Grundlagen, während 25 (67,6 %) durch PPG-Messungen detektiert wurden. Hierbei erfolgte die endgültige Diagnose bei 19 Probanden (51,4 %) anhand der Aufzeichnungen des Loop- Rekorders sowie bei 6 Probanden (16,2 %) mittels unmittelbarem Arztbesuch (siehe Tabelle 10).

Während der gesamten Studiendauer kam es bei insgesamt 85 Teilnehmern in der digitalen Screening Gruppe (Gruppe 1 in Phase 1 sowie Gruppe 2 in Phase 2) zur Diagnosestellung bezüglich eines VHF's. Bei 59 Teilnehmern führte eine pathologische PPG-Messung zur Diagnose. Demnach konnte bei den übrigen 26 Teilnehmern anhand konventioneller Methoden ein VHF verifiziert werden. Von diesen wiesen allerdings nur 3 Teilnehmer normwertige PPG-Messungen auf, wobei weitere 3 Probanden nie eine PPG-Messung durchführten. In den übrigen Fällen zeigten sich stets auffällige PPG-Messungen, die jedoch gemäß dem App-Algorithmus die Kriterien für VHF nicht erfüllten oder sich nicht mittels Loop-Rekorder bestätigen ließen (57).

Tabelle 10: Modalität der Vorhofflimmerdetektion

Phase 1	Gruppe 1 (n=2.860) (digitales Screening)	Gruppe 2 (n=2.691) (konventionelle Versorgung)
Neu diagnostiziertes VHF	48	24
- Digital diagnostiziert	34	0
- Konventionell diagnostiziert	14	24
Abnormale PPG	104	0
Abnormale PPG gefolgt von Diagnose von VHF	34	0
- Abnormale PPG gefolgt von Loop-Rekorder-basierender Diagnose von VHF	31	0
- Abnormale PPG gefolgt von konventioneller Diagnose von VHF	3	0

Ergebnisse

Phase 2	Gruppe 1 (n=2.365) (konventionelle Versorgung)	Gruppe 2 (n=2.387) (digitales Screening)
Neu diagnostiziertes VHF	16	37
- Digital diagnostiziert	2*	25
- Konventionell diagnostiziert	14	12
Abnormale PPG	0	69
Abnormale PPG gefolgt von Diagnose von VHF	2*	25
- Abnormale PPG gefolgt von Loop-Rekorder-basierender Diagnose von VHF	1*	19
- Abnormale PPG gefolgt von konventioneller Diagnose von VHF	1*	6

Nach Rizas K. D., et al., Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. *Wiederverwendet mit der Erlaubnis von Springer Nature (57)*

* In Phase 2 der Studie wurde bei 2 Teilnehmern der Gruppe 1 (konventionelle Versorgung) im Anschluss auf eine pathologische PPG-Messung, welche zum Schluss von Phase 1 erfolgte, VHF diagnostiziert. Gemäß dem Intention-to-treat-Prinzip wurde dies als herkömmlich detektiertes VHF gewertet.

4.5 Merkmale des Vorhofflimmerns

In Tabelle 11 findet sich eine Listung der Merkmale, welche im Rahmen eines VHF zur Verschreibung von OAK führten. Hinsichtlich der Art des VHF ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gruppen extrahieren (siehe Tabelle 11). Infolge der Untersuchung der primären Endpunkte der Gruppe des digitalen Screenings aus beiden Studienphasen wurden 49 (69 %) als paroxysmales VHF und 19 (27 %) als persistierendes VHF klassifiziert. In 3 Fällen (4 %) war eine Klassifizierung nicht möglich. Der Median der maximalen Dauer des VHF betrug 11 Stunden (IQR 4-24) und die mediane Vorhofflimmerlast 6,1 % (IQR 2,0-8,5). Unter Berücksichtigung sämtlicher primärer Endpunkte innerhalb der Gruppe der konventionellen Versorgung war das VHF in 19 Fällen (66%) paroxysmal, in 6 (21 %) persistierend und in 4 (14 %) nicht klassifizierbar (57).

Tabelle 11: Charakteristika des OAK relevanten VHF

	Digitales Screening	Konventionelle Versorgung	P-Wert
VHF, welches zu einer OAK führte	71 (100%)	29 (100%)	
Persistierend	19 (27%)	6 (21%)	0,220 ²
Paroxysmal	49 (69%)	19 (66%)	
- Maximale Dauer (h) ¹	11 (4-24)	n.a.*	
- Vorhofflimmer-Last (%) ¹	6,1 (2,0-8,5)	n.a.*	
Nicht klassifiziert	3 (4%)	4 (14%)	

Nach Rizas K. D., et al., *Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial*. Wiederverwendet mit der Erlaubnis von Springer Nature (57).

*n.a. -nicht angegeben

¹ bewertet durch externen EKG-Loop-Rekorder

² P-Wert zum Vergleich der Vorhofflimmerarten zwischen den Gruppen

4.6 Screeningverhalten

Während der sechsmonatigen digitalen Screening-Phase wurden die Teilnehmer angewiesen, in den ersten zwei Wochen zweimal täglich und anschließend zweimal wöchentlich PPG-Messungen durchzuführen. Dies entsprach 76 geplanten Messungen. 4.594 (88 %) der 5.247 Teilnehmer führten während des gesamten Studienzeitraums mindestens eine PPG-Messung durch. Insgesamt erfolgten 300.509 PPG-Messungen. Der Median an durchgeführten Messungen pro Studienteilnehmer lag demnach bei 53 (IQR 62). Hierbei zeigte sich eine Assoziation von höherem Alter und weiblichem Geschlecht mit einer höheren Anzahl an PPG-Messungen (siehe Abbildung 9) (57).

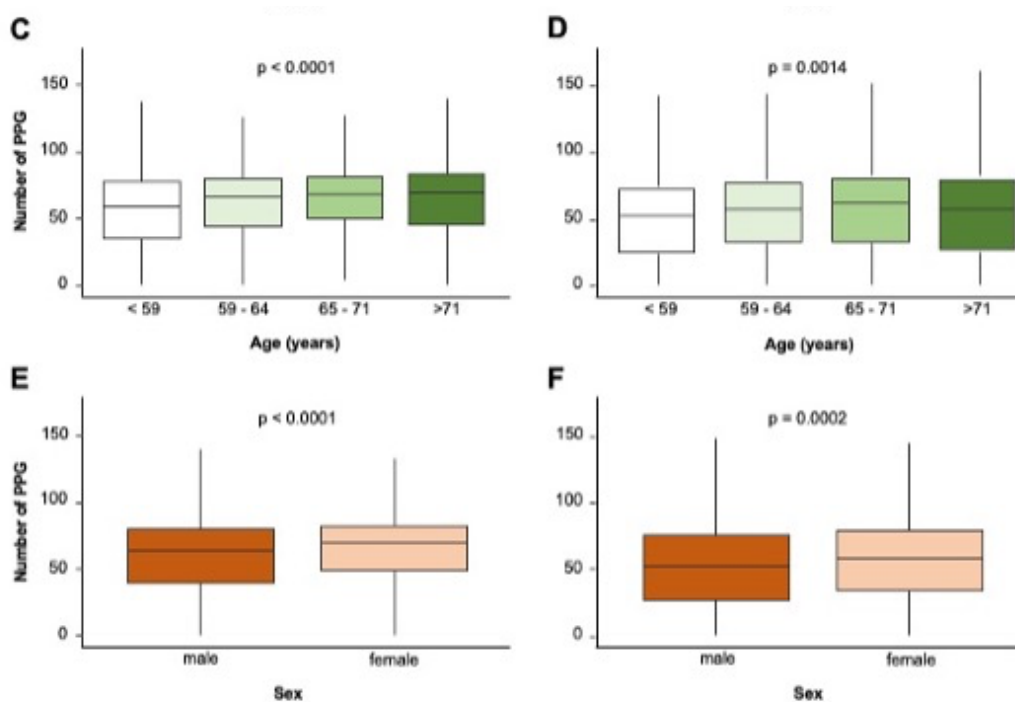


Abbildung 9: Anzahl der PPG Messungen in Zusammenhang mit Geschlecht und Alter

C and D) Anzahl der in jeder Altersquartile durchgeführten PPG-Messungen in Phase 1 und 2

D and F) Anzahl der in jeder Geschlechtskategorie durchgeführten PPG-Messungen in Phase 1 und 2

Nach Rizas K. D., et al., Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. *Wiederverwendet mit der Erlaubnis von Springer Nature* (57).

4.7 Detektion von Vorhofflimmern durch Photoplethysmographie

Über den gesamten Studienzeitraum wiesen insgesamt 173 Teilnehmer – 104 in Phase 1 und 69 in Phase 2 – eine pathologische PPG-Messung auf. Dies führte in 61 Fällen zur Diagnose eines VHF, wohingegen bezüglich 97 der 111 übrigen Fälle nach Analyse mit maximal 2 Loop-Rekordern weiterhin kein VHF detektiert werden konnte. Darüber hinaus fand in 11 Fällen keine Analyse mittels Loop-Rekorder statt. In 3 Fällen wurde ein VHF im Rahmen eines Arztbesuches diagnostiziert (57).

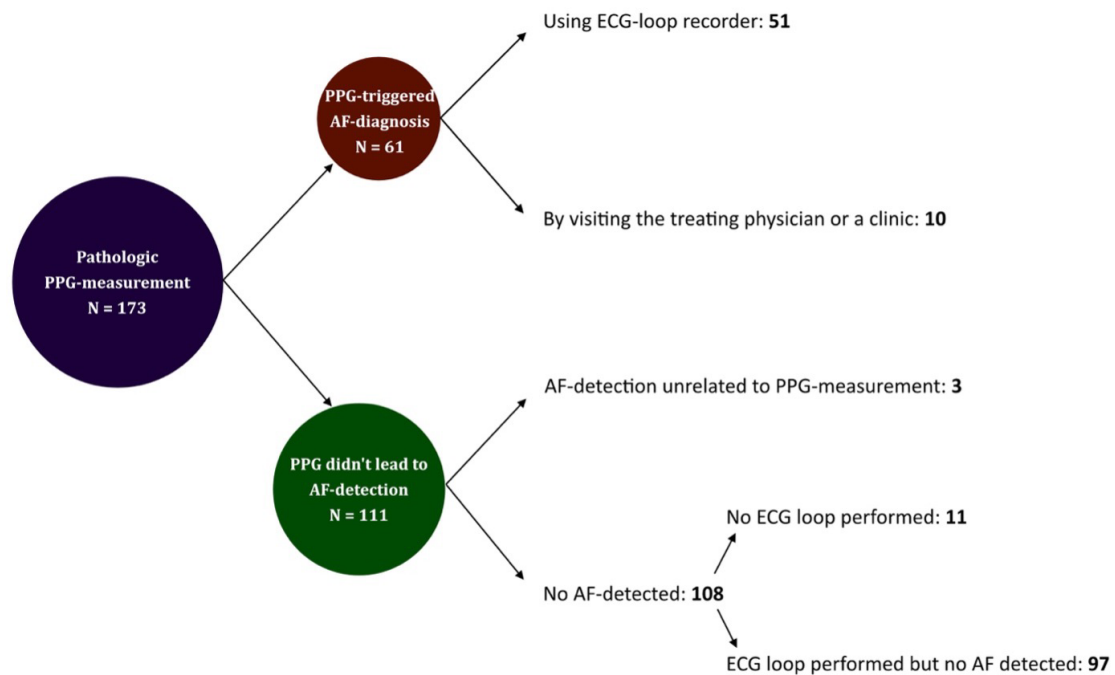


Abbildung 10: PPG-Messungen und Vorhofflimmerdetektion

Rizas K. D., et al., Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. Wiederverwendet mit der Erlaubnis von Springer Nature (57).

Hinsichtlich der wöchentlichen Sensitivität der Vorhofflimmerdetektion bestand eine direkte Proportionalität zur Anzahl der durchgeführten Messungen und der zugrunde liegenden Vorhofflimmerlast. Demnach stieg mit zunehmender Anzahl erfolgter Messungen und höherer Vorhofflimmerlast auch die Sensitivität der Detektion von VHF (siehe Abbildung 11) (57).

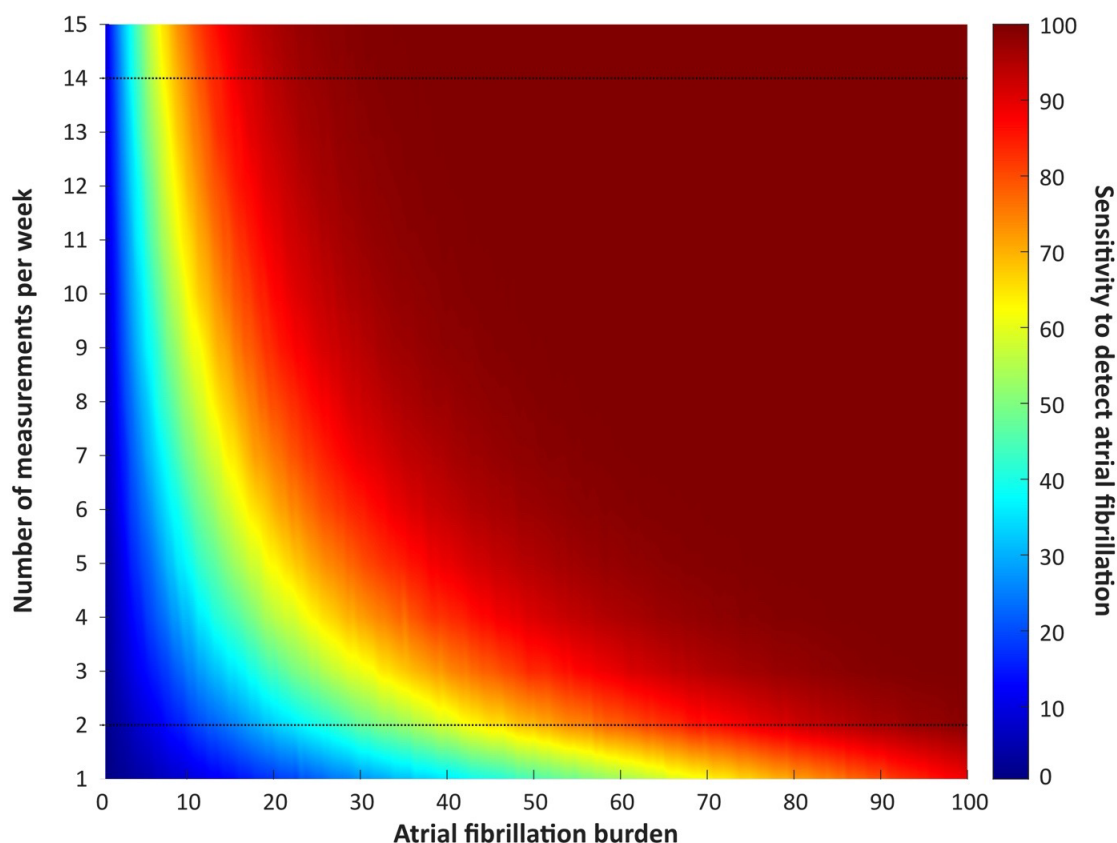


Abbildung 11: Sensitivität der Vorhofflimmerdetektion in Abhängigkeit der Anzahl an durchgeführten PPG-Messungen und der Vorhofflimmerlast

Dieses Modell wurde entwickelt, um die Sensitivität der Vorhofflimmerdetektion in Abhängigkeit von der wöchentlichen Anzahl der PPG-Messungen und der Vorhofflimmerlast zu beschreiben. Die Häufigkeit der Messungen während der verschiedenen Tagesabschnitte wurden anhand von Zeitstempeln der 300.509 verfügbaren PPG-Messungen berechnet. Anschließend wurden die PPG-Messungen nach diesem Muster für eine zunehmende Vorhofflimmerlast simuliert. Die Vorhofflimmerlast wurde in 1-Stunden-Schritten von 1 Stunde/Woche [0,69 % Vorhofflimmerlast] auf 168 Stunden/Woche [100 % Vorhofflimmerlast] erhöht. Für jede Vorhofflimmerlast wurden 10.000 Simulationen durchgeführt. Für dieses Modell wurde die Sensitivität des PPG-Algorithmus mit 89 % angesetzt. Bei 2 Messungen pro Tag (erste 2 Wochen des Studienprotokolls) und einer Sensitivität > 80 % wäre somit eine Vorhofflimmerlast von >12,5 % erforderlich, um innerhalb einer Woche VHF zu detektieren. Bei 2 Messungen pro Woche (Studienprotokoll von Woche 3 bis Monat 6) und einer Sensitivität >80 % wäre eine Vorhofflimmerlast >62,5 % erforderlich, um VHF innerhalb einer Woche zu detektieren.

Rizas K. D., et al., Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. Wiederverwendet mit der Erlaubnis von Springer Nature (57).

4.8 Klinisches Outcome

In Tabelle 12 findet sich ein Überblick zu allen während der eBRAVE-AF Studie erhobenen Endpunkten. Insgesamt ergab ein Vergleich der Ergebnisse beider Studiengruppen hinsichtlich der klinischen Endpunkte keinen signifikanten Unterschied. Während in der Gruppe des digitalen Screenings in beiden Phasen der Studie signifikant häufiger OAK verschrieben wurden, konnte nichtsdestotrotz auch hinsichtlich höhergradiger Blutungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden. In Phase 1 trat der klinische Endpunkt höhergradige Blutungen (n=29) am häufigsten auf, gefolgt von Schlaganfällen (n=23) und thromboembolischen Ereignissen (n=16). In Phase 2 ergab sich folgende Verteilung der Häufigkeiten: thromboembolische Ereignisse (n=20), Schlaganfall (n=18) und höhergradige Blutungen (n=18) (57).

Tabelle 12: Primäre und sekundäre Endpunkte

Phase 1				
	Gruppe 1 (N=2.860) (Digital)	Gruppe 2 (N=2.691) (Konventionell)	OR (95% CI) (Digital vs. konventionell)	P- Wert
Neu diagnostiziertes VHF, welches zur OAK führte (Primärer Endpunkt)	38 (1,33%)	17 (0,63%)	2,12 (1,19 – 3,76)	0,010
Neu diagnostiziertes VHF	48 (1,68%)	24 (0,89%)	1,90 (1,16 – 3,11)	0,011
Neu verschriebene OAK	49 (1,71%)	23 (0,85%)	2,02 (1,23 – 3,33)	0,006

Ergebnisse

Schlaganfall	12 (0,42 %)	11 (0,41%)	1,03 (0,45 – 2,33)	0,950
Thrombo-embolisches Ereignis	11 (0,38%)	5 (0,19%)	2,07 (0,72 – 5,98)	0,177
Major Blutung	15 (0,52%)	14 (0,52%)	1,01 (0,49 – 2,09)	0,983
MACCE	35 (1,22)	22 (0,08)	1,50 (0,88 – 2,57)	0,136
Tod	6 (0,21%)	3 (0,11%)	1,88 (0,47 – 7,54)	0,371
Phase 2				
	Gruppe 1 (N=2.365) (Konventionell)	Gruppe 2 (N=2.387) (Digital)	OR (95% CI) (digital vs. konventionell)	P- Wert
Neu diagnostiziertes VHF, welches zur OAK führte (Primärer Endpunkt)	12 (0,51%)	33 (1,38%)	2,75 (1,42 – 5,34)	0,003
Neu diagnostiziertes VHF	16 (0,68%)	37 (1,55%)	2,30 (1,28 – 4,15)	0,005
Neu verschriebene OAK	23 (0,97%)	45 (1,89%)	1,95 (1,17 – 3,23)	0,010
Schlaganfall	11 (0,47%)	7 (0,29%)	0,64 (0,25 – 1,65)	0,348
Thrombo-embolisches Ereignis	9 (0,38%)	11 (0,46%)	1,22 (0,50 – 2,95)	0,661

Ergebnisse

Major Blutung	6 (0,25%)	12 (0,50%)	2,00 (0,75 – 5,34)	0,166
MACCE	28 (1,18 %)	23 (0,96%)	0,82 (0,47 – 1,42)	0,471
Tod	2 (0,08%)	4 (0,17%)	2,0 (0,37 – 10,92)	0,424

Rizas K. D., et al., Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. *Wiederverwendet mit der Erlaubnis von Springer Nature* (57).

4.9 Zusammenhang von abnormaler Photoplethysmographie und Detektion von Vorhofflimmern mit klinischem Outcome

Die Untersuchung des Effekts von VHF per se, VHF nach pathologischer PPG-Messung sowie isolierter pathologischer PPG-Messung auf die Vorhersage von MACCE erfolgte mittels explorativer Datenanalyse. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 391 (IQR 64) Tagen wurde bei 126 Teilnehmern ein MACCE gemeldet. In der Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich arrhythmische Ereignisse, d.h. VHF per se, durch eine pathologische PPG-Messung diagnostiziertes VHF sowie pathologische PPG-Messungen per se als signifikante Prädiktoren für MACCE. Die entsprechenden HR-Werte betragen für VHF insgesamt 6,13 (95% CI 3,07-12,21; $p < 0,001$), für VHF nach pathologischer PPG-Messung 3,22 (95% CI 1,00-10,33; $p = 0,049$) sowie 2,74 (95% CI 1,25-6,00; $p = 0,012$) für pathologische PPG-Messungen als solche, d.h. mit oder ohne nachfolgender Diagnose von VHF (siehe Abbildung 12) (57).

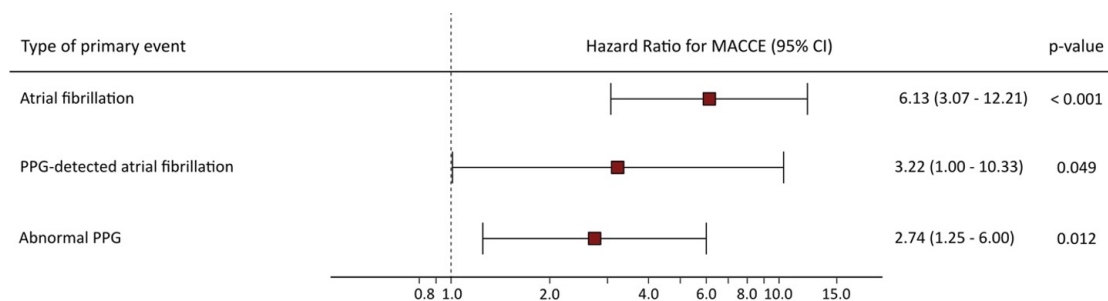


Abbildung 12: Zeit-abhängige Assoziation von VHF und abnormaler PGG mit MACCE

Rizas K. D., et al., Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. Wiederverwendet mit der Erlaubnis von Springer Nature (57).

5 Diskussion

Detektion von VHF durch intermittierendes, digitales Screening

Anhand unserer Studie konnten wir nachweisen, dass ein intermittierendes digitales Screening mittels PPG-Messungen verglichen mit herkömmlichen Diagnosemethoden zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung der Detektionsrate von behandlungsrelevantem VHF führte.

Belege bezüglich der Effektivität des modernen Vorhofflimmerscreenings lagen bereits 2015 erstmals durch die Ergebnisse der STROKESTOP-Studie vor. Hierbei wurden nach Aufnahme eines Index-EKGs 7.173 Personen der Altersgruppe 75 bis 76 zur Durchführung eines intermittierenden VHF-Screenings mittels tragbarem ein-Kanal EKG (Zenikor) angeleitet. Unabhängig von Symptomaufreten erfolgte die Verwendung 2 Wochen lang mindestens zweimal täglich sowie dessen ungeachtet unmittelbar bei VHF-spezifischen Symptomen. Dies führte zur Neudetektion von VHF bei 218 Probanden (3,0 %; 95% CI, 2,7-3,5 %), unter welchen 198-mal die Verschreibung von OAK resultierte (47).

REHEARSE-AF stellte die erste Studie dar, in deren Rahmen die Effektivität eines modernen Vorhofflimmerscreenings in einer randomisierten, kontrollierten Weise untersucht wurde. Eingeschlossen wurden 1.001 Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahren, einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score ≥ 2 und ohne diagnostiziertem VHF in der Vorgeschichte. Im Falle der Randomisierung in die Interventionsgruppe, wurden die Teilnehmer angewiesen, mittels des AliveCor Kardiamobils (tragbares 1-Kanal-EKG-Gerät) zweimal wöchentlich ein 30-Sekunden-EKG aufzuzeichnen. Nach einer Beobachtungszeit von 12 Monaten präsentierte sich anhand der Ergebnisse hinsichtlich der VHF-Detektion im Vergleich zur konventionellen Versorgung eine eindeutige Tendenz zur Bevorzugung der Screening Strategie. Aus den Gruppenstärken von 19 Probanden in der Screening-Gruppe und 5 Probanden in der Kontrollgruppe ließ sich eine nahezu viermal höhere Wahrscheinlichkeit des Entdeckens eines VHF bei Verwendung des Screening-Geräts ableiten (3,8% vs. 1 %; HR 3,9; 95% CI, 1,4–10,4; $p=0,007$) (48).

In der mSTOPS Studie hingegen wurden die Teilnehmer der aktiven Screening-Gruppe zur kontinuierlichen Überwachung des Herzrhythmus gebeten 14 Tage lang ein EKG-Patch (iRhythm ZioXT) zu tragen. Je nach Randomisierung wurde die Überwachung unmittelbar oder nach 4 Monaten initiiert. Die Vorhofflimmer-Detektionsrate nach 4 Monaten, d.h. bevor die verzögerte Gruppe mit dem Screening-Programm begann, betrug bezüglich der randomisierten Gruppen 3,9 % in der frühen gegenüber 0,9 % in der verzögerten Screening-Gruppe (absolute Differenz 3,0 %; 95 % CI, 1,8 %-4,1 %). Nach 12 Monaten erfolgte ein Vergleich der gesamten aktiven Screening-Gruppe (unmittelbares und verzögertes Screening) mit der gematchten Kohortengruppe. Hier zeigte sich bei den gescreenten Probanden ebenfalls eine höhere Detektionsrate von VHF verglichen mit den nicht gescreenten (6,7 vs. 2,6 pro 100 Personenjahre, absolute Differenz, 4,1; 95% CI, 3,9-4,2) (49).

Eine später veröffentlichte Studie mit ähnlichen Screeningmethoden und Ergebnissen besteht in SCREEN-AF. 856 Probanden wurden randomisiert entweder einer aktiven Screening- oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. Neu aufgetretenes VHF konnte bei 5,3 % der Screening- Gruppe sowie bei 0,5 % der Kontrollgruppe festgestellt werden (relatives Risiko (RR), 11,2; 95 % CI, 2,7-47,1; $p=0,001$; absolute Differenz, 4,8 %; 95 % CI, 2,6-7,0 %; $p < 0,001$; number needed to screen, 21) (52).

Im Rahmen der VITAL-AF Studie – 2022 veröffentlicht – fand erstmalig der Vergleich eines Single-Point-Screenings mit der herkömmlichen Versorgung statt. In diesem Fall erfolgte das Screening beim Besuch der Primärversorgung mittels eines einzigen 30-Sekunden-EKGs. Der konventionellen Versorgung gegenüber ergab diese Methode keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Erkennung von VHF (54).

In allen bislang in diesem Kapitel beschriebenen Studien wurde das EKG als Screening-Methode zur Detektion von VHF verwendet (48,49,52,54).

In der eBRAVE-AF Studie hingegen erfolgte das Screening durch PPG-Messungen. Außerdem lag eine Verzögerung bis zur Durchführung einer bestätigenden EKG-Aufzeichnung vor. Im Falle von paroxysmalem VHF könnte in diesem Zeitraum bereits eine Konversion in den Sinusrhythmus stattgefunden haben (56,57).

Der Häufigkeit und Dauer des Screenings sowie des VHF selbst kommen hierbei entscheidende Rollen zu.

Denn wie in der eBRAVE-AF Studie demonstriert werden konnte, repräsentiert die Anzahl der durchgeführten PPG-Messungen einen unabhängigen Prädiktor für die Diagnose von VHF. Dieser Zusammenhang bestand mittels direkter Proportionalität zu der Vorhofflimmer-Last (siehe Abbildung 11). Bei einer vorgegebenen Sensitivität von 89 % (61) des PPG-basierten Algorithmus war eine Vorhofflimmer-Last von >12,5 % erforderlich, um mit 2 Messungen pro Tag eine wöchentliche Sensitivität von >80 % für die Detektion von VHF zu erreichen. Die mediane Vorhofflimmer-Last in der eBRAVE-AF Studie betrug jedoch 6,1 % (IQR 2,0-8,5) (57).

Letztlich dürfen die Ergebnisse der eBRAVE-AF Studie, trotz des Eindrucks, dass eine Differenz der Detektionsraten zwischen den Studiengruppen von 0,79% gering erscheinen mag, nicht vernachlässigt werden. Denn in Bezug zur derzeitigen Weltbevölkerung gesetzt, imponieren diese 0,79% schließlich als absolute Anzahl von etwa 64 Millionen Menschen (45).

Abschließend lässt sich anhand der Ergebnisse dieser Studien eine Erhöhung der Detektionsrate von VHF mit Hilfe systematischer Screening-Programme konkludieren. Nichtsdestotrotz variieren die Vorhofflimmer-Detektionsraten erheblich zwischen den Studien (siehe Tabelle 3). Schlussfolgerungen zur Bereitstellung einer zuverlässigen, klinischen Empfehlung hinsichtlich der Screeningmethode können somit nicht einfach durch einen direkten Vergleich dieser Studien gezogen werden. Die Ergebnisse müssen unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie der verwendeten Screeningmethode, der Dauer des Screenings, des Alters und der Risikofaktoren der Studienpopulation sowie der Beobachtungszeit kritisch analysiert werden.

Smartphone-basierte PPG-Messungen als Screeningmethode für die Detektion von VHF

Im Rahmen der eBRAVE-AF Studie erfolgte erstmalig eine Untersuchung der Effektivität einer Smartphone-basierten Screeningmethode zur Detektion von VHF in einem randomisiertem Verfahren (57).

Das Screening von VHF mittels PPG-Messungen durch Smart-Devices unterlief bereits anhand von drei großen Beobachtungsstudien einer Prüfung: Der Apple (50), Huawei (51), und Fitbit (53) heart study. Die Konzipierung als einarmiges Studiendesign ließ jedoch keine Schlussfolgerung mit Hinblick auf die Effektivität dieser Screeningmethode im Vergleich zur konventionellen Behandlung zu.

Bei Vernachlässigung von Einflussgrößen wie dem Alter der Population, der Beobachtungsdauer, etc. könnte die diagnostische Ausbeute bezüglich der Detektionsrate von VHF in der eBRAVE-AF Studie im Vergleich zu Studien unter Verwendung kontinuierlicher EKG-Aufzeichnungen niedrig erscheinen (48,49,52)

Aufgrund der mehrheitlichen Verbreitung des Smartphone-Gebrauchs innerhalb der Bevölkerung (44) handelt es sich jedoch um eine weithin zugängliche Screening-Technologie. Außerdem erfordert die Verwendung von Smartphone-basierten PPG-Messungen keine zusätzlichen Arztbesuche oder den Erwerb neuer Geräte. Eine wichtige Frage im Zusammenhang mit fortgeschrittener Medizintechnik bleibt nichtsdestotrotz in der Anwendbarkeit speziell hinsichtlich der älteren Bevölkerungsgruppen bestehen. In unserer Studie zeigte sich eine Korrelation von höherem Alter mit häufigeren PPG-Messungen pro Teilnehmer (siehe Abbildung 9). Bezüglich der Qualität und Effektivität des Screenings konnte zwischen den Altersgruppen kein Unterschied festgestellt werden. Demzufolge eignet sich das digitale Screening als praktikable Strategie für ältere Patientenkohorten, welche als Hochrisikogruppe möglicherweise besonders von einer frühzeitigen Behandlung mit OAK profitieren könnten (57).

Therapeutische und prognostische Bedeutung des Screening-detektierten VHF

In der eBRAVE-AF Studie bestand der primäre Endpunkt im Auftreten eines neu detektierten VHF, welches eine prophylaktische OAK erforderte. Die Indikationsstellung hinsichtlich der Antikoagulationstherapie erfolgte ausschließlich durch den studienunabhängigen Arzt und blieb vom Studienteam konsequent unbeeinflusst. Demnach konnte neben dem diagnostischen auch ein therapeutischer Effekt mit Hinblick auf die Screening-basierte Detektion von VHF demonstriert werden (57).

Dennoch gilt es zu berücksichtigen, dass hieraus keine Ableitung prognostischer Implikationen möglich ist.

Allerdings wiesen mehrere Studien auf eine Assoziation von SCAF mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von klinischem VHF und von Schlaganfällen hin (33,37,38,40).

Das Risiko des Fortschreitens zu klinischem VHF and eines thromboembolischen Ereignisses hängen erheblich von der Dauer des SCAFs zum Zeitpunkt der Detektion ab (33–39).

In unserer Studie betrug die maximale Vorhofflimmerdauer im Median 11 Stunden (IQR 4-24) (57).

Dies liegt weit über den Grenzwerten, die in vorangegangenen Studien hinsichtlich der Dauer von SCAF und dessen Risikos für thromboembolische Ereignisse untersucht wurden (33–39).

Gemäß den aktuellen Leitlinien der ESC qualifiziert sich demnach das Screening-detektierte VHF in der eBRAVE-AF Studienpopulation mit einem medianen CHA₂DS₂-VASc Score von 3 für eine prophylaktische OAK oder zumindest für eine engmaschige Überwachung des Krankheitsverlaufs (siehe Kapitel 1.3) (5).

Dennoch impliziert ein erhöhtes Schlaganfallrisiko nicht zwangsläufig eine Reduktion dieses Risikos mittels Einsatz oraler Antikoagulantien. Die klinische Relevanz einer prophylaktischen Antikoagulationstherapie wird bei Patienten mit SCAF weiterhin kontrovers diskutiert.

2019 analysierten Perino et al. retrospektiv 10.212 Patienten mit einem implantierten Gerät sowie bisher nicht diagnostiziertem VHF und einem CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 . VHF ließ sich bei 45 % mit einer Vorhofflimmerlast von > 6 Minuten, bei 39 % mit > 1 Stunde, bei 32 % mit > 6 Stunden und bei 24 % mit > 24 Stunden nachweisen. Analog dazu folgte die Initiierung einer Behandlung mittels OAK in 13 %, 16 %, 21 %, bzw. 27 % der Fälle. In einer anschließende Regressionsanalyse zeigte sich mit zunehmender Vorhofflimmerlast eine stärkere Assoziation einer Antikoagulationstherapie mit der Reduktion ischämischer Schlaganfälle. In der Gruppe mit einer Vorhofflimmerlast von > 24 Stunden war dieser Zusammenhang am ausgeprägtesten (62).

In der retrospektiven Analyse von Marinherio et al. hingegen ließ sich bei Patienten mit SCAF und OAK im Vergleich zu Patienten ohne OAK keine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts schwere Blutungen und thromboembolische Ereignisse nachweisen (4,9 vs. 3,4 pro 100 Personenjahre; HR 1,4; 95 % CI 0,2-11,3; p=0,78) (63).

Andererseits zeigten die Langzeitdaten zu den klinischen Ergebnissen der STROKESTOP-Studie im Jahr 2021 bezüglich des Vorhofflimmerscreenings in der eingeladenen Population eine signifikanten Reduktion des kombinierten primären Endpunkts bestehend aus ischämischem oder hämorrhagischem Schlaganfall, schweren Blutungen, systemischer Embolie und Gesamtmortalität (5,45 (95 % CI 5,29-5,61) vs. 5,68 (95 % CI 5,52-5,85) Ereignisse pro 100 Jahre; HR 0,96; 95 % CI 0,92-1,00) (64)

Kürzlich kam es zur Publikation der Ergebnisse der LOOP-Studie. In dieser randomisierten Kontrollstudie wurden 6.004 Probanden im Alter von 70-90 Jahren und ohne VHF in der Vorgeschichte sowie mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfälle untersucht. Die randomisierte Zuteilung erfolgte entweder in die mittels implantierbarem Loop-Rekorder (ILR) überwachte Gruppe oder in eine Gruppe der Standardversorgung (Kontrollgruppe). Eine Empfehlung zur Einleitung einer OAK folgte bei Detektion eines SCAFs mit einer Dauer von mehr als 6 Minuten. Nach Auswertung der Studiendaten traten Detektion von SCAF sowie die Initiierung einer OAK in der ILR-Gruppe dreimal häufiger auf als in der Gruppe der konventionellen Versorgung mit einem jeweiligem HR von 3,17 (95% CI 2,81–3,59; p<0,0001) und 2,72 (95% CI 2,41–3,08; p<0,0001). Hinsichtlich des primären Endpunkts Schlaganfall oder systemische Embolie konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (HR 0,80, 95% CI 0,61–1,05; p=0,11) (65).

Am 2. September 2022 gaben die Sponsoren von NOAH-AFNET6 (NCT02618577 (66)) – einer randomisierten Studie zur Untersuchung der Vorteile einer OAK bei Patienten mit AHREs – den vorzeitigen Abbruch der Studie bekannt. Das Datenüberwachungskomitee begründete dies mit einer Tendenz zur mangelnden Wirksamkeit der OAK bei gleichzeitig bestehenden Sicherheitsbedenken. Nun folgte die Publikation der endgültigen Ergebnisse.

Demnach wurden 2.536 Patienten mit AHREs, welches durch ein implantierbares Gerät detektiert wurde, untersucht. Die Teilnehmenden erhielten je nach Randomisierung entweder eine prophylaktische OAK mit Edoxaban oder ein Placebo. Hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall oder systemischer Embolie zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (83 Patienten in der Edoxaban-Gruppe vs. 101 Patienten in der Placebo-Gruppe; HR 0,81; 95 % CI 0,60-1,08; $p=0,15$). Dahingegen trat der Sicherheitsendpunkt, bestehend aus Tod jeglicher Ursache oder höhergradiger Blutung, signifikant häufiger in der Edoxaban-Gruppe auf (149 Patienten in der Edoxaban-Gruppe vs. 114 Patienten in der Placebo- Gruppe; HR 1,31; 95% CI 1,02-1,67; $p=0,03$) (67).

Letztendlich bleibt die Frage nach der prognostischen Relevanz der Behandlung mit oralen Antikoagulanzen im Falle des SCAFs stark umstritten.

Mit Hinblick auf die Ergebnisse zweier derzeit laufender, randomisierter Studien (ARTESiA NCT01938248 (68) and SILENT NCT02004509 (69)) werden weitere Erkenntnisse bezüglich der prognostischen Bedeutung einer prophylaktischen OAK bei Patienten mit SCAF erwartet.

Trotz der Unklarheiten hinsichtlich der prognostischen Relevanz des Einsatzes von OAK bei SCAF bleibt die Bedeutung des Screenings von VHF im gesamtklinischen Kontext unbestritten. Hierbei gilt es zu bedenken, dass VHF neben thromboembolischen Komplikationen mit vielen anderen Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, vermehrten Krankenhausaufenthalten und Tod assoziiert ist (6–8).

In der eBRAVE-AF Studie stellten VHF per se und digital detektiertes VHF ebenso wie eine pathologische PPG-Messung per se unabhängige Prädiktoren für MACCE dar (57). Dies impliziert eine mögliche Nutzbarkeit der Smartphone-gestützten PPG-Analyse nicht nur als Diagnose-, sondern auch als Risikostratifizierungsinstrument zur Auswahl von Personen, welche von einer engmaschigen Überwachung, einer weiterführenden Diagnostik und einem umfassenden Risikofaktorenmanagement profitieren könnten.

Rekrutierung und Nachbeobachtung

Die Strategie zu Rekrutierung und Einschluss der eBRAVE-AF Studie stellt einen modernen Ansatz dar. Die Probanden wurden postalisch kontaktiert und die Anmeldung zur Studie fand ausschließlich über die Studien-App mittels digitaler Unterschrift statt. Die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte automatisiert mittels app-basierter Fragebogen. Das Studienteam hatte hierbei keinen Kontakt zu den potenziellen Probanden. Ohne Notwendigkeit zusätzlichen Personals oder weiterer Studienzentren konnte auf diese Weise eine große Anzahl an Personen aus ganz Deutschland eingeladen werden (57).

Ein ähnlicher standortsunabhängiger Ansatz fand im Rahmen einer randomisierten Studie erstmalig in MSTOPS Gebrauch. Durch die direkte Einladung von 102.553 Mitgliedern zweier großer US-amerikanischer Krankenversicherungen per Post oder E-Mail konnten sich insgesamt 2.659 Probanden digital für die Teilnahme an der Studie anmelden. Dies entsprach einer Einschreibungsrate von 2,6 % (49).

In der eBRAVE-AF Studie betrug die Einschreibungsrate mit 8,2 % einen dreimal so hohen Wert (57).

Die Bestätigung zur Studienteilnahme und der anschließende Screeningprozess erfolgten anhand des eigenen, bereits vorhandenen Smartphones. Hierin könnte eine theoretische Erklärung bezüglich der höheren Einschreibungsrate liegen. Demnach erwies sich das Smartphone in der eBRAVE-AF Studie aufgrund seiner Benutzerfreundlichkeit und hohen Verfügbarkeit nicht nur als effektives Screening-, sondern auch als effizientes Studienrekrutierungsinstrument.

Bemerkenswert große Studienpopulationen bildeten sich in den Apple (50), Huawei (51) and Fitbit (53) heart Studien. Nach Förderung durch Medienkampagnen erklärten sich entsprechend 419.297, 187.912 bzw. 455.699 Besitzer von Smartwatches und „Wristbands“ zur Teilnahme am PPG-basierten Vorhofflimmer-Screening bereit. Auch hier zeigen diese hohen Zahlen die potenziellen Vorteile einer ortsunabhängigen Rekrutierung und Studiendurchführung mittels bereits im Besitz befindlicher Geräte. Nichtsdestotrotz wiesen alle drei Studien lediglich eine Vorhofflimmerdetektionsrate von weniger als 0,2 % auf (50,51,53).

Dieser Tatsache könnte überwiegend das Verlorengehen einer beträchtlichen Anzahl von Probanden im Rahmen der Nachbeobachtung zugrunde liegen. Von den 2.161 mittels pathologischer PPG-Messung aufgefallenen Probanden der Apple-Heart-Studie retournierten nur 450 (20,8 %) das zur Rhythmusanalyse entsandte EKG-Patch (50).

Ähnlich verhielt es sich in der Fitbit Heart-Studie. Unregelmäßige Pulsmeldungen traten bei 4.728 Probanden auf, während anschließend jedoch nur bei 1.057 (22,4%) ein auswertbares EKG zur Verfügung stand (53).

In der Huawei-Studie hingegen wurde bei den Probanden mit Verdacht auf Bestehen eines VHF tatsächlich ärztlicher Kontakt hergestellt. Dies ermöglichte die Nachbeobachtung von 262 der 424 (61,8 %) Probanden mit pathologischer PPG-Messung (51).

Die Studien bekräftigen das Potential einer digitalen, ortsungebundenen Studiendurchführung hinsichtlich des Resultats hoher Rekrutierungszahlen. Bei Ausbleiben eines persönlichen Kontaktes jedoch stellt sich das Erreichen einer hohen Follow-up Rate hierbei als eine der größten Herausforderungen heraus.

In der eBRAVE-AF Studie war dies nicht der Fall. Follow-up Informationen wurden auf drei Arten eingeholt: über die Studien-App, telefonisch oder über die Versicherungsdaten. Auf diese Weise gingen nur 172 von 5.551 Probanden (3,1 %) der Nachbeobachtung verloren, während 198 Probanden (3,6 %) ihre Einwilligung zurückzogen. Das Einholen der Follow-up Informationen erfolgte zum größten Teil telefonisch oder per App. Weniger als 2 % der Daten basierten ausschließlich auf den Versicherungsdaten (57). Dies stellt im Vergleich mit anderen ortsunabhängigen Studien zum Vorhofflimmer-Screening die höchste bisher erreichte Follow-up Rate dar (49–51,53).

Eine relevante Problematik hinsichtlich des Verlusts während der Nachbeobachtung besteht im Verlorengehen eines erheblichen Teils innerhalb der „passiven“ Kontrollgruppe. Folglich resultiert die Gefahr einer Überschätzung der statistischen Signifikanz der Screeningmethode. Im Gegensatz hierzu zeigte sich jedoch bei eBRAVE-AF in beiden Phasen der Studie eine etwas höhere Follow-up Rate in der jeweiligen Kontrollgruppe (57).

Dies kann zum Teil auf das Cross-over-Design der Studie zurückgeführt werden, welches allen Probanden die Teilnahme am digitalen Screening ermöglichte. Diese Methode bedingte neben einer Erhöhung der Studienakzeptanz möglicherweise auch eine Steigerung der Motivation zur weiteren Teilnahme.

Gescreente Population

Am Beispiel der Apple (50), Huawei (51) und Fitbit (53) Heart-Studien wird ersichtlich, wie mithilfe eines ortsunabhängigen Studiendesigns mittels digitaler Einladung und Studienanmeldung eine äußerst große Studienpopulation rekrutiert werden kann. Dies hatte jedoch in allen drei Studien eine sehr junge Studienpopulation mit einem Durchschnittsalter von unter 50 Jahren zur Folge. Neben der bereits diskutierten hohen Verlustrate bei der Nachbeobachtung mag hierin eine weitere Ursache für die geringe Ausbeute bezüglich der Diagnosen von VHF liegen. Nur 6 % (Apple Heart) (50), 2 % (Huawei Heart) (51) und 12 % (Fitbit Heart) (53) der Probanden hatten das Alter von 65 Jahren überschritten.

In der Apple-Heart Studie konnte bei Probanden mit zunehmendem Alter und höherem CHA₂DS₂-VASc Score eine höhere Wahrscheinlichkeit für auffällige PPG-Messungen sowie eine anschließende Diagnose von VHF nachgewiesen werden. In Relation zur gesamten Studienpopulation betrug das Durchschnittsalter der Subgruppe, die eine Benachrichtigung bezüglich auffälliger Pulsanalyse erhielt, etwa 15 Jahre mehr (41 ± 13 vs. 57 ± 15) (50).

Dies stellt den Nutzen und die Notwendigkeit von Vorhofflimmerscreening in den jungen Bevölkerungsgruppen infrage.

Infolgedessen konzentrierten wir unsere Studie gezielt auf eine Population mit erhöhtem Risiko – mit einem Alter ≥ 50 Jahre und einem CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 für Männer oder ≥ 2 für Frauen. Anhand dieser vordefinierten Einschlusskriterien erfolgte eine Eingrenzung der Studienpopulation auf Probanden, bei denen die Diagnose von VHF sowie therapeutischer und prognostischer Nutzen wahrscheinlicher waren (57).

In ähnlicher Weise wurde in den Studien REHEARSE-AF, mSTOPS und SCREEN-AF die Wirksamkeit des Vorhofflimmer-Screenings in einer Hochrisikopopulation untersucht. In diesen Studien rangierte die diagnostische

Ausbeute bezüglich VHF in der gescreenten Gruppe zwischen 3 und 5 % (48,49,52).

Der Detektionsrate in der eBRAVE-AF Studie gegenüber gestellt, imponieren hierbei fast doppelt so hohe Werte (57). Ursächlich für diese Diskrepanz scheint am ehesten der bereits erwähnte Effekt einer älteren Studienpopulation im Vergleich zur eBRAVE-AF Studie. Darüber hinaus bestand in mSTOPS und SCREEN-AF als weiteres Einschlusskriterium das Vorliegen einer zusätzlichen Komorbidität wie arterielle Hypertonie (siehe Tabelle 3) (49,52).

Zuletzt bleibt hervorzuheben, dass die Probanden der eBRAVE-AF Studie ohne Notwendigkeit eines markenspezifischen Geräts deutschlandweit rekrutiert wurden. Ein Download der Studienapp war technisch auf fast 90 % aller derzeit erhältlichen Smartphones möglich. Hieraus resultierte eine Studienpopulation mit dem Potential einer landesweiten Studientranslation (57).

Sicherheit des Vorhofflimmerscreenings

Bei der Einleitung einer Antikoagulationstherapie müssen Thrombose- und Blutungsrisiko gegeneinander abgewogen werden. Die Fehlinterpretation im Rahmen des Screenings durchgeführter PPG-Messungen kann anhand einer fehlerhaften Diagnose zur ungerechtfertigten Behandlung mit OAK und folglich erhöhtem Blutungsrisiko führen. In der eBRAVE-AF Studie stellten wir keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens höhergradiger Blutungen zwischen den Studiengruppen fest. Demnach erwiesen sich PPG-Messungen als vermutlich sichere Methode zum Screening von VHF (57).

Limitationen

Die eBRAVE-AF Studie weist gewisse Limitationen auf. Letztendlich erfolgte der finale Studieneinschluss nur bei 8 % der Eingeladenen. Eine konsekutive Selektion von körperlich gesünderen und zur Studiendurchführung motivierteren Personen gilt es hierbei zu beachten (57).

Aufgrund der Rekrutierung der Studienpopulation aus Versicherten einer privaten deutschen Krankenkasse lassen sich keine Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit und Skalierbarkeit des PPG-basierten Screenings bei Versicherten der gesetzlichen Krankenkassen ziehen. Ebenso wären Rückschlüsse aus unserer Studienpopulation auf andere Länder unzulänglich (57).

Im Gegensatz zur Handhabe von Smartwatches, die automatisch PPG-Messungen oder sogar EKG-Aufzeichnungen auslösen, musste die Pulsanalyse in unserer Studie von den Studienteilnehmern selbst initiiert werden. Die Anzahl der durchgeführten Messungen variierte zwischen den Probanden (57). Die angegebene Sensitivität des Algorithmus liegt nach Durchführung von nur einer PPG-Messung bei etwa 89,9 % (61). Somit können falsch-negative Ergebnissen bei einigen Probanden zu einer anschließenden Unterbehandlung führen.

Eine Lösung dieser Problematik findet sich möglicherweise mittels am Handgelenk tragbarer Geräte, z.B. Smartwatches. Messungen können anhand dieser automatisiert und somit häufiger durchgeführt werden. Im Vergleich zu Smartphones scheint die Marktdurchdringung derzeit jedoch gering, sodass die entsprechende Screening-Technologie verglichen zu Smartphones weitestgehend weniger zugänglich bleibt.

Die Zeitspanne zwischen der ersten pathologischen PPG-Messung und dem Beginn der EKG-Aufzeichnung in unserer Studie erstreckte sich bis zu mehreren Tagen. Im Falle von paroxysmale VHF führt dies zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung bei Spontankonversion teilweise zu einem Entgehen der Diagnose (57).

Aufgrund einer möglicherweise erhöhten Sensibilisierung der Probanden aus der Kontrollgruppe und resultierend intensivierten, konventionellen Screening, beispielsweise durch vermehrte Arztbesuche, stellt das Design als Open-Label Studie eine weitere relevante Limitation dar (57).

Schlussendlich war die eBRAVE-AF Studie nicht für klinische Endpunkte gepowert, sodass Konklusionen hinsichtlich der Auswirkung von Smartphone-gestützter Vorhofflimmerdetektion auf die Vermeidung unerwünschter klinischer Ereignisse insuffizient wären (57).

6 Schlussfolgerung

Die eBRAVE-AF-Studie belegt, dass durch den Einsatz moderner Smartphone-Technologien ein signifikanter Anstieg hinsichtlich der Diagnosestellung von behandlungsrelevantem VHF erreichbar ist.

Die Smartphone-basierende PPG-Analyse zur Erkennung von VHF scheint dabei generell sowie insbesondere bei älteren Menschen praktikabel zu sein.

Indem der primäre Endpunkt der Diagnose von VHF nur im Falle einer folgenden Verschreibung von OAK gezählt wurde, konnte ebenso eine therapeutische Relevanz dieser Screening-Methode nachgewiesen werden.

Darüber hinaus stellten das im Screening detektierte VHF und die auffällige PPG-Messung per se unabhängige Prädiktoren für MACCE dar, wodurch eine mögliche prognostischen Relevanz ersichtlich wurde (57).

7 Ausblick

Die bisher veröffentlichten Studien zum Vorhofflimmerscreening differieren hinsichtlich der Einschlusskriterien wie Alter und Komorbiditäten. Die in den Studien verwendeten Screening-Methoden unterscheiden sich außerdem bezüglich ihrer Effektivität und Praktikabilität. Darüber hinaus gibt es keine ausreichenden Belege für eine relevante Reduktion klinischer Ereignisse infolge des Screenings von VHF. Es ist ebenso nicht gewährleistet, dass eine prophylaktische OAK bei SCAF entsprechend wie bei klinischem VHF zu einer Reduktion thromboembolischer Ereignisse führt. Letztendlich fehlen zudem ausreichende Daten hinsichtlich der Kostenwirksamkeit der verschiedenen modernen Screeningmethoden.

Daher können nach derzeitigem Forschungsstand keine Empfehlungen in Bezug auf Screeningbeginn sowie Screeningmethoden und -modalitäten präzisiert werden. Die Ergebnisse aktuell noch unabgeschlossener Untersuchungen bleiben mit Hinblick auf die Implementation eindeutiger Aussagen in Konsortien und Guidelines abzuwarten.

Literaturverzeichnis

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e153–639.
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Jul 30;34(35):2746–51.
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2020 Jan 19;16(2):217–21.
4. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients With Atrial Fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 May 3;4(3):313–20.
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946–52.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002 Oct 1;113(5):359–64.
8. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013 Jan 14;34(14):1061–7.
9. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1500–10.

10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983–8.
11. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996 Oct 1;27(10):1760–4.
12. Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Van Gelder IC, RACE Investigators. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: results of the RACE study. *Heart Rhythm*. 2014 Jun;11(6):939–45.
13. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015 May;128(5):509-518.e2.
14. Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, et al. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart diseases in symptom classifications. *Circ J*. 2012 Jan 1;76(4):1020–3.
15. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1995 Sep;26(9):1527–30.
16. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A, et al. Stroke associated with Atrial Fibrillation-Incidence and Early Outcomes in the North Dublin Population Stroke Study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2009 Nov 5;29(1):43–9.
17. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2467–77.
18. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr 1;13(4):429–38.

19. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2):e125–51.
20. Turakhia MP, Shafrin J, Bogner K, Trocio J, Abdulsattar Y, Wiederkehr D, et al. Estimated prevalence of undiagnosed atrial fibrillation in the United States. *PloS One*. 2018 Apr 12;13(4):1–11.
21. Shi M, Chen LY, Bekwelem W, Norby FL, Soliman EZ, Alam AB, et al. Association of Atrial Fibrillation With Incidence of Extracranial Systemic Embolic Events: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Sep 15;9(18):1–9.
22. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, Adabag S, Duval S, Chrolavicius S, et al. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015 Sep;132(9):796–803.
23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857–67.
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
27. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.

28. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* 2018 Dec;118(12):2171–87.
29. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing.* 2014 Jul 11;40(3):277–84.
30. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015 Sep;38(9):555–61.
31. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH, mAF-App II Trial investigators. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *Am J Med.* 2020 Oct;133(10):1195-1202.e2.
32. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost.* 2018 Apr;118(4):768–77.
33. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1407–15.
34. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MDe Selection Trial (MOST). *Circulation.* 2003 Apr 1;107(12):1614–9.
35. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The Relationship Between Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk: The TRENDS Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Oct;2(5):474–80.

36. Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, Ong P, Valencia O, Maier SKG, et al. Detection of atrial high-rate events by continuous Home Monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *Europace*. 2011 Sep 20;14(2):230–7.
37. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):120–9.
38. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10 000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J*. 2013 Dec 11;35(8):508–16.
39. Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G, et al. Monitored Atrial Fibrillation Duration Predicts Arterial Embolic Events in Patients Suffering From Bradycardia and Atrial Fibrillation Implanted With Antitachycardia Pacemakers. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1913–20.
40. Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, De Melis M, Mangoni di S Stefano L, Sepsi M, et al. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm*. 2018 Mar;15(3):376–83.
41. Wilson JMG, Jungner G. PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE. *Public Health Pap*. 1968;1(34):1–151.
42. US Preventive Services Task Force. Screening for Atrial Fibrillation: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022 Jan 25;327(4):360–7.
43. Kreimer F, Mügge A, Gotzmann M. How should I treat patients with subclinical atrial fibrillation and atrial high-rate episodes? Current evidence and clinical importance. *Clin Res Cardiol*. 2022 Mar 15;111(9):994–1009.
44. Statista. Number of smartphone subscriptions worldwide from 2016 to 2021, with forecasts from 2022 to 2027 [Internet]. [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/330695/number-of-smartphone-users-worldwide/>

45. United Nations. World total population by sex. 1950-2100. [Internet]. [cited 2023 Jul 11]. Available from: <https://population.un.org/dataportal/data/indicators/49/locations/900/start/1950/end/2100/line/linetimeplotsingle>
46. Kelli MH, Witbrodt B, Shah A. THE FUTURE OF MOBILE HEALTH APPLICATIONS AND DEVICES IN CARDIOVASCULAR HEALTH. *EMJ Innov.* 2017 Jan 10;92–7.
47. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation. The STROKESTOP Study. *Circulation.* 2015 Jun;131(25):2176–84.
48. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation.* 2017 Nov 7;136(19):1784–94.
49. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, et al. Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Jul 10;320(2):146–55.
50. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019 Nov 14;381(20):1909–17.
51. Guo Y, Wang H, Zhang H, Liu T, Liang Z, Xia Y, et al. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov 12;74(19):2365–75.
52. Gladstone DJ, Wachter R, Schmalstieg-Bahr K, Quinn FR, Hummers E, Ivers N, et al. Screening for Atrial Fibrillation in the Older Population: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021 Feb 24;6(5):558–67.

53. Lubitz SA, Faranesh A, Selvaggi C, Atlas S, McManus DD, Singer DE, et al. Late-Breaking Science Abstracts and Featured Science Abstracts From the American Heart Association's Scientific Sessions 2021 and Late-Breaking Abstracts in Resuscitation Science From the Resuscitation Science Symposium 2021: Detection of Atrial Fibrillation in a Large Population using Wearable Devices: The Fitbit Heart Study. *Circulation*. 2021 Dec 21;144(25):e564–93.
54. Lubitz SA, Atlas SJ, Ashburner JM, Lipsanopoulos ATT, Borowsky LH, Guan W, et al. Screening for Atrial Fibrillation in Older Adults at Primary Care Visits: VITAL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022 Mar 2;145(13):946–54.
55. ClinicalTrials.gov. RedStroke - Reducing Europe's Stroke Incidence (RedStroke) [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04108884>
56. Freyer L, von Stülpnagel L, Spielbichler P, Sappler N, Wenner F, Schreinlechner M, et al. Rationale and design of a digital trial using smartphones to detect subclinical atrial fibrillation in a population at risk: The eHealth-based bavarian alternative detection of Atrial Fibrillation (eBRAVE-AF) trial. *Am Heart J*. 2021 Nov;241:26–34.
57. Rizas KD, Freyer L, Sappler N, von Stülpnagel L, Spielbichler P, Krasniqi A, et al. Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. *Nat Med*. 2022 Aug 28;28(9):1823–30.
58. Sun Y, Thakor N. Photoplethysmography revisited: from contact to noncontact, from point to imaging. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2016 Mar;63(3):463–77.
59. Dzedzickis A, Kaklauskas A, Bucinskas V. Human Emotion Recognition: Review of Sensors and Methods. *Sensors*. 2020 Jan 21;20(3):1–40.
60. Krivoshei L, Weber S, Burkard T, Maseli A, Brasier N, Kühne M, et al. Smart detection of atrial fibrillation. *Europace*. 2017 May;19(5):753–7.
61. Brasier N, Raichle CJ, Dörr M, Becke A, Nohturfft V, Weber S, et al. Detection of atrial fibrillation with a smartphone camera: first prospective, international, two-centre, clinical validation study (DETECT AF PRO). *Europace*. 2018 Jul 31;21(1):41–7.

62. Perino AC, Fan J, Askari M, Heidenreich PA, Keung E, Raitt MH, et al. Practice Variation in Anticoagulation Prescription and Outcomes After Device-Detected Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2502–12.
63. Marinheiro R, Parreira L, Amador P, Lopes C, Fernandes A, Mesquita D, et al. Clinical Impact of Oral Anticoagulation in Patients with Atrial High-rate Episodes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jan 11;28(4):971–9.
64. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021 Oct 23;398(10310):1498–506.
65. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021 Oct 23;398(10310):1507–16.
66. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener HC, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *Am Heart J*. 2017 Aug 1;190:12–8.
67. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, Camm AJ, Diener HC, Becher N, et al. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Aug 25 [cited 2023 Sep 27]; Online ahead of print. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303062>
68. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB, et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) trial. *Am Heart J*. 2017 Jul;189:137–45.
69. ClinicalTrials.gov. SILENT - Subclinical Atrial Fibrillation and Stroke Prevention Trial [Internet]. [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02004509>

Danksagung

Im Laufe der Erstellung dieser Arbeit hatte ich das Privileg, die Hilfe und Unterstützung vieler Menschen zu erhalten, denen ich im Rahmen dieser Abschnitte danken möchte.

Durch den fachlichen Rat meines Doktorvaters PD Dr. med. Konstantinos Rizas bin ich anhand einer einladenden Art und Weise neuen Perspektiven im Verständnis wissenschaftlicher Werte begegnet. Ich bin dankbar für die Anleitung und Expertise während des gesamten Prozesses der Erstellung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich Dr. med. Luisa Freyer meinen aufrichtigen Dank für ihr profundes Wissen und ihre unschätzbare Unterstützung aussprechen.

Schließlich möchte ich meinen Eltern und Geschwistern für ihren unerschöpflichen Beistand und ihre außerordentlichen Bemühungen im Sinne der familiären Unterstützung danken.

Gender-Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, gleichermaßen auf alle Geschlechter.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Ich, Aresa Krasniqi, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Smartphone-basiertes Screening von Vorhofflimmern (eBRAVE-AF Studie) - 1-Jahresergebnisse

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 22.07.2024

Ort, Datum

Aresa Krasniqi

Unterschrift Doktorandin