

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Von der Observationsstudie zur randomisierten
klinischen Studie: Unterschiede in
Patientenkollektiv, Rekrutierungsrate und
Vorhofflimmerdetektionsrate bei Patienten mit
zerebraler Ischämie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Anna Maria Schulte

aus
Achim

Göttingen 2020

| | |
|------------------|---------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. med. W. Brück |
| Referent: | Prof. Dr. med. R. Wachter |
| Ko-Referent: | PD Dr. Steffen Unkel |
| Drittreferentin: | Prof. Dr. Claudia Dellas |

Datum der mündlichen Prüfung: 07.12.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Von der Observationsstudie zur randomisierten klinischen Studie: Unterschiede in Patientenkollektiv, Rekrutierungsrate und Vorhofflimmerdetektionsrate bei Patienten mit zerebraler Ischämie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D (2010): Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 41, 2884-2888

Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, **Schulte A**, Jurries F (2017): Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): An open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 16, 282-290

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis | IV |
| Abkürzungsverzeichnis..... | VI |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Ischämischer Schlaganfall und VHF..... | 1 |
| 1.2 VHF-Detektion bei ischämischem Schlaganfall und seine Konsequenz..... | 2 |
| 1.3 Sekundärprophylaxe | 3 |
| 1.4 Studiendesigns | 4 |
| 1.4.1 Basischarakteristika..... | 4 |
| 1.4.2 RCT – Goldstandard? | 5 |
| 1.4.3 Kritik an RCTs und deren Generalisierbarkeit – Wert von Observationsstudien..... | 5 |
| 1.4.4 Unterschiedliche Studiendesigns zu gleicher Thematik – divergierende Ergebnisse..... | 6 |
| 1.4.5 Hierarchie oder anderes Bewertungssystem? | 7 |
| 1.4.6 Screening..... | 8 |
| 1.5 VHF-Detektion bei Patienten mit zerebraler Ischämie: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 9 |
| 1.6 Fragestellung..... | 10 |
| 2 Material und Methoden | 11 |
| 2.1 Find-AF | 11 |
| 2.1.1 Studiendesign | 11 |
| 2.1.2 Datenerhebung..... | 12 |
| 2.2 Find-AF _{RANDOMISED} | 14 |
| 2.2.1 Studiendesign | 14 |
| 2.2.2 Datenerhebung..... | 16 |
| 2.3 Find-AF _{RANDOMISED} vs. Find-AF: Vergleich der Göttinger Studienpatienten..... | 18 |
| 2.4 Find-AF _{RANDOMISED} -Studie: Göttinger Patienten vs. andere Studienzentren | 19 |
| 2.5 Statistische Analysen..... | 19 |
| 3 Ergebnisse..... | 20 |
| 3.1 Find-AF _{RANDOMISED} vs. Find-AF..... | 20 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.1.1 | Anwendung der Find-AF _{RANDOMISED} -Kriterien auf die Find-AF-Kohorte | 20 |
| 3.1.2 | Screening und Rekrutierung..... | 21 |
| 3.1.3 | Vergleich der Basischarakteristika..... | 24 |
| 3.1.4 | Vergleich nach drei Monaten..... | 27 |
| 3.1.5 | Vergleich nach einem Jahr..... | 28 |
| 3.1.6 | Vergleich der Vorhofflimmerdetektionsrate..... | 29 |
| 3.1.7 | Vitalstatus..... | 30 |
| 3.1.8 | Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie..... | 30 |
| 3.2 | Find-AF _{RANDOMISED} -Studie: Göttinger Patienten vs. Patienten der drei anderen Studienzentren..... | 33 |
| 3.2.1 | Screening und Rekrutierung..... | 33 |
| 3.2.2 | Vergleich der Basischarakteristika..... | 35 |
| 3.2.3 | Vergleich nach drei Monaten..... | 39 |
| 3.2.4 | Vergleich nach einem Jahr..... | 40 |
| 3.2.5 | Vergleich der Vorhofflimmerdetektionsrate..... | 41 |
| 3.2.6 | Vitalstatus..... | 42 |
| 3.2.7 | Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie..... | 43 |
| 4 | Diskussion..... | 46 |
| 4.1 | Ergebnisse in Abhängigkeit des Studiendesigns..... | 46 |
| 4.2 | Einflussfaktoren | 46 |
| 4.2.1 | Ein- und Ausschlusskriterien..... | 46 |
| 4.2.2 | Screening..... | 47 |
| 4.2.3 | Rekrutierung, Einwilligung und Rekrutierungsrate | 47 |
| 4.2.4 | Baselinecharakteristika | 51 |
| 4.2.5 | Endpunkte | 53 |
| 4.3 | Schlussfolgerungen | 59 |
| 4.4 | Limitationen..... | 60 |
| 4.4.1 | Anwendung der Kriterien der Find-AF _{RANDOMISED} -Studie auf das Patientenkollektiv der Find-AF-Studie..... | 60 |
| 4.4.2 | Baselinecharakteristika: Ischämienachweis | 60 |
| 4.4.3 | Rekrutierungsraten | 60 |
| 4.5 | Zusammenfassung..... | 60 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 63 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der klinischen Visiten..... | 18 |
| Abbildung 2: Anwendung der Find-AF _{RANDOMISED} -Kriterien auf Find-AF..... | 21 |
| Abbildung 3: Rekrutierung Find-AF _{RANDOMISED} vs. Find-AF | 22 |
| Abbildung 4: Einwilligungsrate | 23 |
| Abbildung 5: Patientenrekrutierung pro Monat..... | 24 |
| Abbildung 6: Patientenscreening, Erfüllung von Studienkriterien und Einwilligung..... | 34 |
| Abbildung 7: Monatliche Rekrutierung Find-AF _{RANDOMISED} | 35 |
| Abbildung 8: Aufteilung der in Find-AF _{RANDOMISED} eingeschlossenen und randomisierten Studienpatienten bezüglich der Studienzentren und der Studiengruppe..... | 36 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme: Find AF | 11 |
| Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme: Find-AF _{RANDOMISED} | 15 |
| Tabelle 3: Ablehnung und Teilnahme zur Find-AF _{RANDOMISED} -Studie | 23 |
| Tabelle 4: Baselinecharakteristika: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 25 |
| Tabelle 5: Baseline-EKG: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 25 |
| Tabelle 6: Vorerkrankungen: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 26 |
| Tabelle 7: Baseline-Laborwerte: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 27 |
| Tabelle 8: Therapien während des stationären Aufenthalts: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 27 |
| Tabelle 9: 3-Monats-Visite: Klinischer Status: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 27 |
| Tabelle 10: 1-Jahres-FU: Klinischer Status: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 28 |
| Tabelle 11: 1-Jahres-FU: Endpunkte: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 28 |
| Tabelle 12: Durchführung und Dauer des LZ-EKGs: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 29 |
| Tabelle 13: VHF-Detektionsraten: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 30 |
| Tabelle 14: Vitalstatus: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 30 |
| Tabelle 15: Thrombozytenaggregationshemmer: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 31 |
| Tabelle 16: Antikoagulation: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 32 |
| Tabelle 17: Antikoagulation nach detektiertem VHF: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 32 |
| Tabelle 18: Lipidsenkende medikamentöse Therapie: Find-AF und Find-AF _{RANDOMISED} | 33 |
| Tabelle 19: Baselinecharakteristika: Find-AF _{RANDOMISED} : Göttingen, andere Zentren | 37 |
| Tabelle 20: Baseline-EKG: Find-AF _{RANDOMISED} : Göttingen, andere Zentren | 37 |
| Tabelle 21: Vorerkrankungen: Find-AF _{RANDOMISED} : Göttingen, andere Zentren | 38 |
| Tabelle 22: Baseline-Laborwerte: Find-AF _{RANDOMISED} : Göttingen, andere Zentren | 39 |
| Tabelle 23: Therapien während des stationären Aufenthalts: Find-AF _{RANDOMISED} : Göttingen, andere Zentren | 39 |
| Tabelle 24: 3-Monats-Visite: Klinischer Status: Find-AF _{RANDOMISED} : Göttingen, andere Zentren | 40 |
| Tabelle 25: 1-Jahres-FU: Klinischer Status: Find-AF _{RANDOMISED} : Göttingen, andere Zentren | 40 |
| Tabelle 26: 1-Jahres-FU: Endpunkte: Find-AF _{RANDOMISED} : Göttingen, andere Zentren | 40 |
| Tabelle 27: LZ-EKG-Aufzeichnungen: Find-AF _{RANDOMISED} : Göttingen, andere Zentren | 41 |
| Tabelle 28: VHF-Detektionsraten: Find-AF _{RANDOMISED} : Göttingen, andere Zentren | 42 |
| Tabelle 29: Vitalstatus: Göttingen, andere Zentren | 42 |
| Tabelle 30: Thrombozytenaggregationshemmer: Göttingen, andere Zentren | 43 |
| Tabelle 31: Antikoagulation: Göttingen, andere Zentren | 44 |
| Tabelle 32: Antikoagulation nach detektiertem VHF: Göttingen, andere Zentren | 44 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 33: Lipidsenkende medikamentöse Therapie: Göttingen, andere Zentren | 45 |
| Tabelle 34: Exemplarische Übersicht von RCTs und OS | 57 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|---|
| 1-J-FU | 1-Jahres-Follow-Up |
| 12-K-EKG | 12-Kanal-EKG |
| AC(V)B | Aorto-Coronarer-(Venen-)Bypass |
| AK | Antikoagulation |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| BMI | Body-Mass-Index |
| bpm | <i>Beats per minute</i> |
| CA | <i>Carcinoma</i> , Karzinom |
| cCT | Craniale Computertomographie |
| cMRT | Craniale Magnetresonanztomographie |
| CRF | <i>Case report form</i> |
| CRP | C-reaktives Protein |
| EKG | Elektrokardiographie |
| HbA _{1c} | Glykiertes Hämoglobin A |
| HDL | <i>High density lipoprotein</i> |
| HRT | <i>Hormone replacement therapy</i> , Hormonersatztherapie |
| INR | <i>International normalized ratio</i> |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LDL | <i>Low density lipoprotein</i> |
| LZ-EKG | Langzeit-EKG |
| mRS | <i>Modified Rankin Scale</i> |
| NIHSS | <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> |
| OS | Observationsstudie |
| pAVK | Periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| PCI | <i>Percutaneous coronary intervention</i> , Perkutane Koronarintervention |
| PFO | Persistierendes Foramen Ovale |
| RCT | <i>Randomised-controlled trial</i> , Randomisiert-Kontrollierte Studie |
| RR-Intervall | Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG |
| TIA | Transitorische Ischämische Attacke |
| VHF | Vorhofflimmern |
| Vit. | Vitamin |
| Z. n. | Zustand nach |

1 Einleitung

Die vorliegende Dissertationsarbeit beschäftigt sich mit zwei klinischen Studien, die beide verlängerte Langzeit-Elektrokardiographie-(LZ-EKG)-Aufzeichnungen zur Detektion von intermittierendem Vorhofflimmern (VHF) bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie evaluierten, aber unterschiedliche Studiendesigns aufweisen: die monozentrische prospektive Find-AF-Studie (ISRCTN 46104198) und die multizentrische prospektive randomisiert-kontrollierte Find-AF_{RANDOMISED}-Studie (NCT 01855035). Verglichen werden Baseline-Charakteristika, VHF-Detektions- und Rekrutierungsraten sowie eine adäquate Sekundärprophylaxe und die Mortalität.

1.1 Ischämischer Schlaganfall und VHF

Der Schlaganfall ist weltweit, insbesondere in den westlichen Industriestaaten, ein häufiges Krankheitsbild mit vielen möglichen gravierenden gesundheitlichen Auswirkungen. Jährlich sterben weltweit etwa 6,2-6,5 Millionen Menschen an den Folgen eines Schlaganfall mit steigender Tendenz (Feigin et al. 2015; Mendis et al. 2011). Schlaganfälle sind global der zweitgrößte Einflussfaktor auf die Anzahl behinderungsbereinigter Lebensjahre (Feigin et al. 2015). In Deutschland ist der Schlaganfall dritthäufigste Todesursache mit 8% aller Todesfälle. Er gilt als häufigste Ursache erworbener Behinderungen im Erwachsenenalter und nimmt 2-5% sämtlicher Gesundheitskosten in Anspruch (Heuschmann et al. 2010). Häufige Ursachen sind Mikroangiopathien, Kardioembolien und makroangiopathische Veränderungen. Seltener wird eine andere Ätiologie festgestellt. Bei über einem Drittel der Fälle kann jedoch keine Ursache diagnostiziert werden, diese Schlaganfälle bezeichnet man als „kryptogen“ (Kolominsky-Rabas et al. 2015). Die wichtigsten Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle sind vorangegangene Schlaganfälle oder TIAs (Transitorische Ischämische Attacke), erhöhtes Lebensalter, arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus (The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group 2007).

VHF macht einen großen Anteil an kardioembolischen Schlaganfällen aus, insgesamt sind 20-30% aller ischämischen Schlaganfälle mit VHF assoziiert (Grau et al. 2001; Kimura et al. 2005; Kolominsky-Rabas et al. 2001; Sandercock et al. 1992). Mit einer Prävalenz von 1-2% (Camm et al. 2010) und ansteigender Inzidenz (Miyasaka et al. 2006) ist VHF die häufigste Herzrhythmusstörung (Fuster et al. 2006). Bekannte Risikofaktoren für VHF sind arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Herzerkrankungen wie KHK (Koronare Herzkrankheit) und Herzinsuffizienz, vorangehender Myokardinfarkt, Schlafapnoe, männliches

Geschlecht und Nikotinabusus (Benjamin et al. 2009; van Wagener et al. 2015; Kannel et al. 1998; Potpara und Lip 2011; Schnabel et al. 2009). Als wichtiger Prädiktor gilt das Alter: Pro Dekade steigt das VHF-Risiko um das 1,7-Fache (Jahangir et al. 2007). Patienten mit VHF haben ein fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko (Lin et al. 1996).

Es gibt eine widersprüchliche Studienlage bezüglich des Schlaganfallrisikos von paroxysmalem, persistierendem bzw. permanentem VHF. Ältere Studien zeigen, dass paroxysmales VHF ein vergleichbar hohes Risiko birgt wie persistierendes oder permanentes VHF (Camm et al. 2010; Friberg et al. 2010; Hohnloser et al. 2007). Neuere veröffentlichte Daten beschreiben hingegen bei paroxysmalem VHF eine 25-50% niedrigere Schlaganfallrate als bei der permanenten Form (Lauw et al. 2014; Vanassche et al. 2015; Takabayashi et al. 2015). Trotzdem kann bereits eine einstündige VHF-Episode innerhalb von zwei Jahren das Schlaganfallrisiko um das Doppelte erhöhen (Boriani et al. 2014). Die Detektion kurzer Episoden von paroxysmalem VHF ist jedoch nicht trivial, da sie klinisch häufig asymptomatisch sind und unvorhersehbar auftreten, sodass es sich bei der Diagnose oft um einen Zufallsbefund handelt. Anhaltendes VHF hingegen wird direkt durch ein Standard-12-Kanal-EKG aufgezeichnet (Camm et al. 2010).

VHF-assoziierte Schlaganfälle gehen im Vergleich zu Schlaganfällen anderer Ätiologie mit größeren neurologischen Defiziten einher (Kimura et al. 2005; Sandercock et al. 1992; Tu et al. 2015) und führen zu zweifach erhöhter Mortalität (Camm et al. 2010; Lamassa et al. 2001). Auch die Schlaganfall-Rezidivrate ist im Vergleich zu mikro- oder makroangiopathisch bedingten Schlaganfällen erhöht (Kamel et al. 2012; Wolf et al. 1991), dabei liegt das Risiko für ein erneutes thrombembolisches Ereignis zwischen 4% und 18% jährlich (DGN 2015). Aufgrund der höheren Morbidität und Mortalität sind die Behandlungs- und Folgekosten bei VHF-assoziierten Schlaganfällen um 20% höher als bei Schlaganfällen anderer Ätiologie (Sussman et al. 2013).

1.2 VHF-Detektion bei ischämischem Schlaganfall und seine Konsequenz

Den gängigen Leitlinien entsprechend wird bei allen Patienten mit Verdacht auf eine zerebrale Ischämie zur ätiologischen Abklärung umgehend ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet, anschließend erfolgt ein kontinuierliches Monitoring auf der Stroke Unit, teilweise wird im Verlauf ein LZ-EKG aufgezeichnet (European Stroke Organisation 2008; DGN 2017; Kernan et al. 2014). Bei 15% der Schlaganfallpatienten ist ein VHF bereits vor dem Indexereignis bekannt,

allein durch das 12-Kanal-EKG kann bei 8% und durch stationäres Monitoring bei weiteren 5% der Patienten ein VHF aufgezeichnet werden (Saver 2016).

Es gibt verschiedene Formen der EKG-Aufzeichnungen. Das Ruhe-12-Kanal-EKG ist am einfachsten und am weitesten verbreitet (Sauer et al. 2005). Es ist einmalig oder repetitiv anwendbar. Ein LZ-EKG führt kontinuierliche Aufzeichnungen mit zwei bis drei Kanälen für 24 Stunden oder auch einen längeren Zeitraum durch (Rörick et al. 2014). Alternativ kann über einen längeren Zeitraum ein externer oder ein implantierbarer interner Event-Rekorder eingesetzt werden. Letztere werden subkutan präkardial implantiert. Für einen Zeitraum von bis zu drei Jahren ist durch einen Event-Rekorder das Erkennen und Speichern von Ereignissen möglich. Eine automatische Erkennung ist vorprogrammiert, der Patient kann bei auftretenden Symptomen jedoch auch selbst die Aufzeichnung initiieren (Rörick et al. 2014; Seidl et al. 2002).

Studien mit unterschiedlichen Designs konnten zeigen, dass ein über die Routine-EKG-Diagnostik hinaus verlängertes Monitoring zu einer höheren VHF-Detektionsrate führt (Cotter et al. 2013; Gladstone et al. 2014; Higgins et al. 2013; Kishore et al. 2014; Liao et al. 2007; Pagola et al. 2017; Sanna et al. 2014; Seet et al. 2011; Sposato et al.; 2015 Stahrenberg et al. 2010). Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall, also einem Schlaganfall unklarer Ätiologie, detektiert ein intensiviertes, ambulantes Monitoring beispielsweise bei bis zu 15% der Patienten zusätzlich VHF (Saver 2016). Bislang bleiben dennoch die optimale Dauer sowie der optimale Startzeitpunkt des EKG-Monitorings unklar.

1.3 Sekundärprophylaxe

Die Detektion aller VHF-Typen ist von klinischer Relevanz, da die Patienten als sekundärprophylaktische Therapie anstelle einer Thrombozytenaggregationshemmung entsprechend des CHADS2- oder CHA2DS2-VASc-Scores eine therapeutische Antikoagulation (AK) erhalten (Camm et al. 2010; Endres et al. 2015; Freedman et al. 2016; Lip et al. 2010). Eine suffiziente Antikoagulation aller VHF-Patienten führt hinsichtlich eines Re-Schlaganfalls zu einer relativen Risikoreduktion von 60-70% (Hart et al. 2007) und zu einer reduzierten VHF-assoziierten Mortalität (Camm et al. 2010). Gemäß der S3-Leitlinie der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Endres et al. 2015) sollen bei Schlaganfall-Patienten ohne VHF im Rahmen der Sekundärprävention Statine und Thrombozytenaggregationshemmer lebenslang eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikation besteht. Gleichwertig hierbei ist die alleinige Gabe von Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure (ASS) oder die Kombinationstherapie von ASS mit Dipyridamol.

1.4 Studiendesigns

In der klinischen Forschung sind Studien und ihre unterschiedlichen Studiendesigns die Grundlage zur Erlangung von Wissen über Nutzen und Wirkung, aber auch über Nebenwirkungen und Komplikationen von Medikamenten, Interventionen und diagnostischen Verfahren (Schumacher und Schulgen 2002). Bereits in der Mitte des 19. Jahrhunderts entstanden erste Studienmodelle, in denen Elemente wie Verblindung und die Bildung verschiedener Studiengruppen umgesetzt wurden, um systematische Fehler zu verringern (Bothwell et al. 2016). Generell wird zwischen nicht-randomisierten (=Observationsstudien (OS)) und randomisierten Studien unterschieden. Letztere werden in der Regel als randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt (Pandis et al. 2014). Der wichtigste Unterschied zwischen beiden Studiendesigns besteht darin, dass bei RCTs die Intervention nur an einem Teil der Studienpatienten durchgeführt wird und dass diese Einteilung in Interventions- und Kontrollgruppe nach dem Zufallsprinzip erfolgt (Pandis et al. 2014), dem Prinzip der Randomisierung. Alle Patienten haben hier die gleiche Chance, der Interventionsgruppe oder eben der Kontrollgruppe zugeteilt zu werden. Dazu geben Patienten erst ihr Einverständnis zur Studie und werden anschließend randomisiert. (Altman 1991; Altman und Bland 1999). Eine stratifizierte Randomisierung oder eine Blockrandomisierung sollen gewährleisten, dass Studienärzte die Verteilung in die jeweiligen Behandlungsgruppen nicht erraten können. Das Ziel der Randomisierung ist, den sog. Allokationsfehler, „allocation bias“, zu eliminieren, also eine Verzerrung der Einteilung in die Studiengruppen durch eine entsprechende Vorahnung des Studienarztes, was zu einem systematischen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen führen könnte (Altman 1991). Trotzdem ist hierdurch nicht hundertprozentig garantiert, dass beide Behandlungsgruppen in ihren Eigenschaften komplett gleich sind (Vandenbroucke 2004).

Verblindungen in RCTs haben das Ziel, den „ascertainment bias“ zu minimieren. Die Bewertung von Untersuchungsergebnissen soll nicht durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit (Interventions- vs. Kontrollgruppe) beeinflusst werden (Schulz und Grimes 2002; Jadad 1998).

1.4.1 Basischarakteristika

Das CONSORT-Statement (Schulz et al. 2010) beinhaltet einen Leitfaden für die Berichterstattung bei Publikationen von RCTs, für OS das STROBE-Statement (Elm et al. 2007). Ein wichtiger Punkt hierbei ist die Veröffentlichung der Baselinecharakteristika der teilnehmenden Studienpatienten, um die Ähnlichkeiten zwischen den Gruppen aufzuzeigen (Bluhm 2009). Dies ist jedoch nicht die Norm, nur die Minderheit der Veröffentlichungen von RCTs berücksichtigt dies (Charlson und Horwitz 1984). Publierte Daten von verschiedenen Studien zur

VHF-Detektion bei Patienten mit zerebraler Ischämie zeigen, dass die Charakteristika der Studienpatienten häufig von Studie zu Studie variieren. So lag z. B. das durchschnittliche Alter von Studienpatienten bei 52 bis 73 Jahren (Choe et al. 2015; Flint et al. 2012; Gladstone et al. 2014; Higgins et al. 2013; Jabaudon et al. 2004; Kamel et al. 2013; Ritter et al. 2013; Roten et al. 2012).

1.4.2 RCT – Goldstandard?

Nachdem der Epidemiologe und Statistiker Austin Bradford Hill in den 1940ern erstmals die Methodik der RCT beschrieb (Marshall et al. 1948), wurde 1982 die RCT zum ersten Mal als „Goldstandard“ bezeichnet (Feinstein und Horwitz 1982; Jones und Podolsky 2015). Dennoch bekamen RCTs (vorerst) keine Monopolstellung und andere Studiendesigns behielten ihren Wert (Bothwell et al. 2016). Seitdem wird über den Wert verschiedener Studiendesigns in der klinischen Forschung diskutiert (Ioannidis et al. 2001; Kunz et al. 2000; Vandembroucke 2004; 2009; 2011). Im Laufe der Jahre wurde von mehr und mehr Autoren die Meinung vertreten, dass die RCT in der Studiendesign-Hierarchie an der Spitze stünde und dass andere Studiendesigns eine mindere Evidenz erbrächten. RCTs seien die glaubwürdigste Methode mit den wenigsten Störfaktoren und einer hohen internen Validität, um zuverlässige Daten über Effektivität und Sicherheit einer neuen Therapie oder Intervention zu bekommen (Bailey 1994; Guyatt et al. 1993; Guyatt et al. 2000; Lange et al. 2017). Erste Hierarchiemodelle wurden in den späten 1970ern publiziert (Spitzer et al. 1979), es folgten unzählige weitere (Harbour und Miller 2001; Schünemann et al. 2006; West et al. 2002). Eines von ihnen wurde vom Oxford Centre for Evidence-Based Medicine publiziert. Hier stehen systematische Reviews von RCTs und RCTs selbst an höchster Stelle, während OS abgewertet wurden (Black 1996; OCEBM Levels of Evidence Working Group 2011). Durch solche hierarchischen Modelle bekamen die Ergebnisse von RCTs einen herausragend starken Einfluss in der klinischen Praxis (Guyatt et al. 1999).

1.4.3 Kritik an RCTs und deren Generalisierbarkeit – Wert von Observationsstudien

Kritik an RCTs umfasst eine verminderte externe Validität, also eine schlechte Generalisierbarkeit und Applizierbarkeit auf die Patienten im klinischen Alltag (Barnish und Turner 2017; Bartlett et al. 2005; Booth und Tannock 2014; Britton et al. 1999; Downs und Black 1998; Jacobson et al. 1997; Sackett et al. 1996; Smith und Egger 1998; Charlson und Horwitz 1984), z. B. durch „population choice bias“ (Jadad 1998). Grund dafür ist beispielsweise, dass durch viele Ausschlusskriterien Patienten mit bestimmten Eigenschaften nicht teilnehmen können („selection bias“) (Kahan et al. 2015). Insbesondere ältere („age bias“ (Jadad 1998)) und/oder

multimorbide Patienten werden somit oftmals von der Teilnahme ausgeschlossen (Cherubini et al. 2011; van Deudekom et al. 2017; Hutchins et al. 1999; Lewis et al. 2003; McMurdo et al. 2011; Zulman et al. 2011). Aber auch ohne eine Altersgrenze ist der Anteil der Patienten höheren Lebensalters in Studien aufgrund umfangreicher Ein- und Ausschlusskriterien niedrig (Van Spall et al. 2007). Weitere Unterschiede liegen z. B. im Geschlecht (mehr Männer nehmen teil), sozioökonomischen Status (Patienten mit niedrigerem sozioökonomischen Hintergrund sind unterrepräsentiert) und der einseitigen ethnischen Zugehörigkeit. Durch die Freiwilligkeit der Teilnahme kann zudem ein systematischer Fehler entstehen, indem sich eher Studienpatienten mit einer vergleichsweise hohen Compliance und einem gesundheitsbewussteren Verhalten bereit erklären, an einer Studie mitzuwirken. Neben den bereits angeführten Unterschieden der Baselinecharakteristika und somit der Patientenkollektive führt dies zusätzlich dazu, dass Studienpatienten häufig nicht den Patienten des klinischen Alltags entsprechen (Bailey 1994; Bandyopadhyay et al. 2001; Bartlett et al. 2005; Hayden et al. 2002; Masoudi et al. 2003; Van Spall et al. 2007; Unger et al. 2013). Gerade mit dem Wissen um diese Kritikpunkte gegenüber RCTs dürfen OS nicht unterschätzt werden. So wird durch weniger strenge Ein- und Ausschlusskriterien ein heterogeneres Patientenkollektiv eingeschlossen und die externe Validität ist somit größer. OS verlaufen über längere Zeiträume und die gesamte Durchführung ist kostengünstiger (Hernán et al. 2008; Hjelmæth 2014). So behält die OS ihren Nutzen trotz des Hierarchiemodells, welches die RCT als „Goldstandard“ definiert.

1.4.4 Unterschiedliche Studiendesigns zu gleicher Thematik – divergierende Ergebnisse

Im Fokus der Diskussionen über die Qualität und Hierarchie von Studien stehen die Ergebnisse verschiedener Studiendesigns zu gleichen Fragestellungen. Es gibt etliche Metaanalysen und Reviews, die sich hiermit beschäftigen und zu teils sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Bei einigen unterschiedlichen Studien zu gleichen Themen ergab sich kein auffälliger Unterschied in den Ergebnissen (Benson und Hartz 2000; Britton et al. 1998; Concato et al. 2000). Andere Analysen zeigen jedoch, dass die Ergebnisse unterschiedlicher Studiendesigns häufig unterschiedlich stark ausfallen und z.T. divergieren (Kunz et al. 2000; Tzoulaki et al. 2011; Vandenbroucke 2009; Yusuf et al. 2000). Ein sehr wichtiger Faktor in der Interpretation der Ergebnisse von RCTs und OS ist der Unterschied der untersuchten Studienpopulationen. Bezogen auf die Thematik der Detektion von VHF bei Schlaganfallpatienten zeigte sich beispielsweise bei einem vorselektierten Kollektiv eine doppelt so hohe VHF-Detektionsrate wie bei einem nicht vorselektierten (Kishore et al. 2014; Seet et al. 2011). Ein Vergleich von Ergebnissen unterschiedlicher Studiendesigns bzw. von Studien mit unterschiedlich selektierten

Patientenkollektiven sollte daher grundsätzlich erst stattfinden, wenn z. B. Patienten der OS, die nicht den Studienkriterien der RCT entsprechen, aus der Auswertung ausgeschlossen wurden (McKee et al. 1999). Das wird jedoch von vielen Meta-Analysen nicht beachtet, was sich anhand der folgenden Beispiele demonstrieren lässt. Studien mit der Frage nach dem Effekt einer HRT (Hormonersatztherapie) auf Mamma-CA (Karzinom) bzw. auf KHK ergaben konträre Ergebnisse: Während die OS zeigten, dass die HRT sich protektiv auf die Inzidenz einer KHK auswirkt, wiesen RCTs nach, dass die HRT keine Auswirkungen auf das KHK-Risiko hat (Hulley et al. 1998), bzw. dass das KHK-Risiko in den ersten Jahren der Einnahme erhöht ist (Hernán et al. 2008). Bezüglich des Risikos der Entstehung eines Mamma-CAs stufen OS das Risiko deutlich stärker ein als die RCTs (Prentice et al. 2008). Nach vielen Diskussionen konnte gezeigt werden, dass beide Studienmodelle Recht hatten: Der Zeitraum zwischen Menopause und dem Beginn der HRT unterschied sich stark voneinander in beiden Studientypen und genau dieser unterschiedliche Zeitraum geht mit unterschiedlichen KHK- und Mamma-CA-Risiken einher (Hernán et al. 2008; Vandenbroucke 2009). Eine andere Fragestellung behandelte eine kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Vitamin (Vit.)-E-Substitution. OS belegten eine Risikoreduktion, während eine RCT keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nachweisen konnte (Yusuf et al. 2000). Es gibt jedoch Autoren, die zu dem Ergebnis kommen, dass die unterschiedlichen Studiendesigns per se nicht zu systematischen Fehlern führen (Britton et al. 1998). Voraussetzung dafür ist, dass die jeweilige Studie methodisch gut geplant und durchgeführt wurde (Concato et al. 2000). Grundsätzlich zeigen gegensätzliche Resultate von Studien das möglich Spektrum von realen Ergebnissen, basierend auf dem jeweiligen Studienprotokoll sowie dem Einschluss verschiedener Patientengruppen (Jane-wit et al. 2010).

1.4.5 Hierarchie oder anderes Bewertungssystem?

Es ist essentiell, die Qualität von Studien im Allgemeinen zu hinterfragen. Trotz „Goldstandard“-Stellung (siehe 1.4.2) in der Hierarchie kann z. B. eine RCT nur bei methodisch korrekter Fragestellung, bei sorgfältiger Planung, Durchführung und Auswertung zu validen Ergebnissen führen (Kabisch M et al. 2011). Eine fehlende Berücksichtigung externer Validität ist der häufigste Kritikpunkt an RCTs und systematischen Reviews von RCTs (Evans 1995). Beide hier vorgestellten Studiendesigns – RCT und OS – haben jeweils Vor- und Nachteile.

RCTs werden im Allgemeinen in einer sehr selektierten Patientenpopulation, häufig an Universitätskliniken, nur für eine relativ kurze Zeit durchgeführt, während im klinischen Alltag die Patientenpopulation viel größer und deutlich heterogener ist: Patienten haben in der Realität meist mehr Komorbiditäten und auch die Langzeitauswirkungen der Intervention spielen eine

Rolle (Rawlins 2008; Rothwell 2005). Dafür gelten RCTs als die Methode mit den wenigsten systematischen Fehlern und einer hohen internen Validität (Bailey 1994; Guyatt et al. 1993; Guyatt et al. 2000; Lange et al. 2017).

OS beinhalten meist ein breiteres Studienpatientenkollektiv mit einer größeren Altersspanne, einer höheren Krankheitslast und vermehrten Komorbiditäten. Somit sind die Ergebnisse besser auf die Patienten im klinischen Alltag übertragbar (Bluhm 2009). Zudem sind OS durchführbar, wenn RCTs z. B. aus ethischen Gründen nicht möglich sind (Pandis et al. 2014). Der Zeitraum von OS ist oftmals länger als von RCTs, so können Medikamentennebenwirkungen und Langzeitfolgen überhaupt erfasst werden (Vandenbroucke 2004). Allerdings ist die Durchführung von OS mit systemischen Fehlern assoziiert (Khaw et al. 2004; Pandis et al. 2014), die Überschätzung der Effektgröße wurde oft beschrieben (Kunz und Oxman 1998, Kwok et al. 2014).

Kritiker der Hierarchie der Studiendesigns behaupten, die hierarchische Einordnung verhindere, dass Ergebnisse anderer Studien als RCTs adäquat in die Forschung integriert würden (Ashcroft 2004). OS sollten nicht von vornherein ausgeschlossen werden, denn die Berücksichtigung von sowohl RCTs als auch OS z. B. in Meta-Analysen könnte die jeweiligen Nachteile der Studiendesigns in vielen Situationen überwinden und sich die jeweiligen Vorteile zu Nutze machen (Shrier et al. 2007). Anstatt einer Hierarchiebildung nur auf Grundlage des Studiendesign-Typus ist eine Beurteilung der Anwendbarkeit in der klinischen Praxis sowie der Evidenz interner und externer Validität erstrebenswert (Dreyer 2011; Hjelmæsæth 2014), beispielsweise durch eine Vielfalt unterschiedlicher Annäherungen an die unterschiedlichen Studiendesigns (Rawlins 2014). Um adäquat patientenorientierte Forschung zu interpretieren, ist Präzision und Wiederholbarkeit sehr wichtig (Jane-wit et al. 2010). Studien jeder Art sollten gut geplant und vorsichtig bewertet werden (Grossman und Mackenzie 2005).

Wichtig ist, dass Patienten in der Realität niemals alle bezüglich ihrer Charakteristika gleich sind. Eine stratifizierte Einteilung der Patienten anhand von biologischen oder Risiko-Charakteristika in Subgruppen kann allgemein eine gezieltere Anwendung der Intervention bewirken (Hingorani et al. 2013).

1.4.6 Screening

Ein Bestandteil von Studien ist das Screening von Patienten. Zur Einschätzung der Generalisierbarkeit von Studienergebnissen ist die Veröffentlichung der Anzahl der gescreenten Patienten sowie der Anteil der passenden, aber ablehnenden Patienten und deren Charakteristika essentiell. In den meisten Studien fehlt jedoch die adäquate Dokumentation (Black 1996; Britton et al. 1998; Charlson und Horwitz 1984; McKee et al. 1999). Die Anzahl der gescreenten

Patienten und der Anteil passender Patienten an allen gescreenten Patienten variiert je nach Studie sehr stark, abhängig von ihrem Design und den Ein- und Ausschlusskriterien. So erfüllten bei OS mit Fragestellungen zu VHF-Detektion und Schlaganfallätiologie zwischen 0,04%-79% (Grond et al. 2013; Ritter et al. 2013; Shafqat et al. 2004; White et al. 2005) der gescreenten Patienten die Studienkriterien. Der Anteil der Studienpatienten an allen gescreenten Patienten weist im Allgemeinen auch bei RCTs eine große Bandbreite auf (2-87%) (Black 1996; Charlson und Horwitz 1984; Maxwell et al. 2017). Das Problem der Generalisierbarkeit wird deutlich bei dem Vergleich von Detektionsraten, wenn der detaillierte Vergleich der unterschiedlichen Kollektive gezogen wird. In Ermangelung entsprechender Informationen zum Thema Schlaganfall und Vorhofflimmern zeigen z. B. Daten einer RCT über Asthma, dass nur 1,3% der Routine-Asthma-Patientenpopulation vertreten ist (Herland et al. 2005). Ein Viertel von Studien über Herzinsuffizienz schlossen Patienten grundsätzlich ab einem bestimmten Alter aus (Cherubini et al. 2011). In einer anderen Studie (Masoudi et al. 2003) wurden die Charakteristika von über 20.000 hospitalisierten Patienten mit Herzinsuffizienz erfasst und mit den Kriterien von drei wichtigen Herzinsuffizienz-Studien verglichen (RALES (Pitt et al. 1999), SOLVD (Yusuf et al. 1991), MERIT-HF (MERIT-HF Investigators 1999)): Allein aufgrund ihres Alters wären 40% der Patienten der klinischen Routine für SOLVD und MERIT-HF nicht in Frage gekommen, insgesamt 67% der Patienten erfüllten die Kriterien keiner der drei Studien. Für eine OS die über ältere Patienten mit ACS wurden 629 Patienten gescreent (Sinclair et al. 2016). Hiervon erfüllten 457 (73%) die Studienkriterien. Von allen gescreenten Patienten stimmten insgesamt 300 (48%) der Studienteilnahme zu, Männer eher als Frauen.

1.5 VHF-Detektion bei Patienten mit zerebraler Ischämie: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

Nachdem in der monozentrischen Observationsstudie Find-AF durch ein siebentägiges LZ-EKG bei 12,5% der Studienpatienten mit zerebraler Ischämie (TIA und Schlaganfall) VHF detektiert wurde (Stahrenberg et al. 2010), lag die Detektionsrate in der multizentrischen randomisierten-kontrollierten Find-AF_{RANDOMISED}-Studie bei Patienten mit ausschließlich ischämischem Schlaganfall in der Interventionsgruppe bei 13,5 % (Wachter et al. 2017). Um diese und weitere Studienergebnisse adäquat miteinander vergleichen zu können, erfolgt in dieser Arbeit die retrospektive Anwendung der Studienkriterien von Find-AF_{RANDOMISED} auf das Patientenkollektiv von Find-AF, um systematische Fehler der Ein- und Ausschlusskriterien möglichst zu eliminieren.

1.6 Fragestellung

1. Unterscheiden sich die Studienpatienten der randomisiert-kontrollierten multizentrischen „Find-AF_{RANDOMISED}“-Studie am Standort Göttingen von jenen Patienten der monozentrischen Observationsstudie „Find-AF“, welche die Studienkriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie erfüllen, hinsichtlich
 - des Screenings und der Rekrutierung?
 - der Basischarakteristika?
 - der Vorhofflimmerdetektion und anderen Endpunkten?
 - der leitliniengerechten Sekundärprophylaxe?
2. Unterscheiden sich die Göttinger Studienpatienten der randomisiert-kontrollierten multizentrischen „Find-AF_{RANDOMISED}“-Studie von den Studienpatienten der drei anderen Studienzentren (Universitätsmedizin Mainz, Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden) hinsichtlich
 - des Screenings und der Rekrutierung?
 - der Basischarakteristika?
 - der Vorhofflimmerdetektion und anderen Endpunkten?
 - der leitliniengerechten Sekundärprophylaxe?

2 Material und Methoden

2.1 Find-AF

2.1.1 Studiendesign

Die Find-AF-Studie (Stahrenberg et al. 2010) ist eine prospektive, monozentrische Observationsstudie (ISRCTN 46104198), die an der Universitätsmedizin Göttingen als Kooperation der Klinik für Kardiologie und Pneumologie und der Klinik für Neurologie durchgeführt wurde. Zwischen März 2009 und Februar 2010 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen die führende Verdachtsdiagnose einer zerebralen Ischämie vorlag. Nach der Aufklärung wurde für die Studienteilnahme das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt, bei nicht ansprechbaren oder nicht einwilligungsfähigen Patienten die mutmaßliche Einverständniserklärung eines Angehörigen.

Die Durchführung der Find-AF-Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen bewilligt (Antragsnummer 23/11/08). Die Studie erfüllte die Kriterien der Deklaration von Helsinki und der ICH/GCP-Leitlinien.

2.1.1.1 Patientenkollektiv: Einschlusskriterien vs. Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens 18 Jahre alt waren und deren Symptome seit maximal 24 Stunden bestanden. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme: Find AF

| | |
|---------------------|--|
| Einschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> - Führende Verdachtsdiagnose zerebrale Ischämie - Symptome \leq 24 Stunden - Alter \geq 18 Jahre - Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten oder eines Angehörigen |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> - Alter $<$ 18 Jahre - Fehlende Einwilligung |

(modifiziert nach Stahrenberg et al. 2010)

Es erfolgte ein nachträglicher Ausschluss derjenigen Patienten, deren Verdachtsdiagnose nicht bestätigt werden konnte, z. B. bei Vorliegen eines hämorrhagischen Infarkts.

2.1.1.2 Studienablauf

Im Rahmen der klinischen Routinediagnostik erfolgte ein 12-Kanal-EKG. Zeigten Patienten hier einen Sinusrhythmus, so wurde bei ihnen ein prolongiertes kontinuierliches LZ-EKG-Monitoring für sieben Tage durchgeführt. Bei Patienten, die bereits im 12-Kanal-EKG ein Vorhofflimmern aufwiesen, wurde auf das LZ-EKG verzichtet. Alle Patienten wurden auf der Stroke Unit nach klinischem Standard behandelt. Es erfolgte eine mehrmalige Blutentnahme zur Detektion von Biomarkern. Die Patienten wurden nach drei Monaten telefonisch befragt und zwölf Monaten klinisch untersucht.

2.1.1.3 Endpunkte

Nach einem Jahr wurde die Vorhofflimmerdetektionsrate in der klinischen Follow-Up-Visite erfasst. Die primäre Fragestellung beinhaltete das Vorhandensein von Parametern, die auf paroxysmales Vorhofflimmern hinweisen, insbesondere im Blut befindliche Biomarker. Ein weiterer Endpunkt waren kardiovaskuläre Ereignisse.

2.1.2 Datenerhebung

2.1.2.1 Baseline-Daten

2.1.2.1.1 Biomarker

Bei allen Studienpatienten wurden zeitnah (nach 0 h, 6 h und 12 h) Blutproben entnommen, die zur späteren Detektion von Vorhofflimmer-spezifischen Biomarkern eingefroren wurden.

2.1.2.1.2 EKG

Nach Studieneinschluss wurden anhand des Aufnahme-EKGs Herzrhythmus und Frequenz erfasst. Nur das Kollektiv, das hier einen Sinusrhythmus zeigte, erhielt im Rahmen des prolongierten EKG-Monitorings eine intensivierete Herzrhythmusdiagnostik über einen Zeitraum von sieben Tagen. Für die Aufzeichnungen wurde wie in der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie der Getemed Digitalrekorder CardioMem CM 3000 (Getemed Medizin- und Informationstechnik, Teltow, Deutschland) verwendet. Die Auswertung erfolgte verblindet hinsichtlich der klinischen Daten. Vorhofflimmern wurde definiert als eine Vorhofflimmerepisode mit einer Dauer von >30 Sekunden ohne eindeutige p-Wellen (Stahrenberg et al. 2010).

2.1.2.1.3 Neurologischer Status

Mithilfe von zwei etablierten, standardisierten neurologischen Untersuchungen wurde das Maß der körperlichen Defizite der Patienten erhoben. Die modified Rankin Scale (mRS) (van Swieten et al. 1988) unterteilt den Grad der Behinderung nach einem Schlaganfall in sechs Schweregrade (0-5), wobei „0“ für keinerlei körperliche Einschränkungen, „5“ für das Maximum dergleichen steht. Die NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) (Lyden et al. 1994) berücksichtigt auf einer Skala von 0 - 42 Vigilanz, Orientierung, Bewusstsein, Okkulomotorik, Gesichtsfeld, Motorik und Ataxie der Extremitäten, Sensibilität, Dysphasie, Dysarthrie und neurologisches Neglect, wobei eine hohe Punktzahl ein schweres Ausmaß der Beeinträchtigung impliziert. Die Untersuchenden wurden zu beiden Skalen Video-gestützt geschult.

Der neurologische Status wurde zum Aufnahmezeitpunkt bestimmt und gewährleistete im weiteren Ablauf der Studie eine Verlaufsdocumentation der Symptomatik.

2.1.2.1.4 Labor

Die Ergebnisse der Routinelabordiagnostik wurden festgehalten.

2.1.2.1.5 Apparative Diagnostik

Bei jedem Patienten wurde eine zerebrale Bildgebung (cCT (craniale Computertomographie) /cMRT(craniale Magnetresonanztomographie)) durchgeführt. Außerdem wurde der Gefäßstatus der zuführenden extra- sowie der intrakraniellen Gefäße anhand einer Doppler-/Duplex-Sonographie und bei Indikation mithilfe einer zusätzlichen Angio-MRT/CT-Untersuchung erhoben. Zusätzlich fand bei jedem Studienpatienten eine transthorakale und/oder eine transösophageale Echokardiographie statt.

2.1.2.1.6 Weitere Erhebung

Es wurden körperliche Untersuchungen (Größe, Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur) sowie bestehende Risikofaktoren und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen erfasst.

2.1.2.2 Follow-Up-Visiten

Im Rahmen einer telefonischen Visite nach 90 Tagen wurde erfasst, ob bisher ein Vorhofflimmern/Vorhofflattern diagnostiziert wurde. Es wurden Endpunkte wie beispielsweise Schlaganfall, Revaskularisation und Hospitalisierungen aufgenommen, außerdem die aktuelle Medikation sowie der aktuelle mRS.

Nach einem Jahr erfolgte eine klinische Visite. Hier wurden die gleichen Daten erhoben wie in der vorigen Visite. Darüber hinaus wurde ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet und Blut zur Biomarkerbestimmung entnommen.

2.1.2.3 Screening log

Im Screening log wurden alle mindestens 18-jährigen Patienten erfasst, die während des Studienzeitraums aufgrund der Verdachtsdiagnose einer akuten zerebralen Ischämie stationär auf die Stroke Unit aufgenommen wurden.

Die genaue Anzahl der Patienten, die während des Studienzeitraums bezüglich einer zerebralen Ischämie in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden, wurde beim Controlling der Klinik für Neurologie erfragt.

2.2 Find-AF_{RANDOMISED}

2.2.1 Studiendesign

Find-AF_{RANDOMISED} (Wachter et al. 2017; Weber-Krüger et al. 2014) (NCT 01855035) ist eine prospektive, randomisiert-kontrollierte, unverblindete, multizentrische Studie, welche als Kooperationsprojekt der Kardiologie und der Neurologie von Mai 2013 bis August 2015 in vier neurologischen Zentren mit zertifizierter Stroke Unit in Deutschland durchgeführt wurde: 1. Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, 2. Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz, 3. Neurologische Klinik, Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch, 4. Klinik für Neurologie, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden. Stationär auf einer Stroke Unit aufgenommene Patienten mit der Diagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls wurden innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptomanifestation eingeschlossen. Alle Patienten (bzw. bei nicht gegebener Einwilligungsfähigkeit die entsprechenden gesetzlichen Vertreter) wurden ausführlich über Art, Dauer, Umfang und Risiken der Studie aufgeklärt. Erst nach schriftlicher Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgte die Randomisierung bzw. wurden studienspezifische Maßnahmen durchgeführt.

Vor Studienbeginn lag das zustimmende Ethikvotum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen vor (Antragsnummer 15/2/13). Die Kriterien der Deklaration von Helsinki sowie der ICH/GCP-Leitlinien wurden erfüllt.

2.2.1.1 Patientenkollektiv: Einschlusskriterien vs. Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden während ihres stationären Aufenthalts auf der Stroke Unit rekrutiert,

nachdem die Routinediagnostik (ausführliche Anamnese, MRT/CT (ggf. mit Gefäßdarstellung), Doppler-/Duplexuntersuchung der hirnversorgenden Gefäße, 12-Kanal-EKG) durchgeführt wurde, um das Vorliegen verschiedener Ausschlusskriterien wie Gefäßstenosen oder -dissektionen, bestehendes Vorhofflimmern/Vorhofflattern oder einen Infarkt hämorrhagischer Genese auszuschließen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme: Find-AF_{RANDOMISED}

| | |
|---------------------|--|
| Einschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> - Diagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls - assoziierte Symptome seit max. sieben Tagen - Alter \geq 60 Jahre - Modified Rankin Scale \leq 2 (vor Indexereignis) |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> - vorbestehende Diagnose: Vorhofflimmern / Vorhofflattern - vorbestehende Indikation zur oralen Antikoagulation - vorbestehende absolute Kontraindikation gegen orale Antikoagulation - intrazerebrale Blutung in der Vorgeschichte - studienunabhängig angesetztes LZ-EKG/Event-Recorder \geq 48 h - signifikante Gefäßstenose (NASCET $>$ 50%) oder Dissektion in einer das Infarktgebiet versorgenden Arterie - implantierter Herzschrittmacher/ Cardioverter-Defibrillator - Lebenserwartung $<$ ein Jahr - Teilnahme an anderer randomisiert-kontrollierter Studie |

(modifiziert nach Weber-Krüger et al. 2014)

2.2.1.2 Endpunkte

Die primäre Fragestellung war, ob repetitives und prolongiertes kardiales Monitoring (dreimal 10 Tage LZ-EKG) innerhalb von sechs Monaten bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall zu einer höheren Detektionsrate von paroxysmalem Vorhofflimmern/Vorhofflattern führt als das etablierte klinische Standardverfahren, welches ein EKG-Monitoring (telemetrische Überwachung oder LZ-EKG) über einen Mindestzeitraum von 24 Stunden vorsieht. Die sekundären Endpunkte umfassten zum Beispiel nach zwölf Monaten

die Detektionsrate von paroxysmalem Vorhofflimmern/Vorhofflattern, von thrombembolischen Embolien und Re-Infarkten sowie die Mortalität in beiden untersuchten Patientengruppen.

2.2.1.3 Randomisierung

Jeder Patient wurde nach Studieneinschluss randomisiert und pseudonymisiert. Hierzu wurde ein vom IFS Göttingen (Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien) vorgefertigter versiegelter Umschlag geöffnet. Dadurch wurden die Patienten dem Interventions- oder dem Kontrollarm zugeordnet und ihnen eine spezifische Studienreferenznummer zugeteilt. Die permutierte Block-Randomisierung mit Blöcken variabler Länge erfolgte zufällig zwischen beiden Gruppen im Verhältnis 1:1. Die Schichtung fand gesondert für jedes Studienzentrum statt.

2.2.1.4 Studienablauf

Bei allen Patienten (Interventions- und Kontrollarm) erfolgte die leitliniengerechte (Jauch et al. 2013) durchgeführte Routinediagnostik der Stroke Units, die u. a. ein mindestens 24 Stunden andauerndes EKG-Monitoring beinhaltet. Ausschließlich die Patienten des Interventionsarms bekamen zusätzlich zur klinischen Routinediagnostik ein prolongiertes, repetitives LZ-EKG, welches einen Zeitraum von insgesamt 30 Tagen umfasste, unterteilt in dreimal zehn Tage: zeitnah nach Studieneinschluss, nach drei Monaten und nach sechs Monaten. Nach drei Monaten, sechs Monaten und einem Jahr waren für die Patienten beider Studienarme klinische Studienvisiten vorgesehen.

2.2.2 Datenerhebung

2.2.2.1 Baseline-Daten

Im Rahmen der systematischen prospektiven Datenerfassung wurden Patientendaten in weiterem Umfang erhoben: Vorerkrankungen, Vormedikation, mRS, NIHSS, Vitalparameter, Ergebnisse der Gefäßdiagnostik der hirnversorgenden Arterien sowie der transthorakalen/transösophagealen Echokardiographie und Läsionsmuster der zerebralen Bildgebung.

2.2.2.1.1 Detektion und Definition von VHF

Die EKG-Aufzeichnungen erfolgten wie im Studienverlauf vorgesehen (siehe 2.2.1.4). Die LZ-EKG-Aufzeichnungen waren 2-kanalig, dafür wurde der Getemed Digitalrekorder Cardi-

oMem CM 3000 (Getemed Medizin- und Informationstechnik, Teltow, Deutschland) mit fünfpoligen Kabeln verwendet. Wenn bei Patienten des Interventionsarms die Durchführung des vorgesehenen LZ-EKGs nicht möglich war oder Patienten diese verweigerten, wurde eine optionale Aufzeichnungsmethode angeboten: Das Zenicor-EKG (Zenicor, Stockholm, Schweden) leitet Herzaktivitäten durch Daumensensoren ab. Die Aufzeichnungen sollten mindestens zweimal täglich für jeweils 30 Sekunden über einen Zeitraum von zehn Tagen erfolgen. Sämtliche EKG-Aufzeichnungen wurden von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal ausgewertet und jeweils ärztlich supervidiert. Sämtliche Episoden von möglichem Vorhofflimmern/-flattern wurden zusätzlich verblindet durch ein unabhängiges Fachkomitee verifiziert. Vorhofflimmern wurde basierend auf den Leitlinien der European Society of Cardiology (Camm et al. 2010) definiert durch das Fehlen von eindeutigen p-Wellen bei irregulären RR-Intervallen und variabler VHF-Frequenz bei >300 bpm bzw. atrialer Zykluslänge von <200 ms andauernd für mindestens 30 Sekunden.

2.2.2.1.2 Neurologischer Status

Die Daten zum neurologischen Status wurden wie in der Find-AF-Studie erfasst (siehe 2.1.2.1.3).

2.2.2.1.3 Labor

Die Labordiagnostik wurde wie in der Find-AF-Studie erfasst Studie (siehe 2.1.2.1.4).

2.2.2.1.4 Apparative Diagnostik

Die apparative Diagnostik wurde wie in der Find-AF-Studie erfasst (siehe 2.1.2.1.5).

2.2.2.1.5 Weitere Erhebung

Weitere Erhebungen wurden wie in der Find-AF-Studie erfasst (siehe 2.1.2.1.6).

2.2.2.2 Follow-Up-Visiten

Follow-Up-Visiten erfolgten nach drei, sechs und zwölf Monaten, die Patienten des Interventionsarms erhielten repetitives EKG-Monitoring (siehe Abbildung 1).

Bei allen Patienten wurde erfasst, ob in der Zwischenzeit ein Vorhofflimmern/Vorhofflattern dokumentiert wurde. Außerdem wurden weitere Endpunkte wie cerebrale Ischämien, systemische Embolien, Myokardinfarkte, schwere Blutungen, Revaskularisationen sowie die aktuelle Medikation erhoben. Neben der körperlichen Untersuchung (Größe, Gewicht, Blutdruck,

Herzfrequenz, Temperatur) wurden erneut mRS und NIHSS erhoben, sowie Lebensqualitäts-Fragebögen durchgeführt. In der Visite nach zwölf Monaten wurde zusätzlich ein 12-Kanal-EKG bei allen Patienten aufgezeichnet.

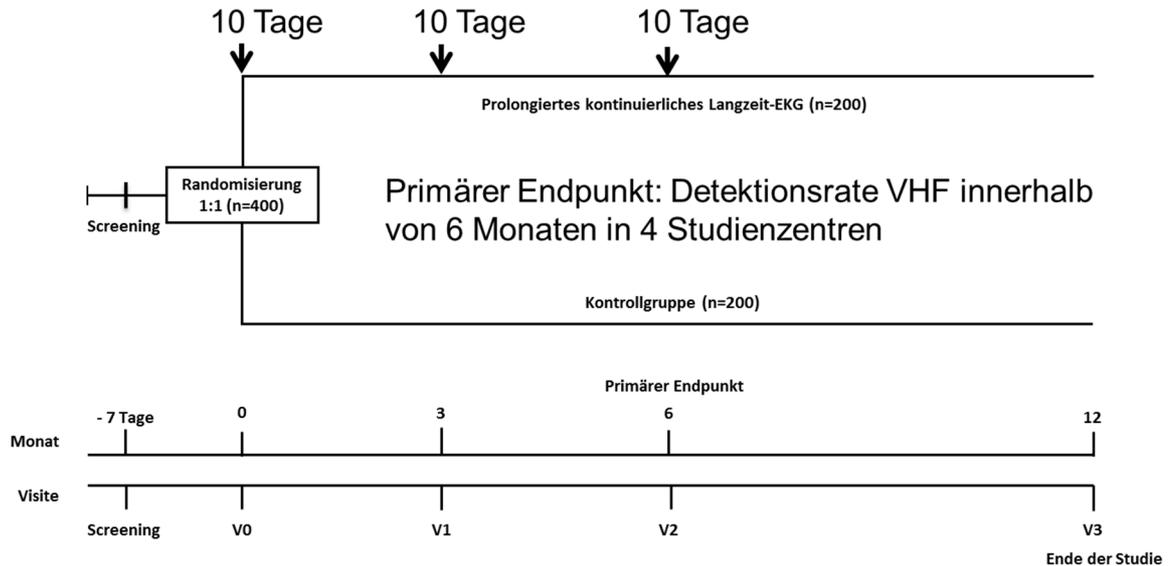


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der klinischen Visiten (modifiziert Weber-Krüger et al. 2014)

2.2.2.3 Screening Log

In das Screening Log wurden alle Patienten aufgenommen, die während des Studienzeitraums aufgrund eines ischämischen zerebralen Infarkts auf der Stroke Unit oder der Intensivstation behandelt wurden und mindestens 60 Jahre alt waren. Erfasst wurde jeweilig Alter, Geschlecht, Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie Zustimmung/Ablehnung zur Teilnahme an der Studie. Die genaue Anzahl der Patienten, die während des Studienzeitraums bezüglich einer zerebralen Ischämie behandelt worden waren, wurde beim Controlling der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen erfragt.

2.3 Find-AF_{RANDOMISED} vs. Find-AF: Vergleich der Göttinger Studienpatienten

Für den Vergleich der Göttinger Studienpatienten von Find-AF_{RANDOMISED} mit den Find-AF-Patienten wurden retrospektiv die Ein- und Ausschlusskriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie so weit wie möglich auf das Patientenkollektiv der Find-AF-Studie angewandt. Die Grundlage hierfür bildeten die Find-AF-Case Report Forms (CRF) sowie die Entlassungsbriefe aus der stationären Behandlung im Anschluss an das Indexereignis (siehe Tabelle 1). Es wurden Baseline-Charakteristika, Vorhofflimmerdetektionsraten, weitere Endpunkte sowie die adäquate

Sekundärprophylaxe verglichen. Durch die Screening logs beider Studien wurden die Krankenhauspatienten mit zerebraler Ischämie erfasst, die die jeweiligen Studienkriterien erfüllten und der Studienteilnahme zustimmten bzw. diese ablehnten. Sie bilden die Grundlage für die Berechnung der Rekrutierungsrate.

2.4 Find-AF_{RANDOMISED}-Studie: Göttinger Patienten vs. andere Studienzentren

Der Vergleich des Göttinger Patientenkollektivs mit den Studienpatienten der drei anderen Studienzentren (Universitätsmedizin Mainz, Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden) beinhaltet die Baseline-Charakteristika, Vorhofflimmerdetektionsraten, weitere Endpunkte sowie die adäquate Sekundärprophylaxe.

2.5 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen erfolgten durch IBM SPSS Statistics, Version 23 (Chicago, Illinois, USA). Die Normalverteilung metrischer Variablen wurde durch den „Kolmogorow-Smirnow-Test“ festgestellt, woraufhin die Vergleiche normalverteilter Variablen mit dem „T-Test“ (Angabe des Mittelwerts, \pm SD (Standardabweichung)) und die Vergleiche nicht-parametrischer Variablen mit dem „Mann-Whitney-U-Test“ (Angabe des Medians, IQR (Interquartilsabstand)) durchgeführt wurden. Nominale Variablen (Angabe in %) wurden mittels „ χ^2 -Test“ oder dem „Exakten Test nach Fisher“ verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Find-AF_{RANDOMISED} vs. Find-AF

3.1.1 Anwendung der Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien auf die Find-AF-Kohorte

Innerhalb von zwölf Monaten wurden 281 Patienten in die Find-AF-Studie eingeschlossen, von denen einer die Einwilligung zurückzog (Stahrenberg et al. 2010). Von diesen 280 Patienten erfüllen 90 (32,1%) retrospektiv die Kriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie (siehe Abbildung 2). Folgende Gründe führten zum Ausschluss aus diesem Vergleich:

Bei 49 Patienten (17,5%) war die Enddiagnose des Indexereignisses kein akuter ischämischer Schlaganfall (bei 43 (15,4%) lag eine TIA vor, bei sechs (2,1%) wurde eine nicht-ischämische Genese der aufgetretenen Symptomatik festgestellt). 60 Patienten (21,4%) waren jünger als 60 Jahre. Bei 56 (20,0%) war ein Vorhofflimmern bereits vorbekannt oder wurde bei der Krankenhausaufnahme neu diagnostiziert. Bei drei Patienten (1,1%) bestand bereits eine Indikation bzw. die Einnahme einer oralen Antikoagulation, ein Patient (0,4%) hatte eine Kontraindikation gegen ebendiese. Ein weiterer Patient (0,4%) wies eine intrazerebrale Blutung in der Vorgeschichte auf. Bei 18 Patienten (6,4%) konnte eine signifikante Gefäßstenose oder -Dissektion nachgewiesen werden. Bei jeweils einem (0,4%) war bereits ein Schrittmacher/ICD implantiert bzw. lag eindeutig eine Lebenserwartung unter einem Jahr vor.

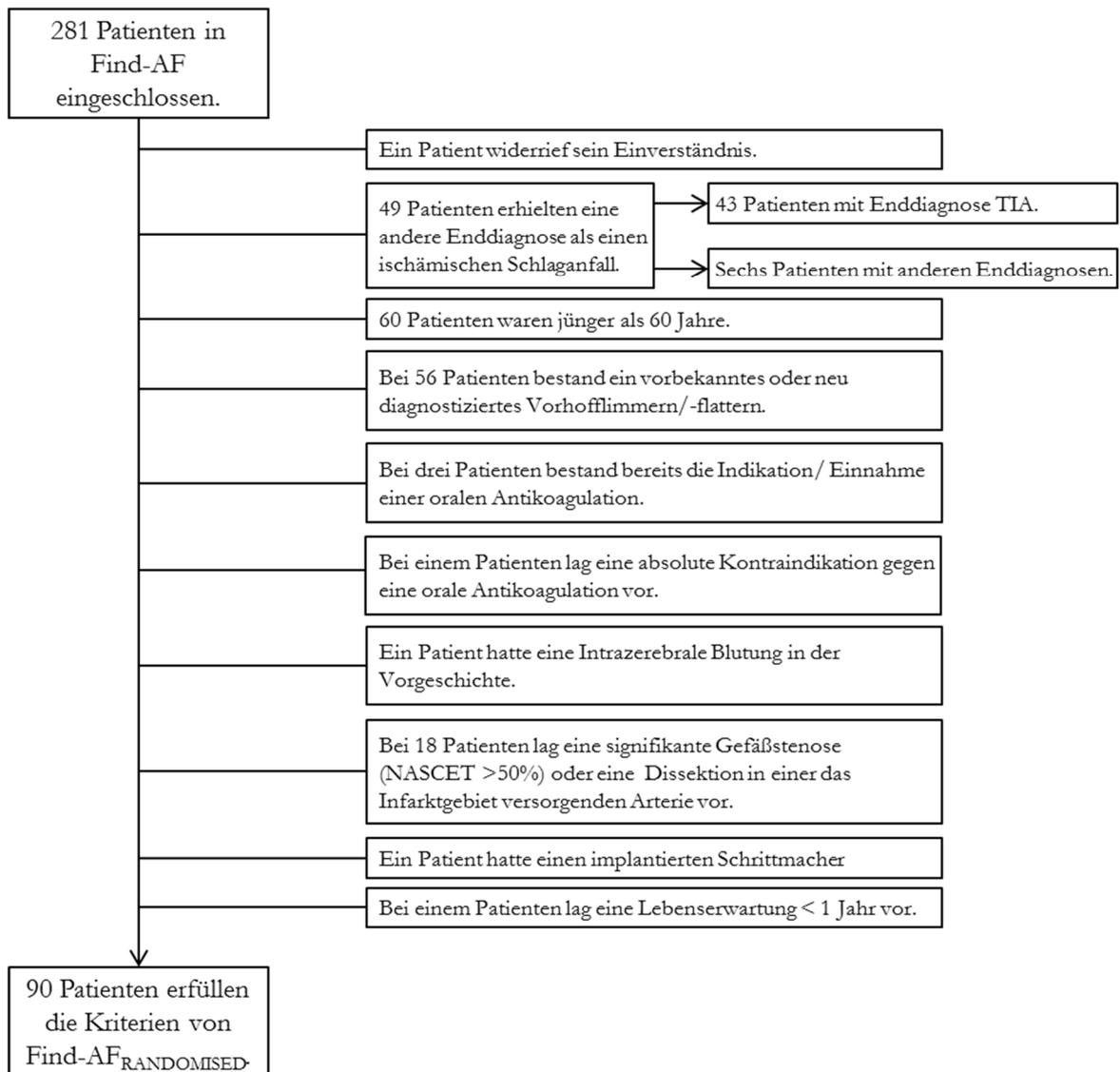


Abbildung 2: Anwendung der Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien auf Find-AF: Von 281 in Find-AF eingeschlossenen Studienpatienten erfüllen 90 die Kriterien.

3.1.2 Screening und Rekrutierung

3.1.2.1 Patienten: Erfüllung der Studienkriterien, Einwilligung zur Studie, Charakteristika

Von allen 794 aufgrund einer zerebralen Ischämie stationär in der Universitätsmedizin Göttingen behandelten Patienten (Quelle: Controlling der Klinik für Neurologie, UMG; siehe Abbildung 3) erfüllten 591 Patienten (74,4%) die Kriterien der Find-AF-Studie, was signifikant mehr waren als bei der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie (591(74,4%) vs. 211(15,3%), $p < 0,001$).

Die Find-AF-Studie wurde über einen Zeitraum von zwölf Monaten durchgeführt und es gaben insgesamt 281 von 591 Patienten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme. Dies entspricht 47,5% aller Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten (Wohlfahrt et al. 2014). Da ein Patient sein Einverständnis widerrief, verbleiben 280 Patienten, was 47,4%

aller passenden und 35,3% aller wegen zerebraler Ischämie behandelten Patienten entspricht (Quelle: Controlling der Klinik für Neurologie, UMG).

Während des 16-monatigen Studienzeitraums der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie wurden 1381 Patienten mit zerebraler Ischämie stationär in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt. 211 Patienten (15,3%) erfüllten sämtliche Kriterien dieser Studie, wovon 72,5% (153 Patienten) ihre Einwilligung zur Studienteilnahme gaben. Das entspricht 11,1% aller Patienten, die in diesem Zeitraum mit zerebraler Ischämie stationär aufgenommen wurden.

Somit war die Einwilligungsrate aller geeigneten Patienten bei der randomisiert-kontrollierten Find-AF_{RANDOMISED}-Studie signifikant höher als bei der Observationsstudie Find-AF (72,5% vs. 47,4%, $p < 0.001$).

Von den 280 Find-AF-Studienpatienten erfüllten 90 Patienten retrospektiv die Kriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie (siehe 3.1.1), was einem Anteil von 11,3% an der Gesamtheit aller im Studienzeitraum wegen zerebraler Ischämie behandelten Patienten entspricht. Dieser Anteil gleicht dem der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie (11,3% vs. 11,1%, $p = 0,885$, siehe Abbildung 3-Abbildung 4).

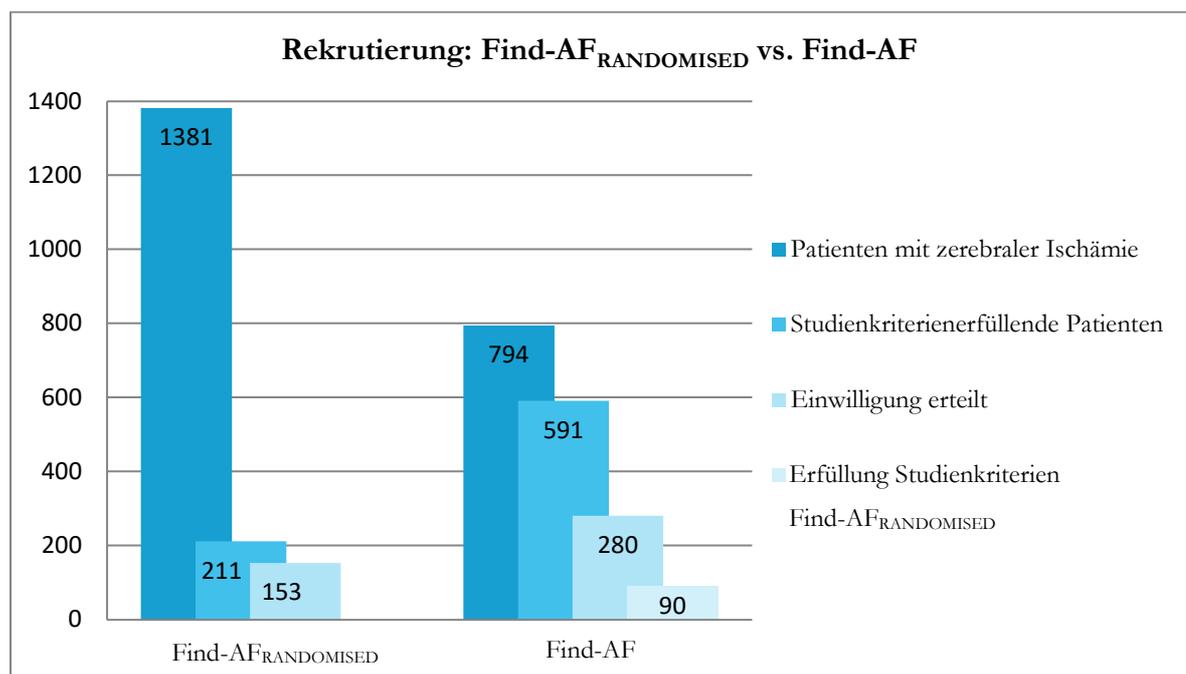


Abbildung 3: Rekrutierung Find-AF_{RANDOMISED} vs. Find-AF: Anteil der die Studienkriterien erfüllenden Patienten (mittelblau) an der gesamten Anzahl der Patienten mit zerebraler Ischämie (dunkelblau) sowie Anteil derer, die ihre Einwilligung zur Studienteilnahme gaben (hellblau). Im Find-AF-Diagramm werden außerdem Studienpatienten aufgezeigt, die retrospektiv die Kriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie erfüllen.

Einwilligung zur Studie bei erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien

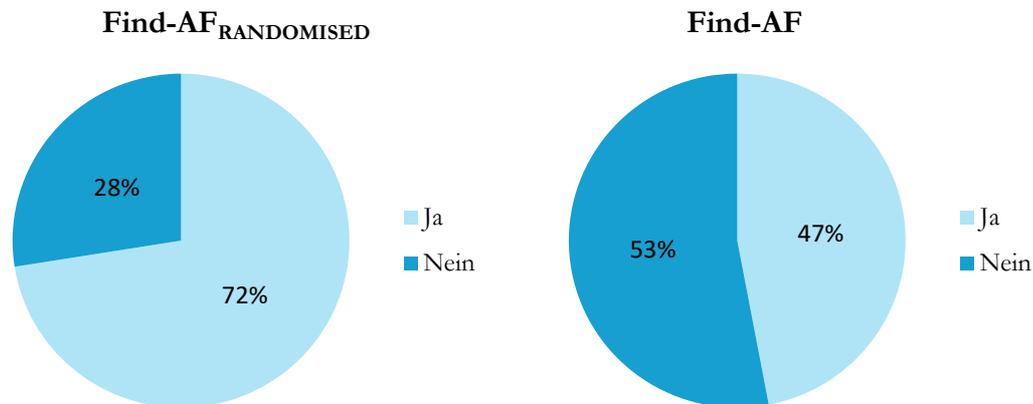


Abbildung 4: Einwilligungsrate: Anteil der passenden Patienten, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der jeweiligen Studie erteilten (hellblau) bzw. der Anteil derer, die dieses verweigerten (mittelblau).

Im Göttinger Studienzentrum der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie erfüllten 211 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien. Die Patienten, die die Studienteilnahme ablehnten, waren im Median sechs Jahre älter als die, die ihre Zustimmung gaben (73(68;79) vs. 79(74;83), $p < 0,001$, siehe Tabelle 3). Keinen deutlichen Unterschied zeigte das Geschlechterverhältnis ablehnender und zustimmender Patienten (Geschlecht weiblich: 50% vs. 46%, $p = 0,58$).

Tabelle 3: Ablehnung und Teilnahme zur Find-AF_{RANDOMISED}-Studie

| | Ablehnung (n=58) | Zustimmung (n=153) | p-Wert |
|---------------------|------------------|--------------------|------------------|
| Geschlecht weiblich | 29 (50%) | 70 (45,8%) | 0,581 |
| Alter (Jahre) | 73,0 (68,0;79,0) | 79,0 (74,0;83,3) | <0,001 |

Unterschied der ablehnenden bzw. zustimmenden passenden Patienten zur Find-AF_{RANDOMISED}-Studie. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt.

3.1.2.2 Rekrutierungsraten

In die Find-AF_{RANDOMISED}-Studie wurden 153 Patienten mit einer durchschnittlichen monatlichen Rekrutierungsrate von 9,6 Patienten pro Monat eingeschlossen (153 Patienten in 16 Monaten) (siehe Abbildung 5). Innerhalb des zwölfmonatigen Studienzeitraums der Find-AF-Studie wurden insgesamt 280 Patienten eingeschlossen, somit liegt die monatliche Rekrutierungsrate deutlich höher als bei der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie bei 23,3 Patienten (23,3 ($\pm 9,9$) vs. 9,6 ($\pm 3,5$), $p < 0,001$). Retrospektiv erfüllen 90 von 280 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie (Abbildung 2), unter Berücksichtigung dieser 90 Pati-

enten ist die monatliche Rekrutierungsrate hier mit 7,5 Patienten pro Monat ähnlich wie bei der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie ($7,5(\pm 3,3)$ vs. $9,6(\pm 3,5)$, $p=0,1$).

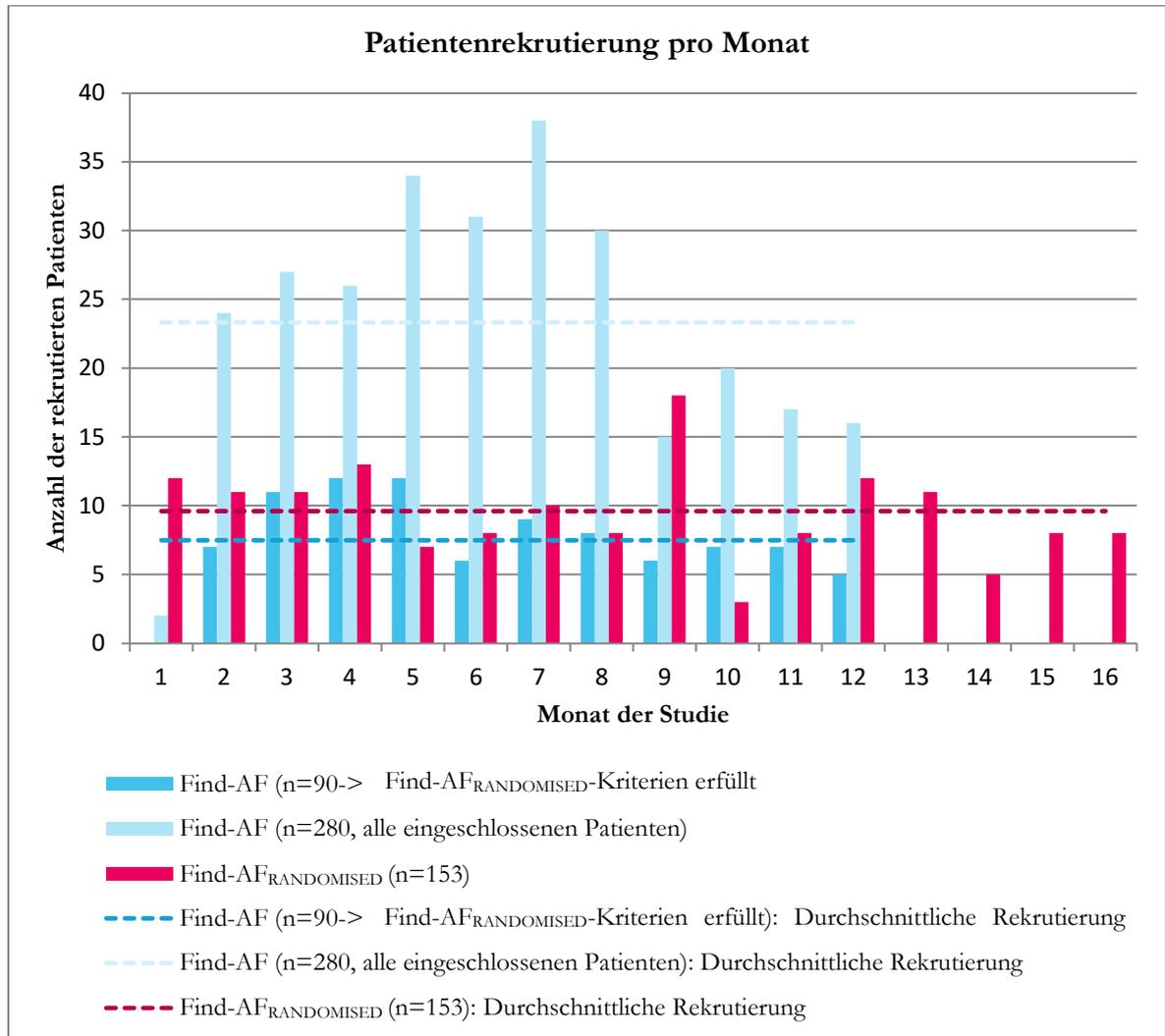


Abbildung 5: Patientenrekrutierung pro Monat: Find-AF (n=90) (dunkelblau) mit passenden Kriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie, gesamtes Patientenkollektiv von Find-AF (n=280) (hellblau), Göttinger Studienpatienten Find-AF_{RANDOMISED} (n=153) (rot). Horizontale Linien zeigen die durchschnittliche Rekrutierungsrate an.

3.1.3 Vergleich der Basischarakteristika

Die Baseline-Charakteristika der Find-AF-Patienten mit passenden Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien (n=90) und den in der Universitätsmedizin Göttingen eingeschlossenen Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten (n=153) sind in den Tabelle 4-Tabelle 8 aufgeführt.

Neurologisch zeigten die Patienten der Observationsstudie (Find-AF) schwerere Defizite als die Patienten der randomisiert-kontrollierten Studie (Find-AF_{RANDOMISED}): im mRS ($3(2;4)$ vs. $2(1;4)$, $p=0,002$) sowie im NIHSS ($4(2;7)$ vs. $3(1;6)$, $p=0,037$, siehe Tabelle 4). In der zerebralen Bildgebung konnte dahingegen in der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie mit 66% eine deutlich

größere Zahl frischer Ischämien nachgewiesen werden als bei den Find-AF-Patienten (35(38,9%) vs. 101(66,0%), $p < 0,001$).

Tabelle 4: Baselinecharakteristika: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| Baseline | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|--|-------------------|-------------------------------|------------------|
| Alter (Jahre) | 74,5 (\pm 8,1) | 73,6 (\pm 7,7) | 0,356 |
| Geschlecht weiblich | 43 (47,8%) | 70 (45,8%) | 0,760 |
| BMI (kg/m ²) | 27,0 (25,3; 28,7) | 26,7 (24,7; 30,0) | 0,951 |
| Systolischer Blutdruck (Aufnahme, mmHg) | 147 (132; 164) | 154 (137; 170) | 0,056 |
| Diastolischer Blutdruck (Aufnahme, mmHg) | 79 (70; 89) | 77 (69; 87) | 0,170 |
| NIHSS | 4 (2;7) | 3 (1;6) | 0,037 |
| MRS | 3 (2;4) | 2 (1;4) | 0,002 |
| Bildgebung: Frische zerebrale Ischämie | 35 (38,9%) | 101 (66,0%) | <0,001 |
| CMRT durchgeführt | 31 (34,4%) | 54 (35,3%) | 0,893 |
| Ischämienachweis im cMRT | 9 (29,0%) | 49 (90,7%) | <0,001 |

Klinische und neurologische Parameter in der Baseline der Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, im Vergleich zu den Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD, Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt.

Tabelle 5: Baseline-EKG: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| Baseline: EKG | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|---------------------------|-----------|-------------------------------|--------|
| 12-Kanal-EKG durchgeführt | 88 (100%) | 152 (98,7 %) | 0,443 |

Charakteristika des Baseline-EKGs der Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, im Vergleich zu den Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

Bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen und Risikofaktoren (siehe Tabelle 6-Tabelle 7) konnten außer einem deutlich höheren Anteil an Patienten mit positiver Nikotinanamnese bei Find-AF_{RANDOMISED} (29(32,2%) vs. 82(53,6%), $p=0,001$) keine Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 6: Vorerkrankungen: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| Baseline: Vorerkrankungen/Nikotinabusus | Find-AF | Find-AF_{RANDOMISED} | p-Wert |
|--|----------------|-------------------------------------|---------------|
| Z.n. zerebraler Ischämie | 22 (24,4%) | 39 (25,7%) | 0,834 |
| Z.n. Schlaganfall | 16 (17,8%) | 30 (19,7%) | 0,707 |
| Z.n. TIA | 9 (10,0%) | 11 (7,2%) | 0,451 |
| Herzinsuffizienz | 6 (6,7%) | 9 (5,9%) | 0,806 |
| Arterielle Hypertonie | 72 (80,0%) | 132 (86,8%) | 0,157 |
| Diabetes mellitus | 28 (31,1%) | 40 (26,1%) | 0,105 |
| Hyperlipidämie | 28 (31,1%) | 56 (37,1%) | 0,346 |
| Mitralstenose | 0 (0%) | 2 (1,3%) | 0,530 |
| Künstliche Herzklappe | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Biologische Herzklappe | 1 (1,1%) | 1 (0,7%) | 1 |
| PFO | 2 (2,0%) | 5 (3,3%) | 1 |
| Vorhofseptumaneurysma | 1 (1,1%) | 1 (0,7%) | 1 |
| KHK | 16 (17,8%) | 16 (10,5%) | 0,103 |
| PAVK | 1 (1,0%) | 7 (4,6%) | 0,264 |
| Dilatative Kardiomyopathie | 0 (0%) | 1 (0,7%) | 1 |
| Vorhofmyxom/ Intrakardiale Neoplasie | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Infektiöse Endokarditis | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Mitralklappenprolaps | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Z.n. schwerer Blutung | 1 (1,1%) | 3 (2,0%) | 1 |
| Z.n. thrombembolischem Ereignis | 2 (2,2%) | 8 (5,2%) | 0,331 |
| Z.n. Myokardinfarkt insgesamt | 9 (10,0%) | 14 (9,2%) | 0,827 |
| Z.n. Myokardinfarkt ≤4Wochen | 1 (1,0%) | 2 (1,3%) | 1 |
| Z.n. Myokardinfarkt >4Wochen | 8 (8,9%) | 12 (7,8%) | 0,775 |
| Aktiver Raucher | 17 (18,9%) | 33 (21,6%) | 0,618 |
| Rauchen (aktiver oder ehemaliger Raucher) | 29 (32,2%) | 82 (53,6%) | 0,001 |
| Packyears | 30 (18; 50) | 25 (8; 45) | 0,171 |
| Wenn früher geraucht, bis vor wie vielen Jahren | 21,58 (15,53) | 27,45 (14,95) | 0,234 |

Vorerkrankungen und Nikotinabusus der Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, im Vergleich zu den Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt

Patienten der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie zeigten laborchemisch (siehe Tabelle 7) ein niedrigeres HDL (High Density Lipoprotein) (49,5mg/dl(43,0; 57,8) vs. 46,0mg/dl(38,0;53,0), p=0,004).

Tabelle 7: Baseline-Laborwerte: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| Baseline: Labor | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|---------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------|
| INR | 1,0 (1,0; 1,0) | 1,0 (1,0; 1,1) | 0,058 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,9 (0,7; 1,1) | 0,9 (0,8; 1,1) | 0,448 |
| CRP (mg/l) | 2,6 (2,0; 7,0) | 2,7 (1,3; 7,8) | 0,113 |
| Gesamtcholesterol (mg/dl) | 194 (168; 221) | 199 (164; 226) | 0,873 |
| LDL (mg/dl) | 125 (109; 150,0) | 127 (98; 151) | 0,587 |
| HDL (mg/dl) | 49,5 (43,0; 57,8) | 46,0 (38,0; 53,0) | 0,004 |
| Triglyzeride (mg/dl) | 111 (81; 163) | 110 (86; 140) | 0,887 |
| HbA _{1c} (%) | 6,0 (5,7; 6,7) | 5,9 (5,6; 6,6) | 0,237 |

Laborwerte der Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, im Vergleich zu den Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten. Die Daten sind als Mediane (IQR) dargestellt.

Tabelle 8: Therapien während des stationären Aufenthalts: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| Baseline: Bei Entlassung | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|--|------------|-------------------------------|--------|
| Lyse durchgeführt | 10 (11,1%) | 28 (18,3%) | 0,136 |
| Pneumonie während stationärer Behandlung | 4 (4,4%) | 10 (6,5%) | 0,499 |
| Antibiotikatherapie während stationärer Behandlung | 12 (13,3%) | 24 (15,7%) | 0,618 |

Durchgeführte Therapien während des stationären Aufenthalts nach Indexereignis: Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, im Vergleich zu den Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

3.1.4 Vergleich nach drei Monaten

Von den 90 Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, nahmen 89 von 90 am der Drei-Monats-Visite teil (98,9%), bei Find-AF_{RANDOMISED} lag die Teilnahme bei 93,5% (143 von 153). Auch hier zeigten die Find-AF-Patienten schwerere neurologische Beeinträchtigungen als die Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten mit einem Median von 2 im mRS (2(1;3) vs. 1(0;2), p=0,028, siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: 3-Monats-Visite: Klinischer Status: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| Drei-Monats-Visite | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|--------------------|---------------|-------------------------------|--------------|
| Teilnahme | 98,9% (89/90) | 93,5% (143/153) | 0,058 |
| MRS | 2 (1;3) | 1 (0;2) | 0,028 |

Klinischer Status in der Drei-Monats-Visite der Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, im Vergleich zu den Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt.

3.1.5 Vergleich nach einem Jahr

96,7% (87 von 90) der Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, nahmen an der klinischen Visite nach einem Jahr teil, bei Find-AF_{RANDOMISED} waren es 91,5% (140 von 153). Sie erlangten im NIHSS im Median 2 Punkte, bei Find-AF_{RANDOMISED} lediglich 1 Punkt (2(1;4) vs. 1 (0;2), $p < 0,001$), was auf eine andauernde schwerere Stärke der neurologischen Defizite der Find-AF-Patienten hinweist. Im mRS ist hier jedoch lediglich eine Tendenz in diese Richtung zu erkennen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: 1-Jahres-FU: Klinischer Status: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| 1-J-FU | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|--------------------------------|---------------|-------------------------------|------------------|
| Teilnahme | 96,7% (87/90) | 91,5% (140/153) | 0,117 |
| BMI (kg/m ²) | 27,0 (±3,3) | 27,6 (±4,3) | 0,274 |
| Systolischer Blutdruck (mmHg) | 141 (±18) | 143 (±20) | 0,488 |
| Diastolischer Blutdruck (mmHg) | 80 (74;88) | 80 (75;88) | 0,546 |
| NIHSS | 2 (1;4) | 1 (0;2) | <0,001 |
| MRS | 2 (1;3) | 1 (0;2) | 0,12 |

Klinische Parameter im 1-Jahres-Follow-Up der Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, im Vergleich zu den Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten. Die Daten sind als Mittelwerte ± SD, Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt.

In Hinblick auf die Endpunkte traten bei den Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten weder signifikant mehr Re-Schlaganfälle (10(21,7%) vs. 9(10,1%), $p=0,066$) noch Re-TIAs (3(6,5%) vs. 3(3,4%), $p=0,409$, siehe Tabelle 11) auf.

Tabelle 11: 1-Jahres-FU: Endpunkte: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| 1-J-FU:Endpunkte | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|--|------------|-------------------------------|--------------|
| Zerebrale Ischämie (Schlaganfall und/oder TIA) | 11 (12,4%) | 12 (26,1%) | 0,044 |
| Ischämischer Schlaganfall | 9 (10,1%) | 10 (21,7%) | 0,066 |
| TIA | 3 (3,4%) | 3 (6,5%) | 0,409 |
| Hämorrhagischer Schlaganfall | 2 (2,2%) | 0 (0%) | 0,547 |
| Blutung jeglicher Art | 3 (3,4%) | 2 (4,3%) | 1 |
| AC(V)B | 1 (1,1%) | 1 (2,2%) | 1 |
| PCI | 1 (1,1%) | 0 (0%) | 1 |
| Periphere Revaskularisation | 1 (1,1%) | 1 (2,2%) | 1 |
| Cerebrovaskuläre Revaskularisation | 1 (1,1%) | 0 (0%) | 1 |

Endpunkte im 1-Jahres-Follow-Up der Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, im Vergleich zu den Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

3.1.6 Vergleich der Vorhofflimmerdetektionsrate

Tabelle 12: Durchführung und Dauer des LZ-EKGs: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| LZ-EKG-Aufzeichnungen | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|--------|
| Baseline-LZ-EKG durchgeführt | 90 (100%) | 77 (100%) | |
| Baseline-LZ-EKG: Dauer in Stunden | 163 (109;168) | 229 (204;236) | <0,001 |
| Baseline-LZ-EKG: Anteil in % | 96% (63;100) | 95,4% (85,0;98,3) | 0,685 |

Durchführung und Dauer des studieninduzierten LZ-EKGs bei den Patienten von Find-AF, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, und von Find-AF_{RANDOMISED}. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt

In der Find-AF-Studie bekamen alle 90 Patienten, die den Kriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie entsprachen, ein LZ-EKG bei der Baseline-Visite. Bei den Studienpatienten von Find-AF_{RANDOMISED} waren es alle 77 Patienten der Interventionsgruppe. Die Dauer des vorgesehenen LZ-EKGs unterscheidet sich in beiden Studien (sieben vs. zehn Tage). Die tatsächliche Dauer der Aufzeichnungen beträgt bei den Find-AF-Studienpatienten im Median 163 Stunden und bei den Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten aus der Interventionsgruppe im Median 229 Stunden, was einem prozentualen Anteil an der vorgesehenen Aufzeichnungsdauer von 96% bzw. 95% ($p=0,685$) entspricht (siehe Tabelle 12).

Die Vorhofflimmerdetektionsrate im Baseline-LZ-EKG war bei der Find-AF-Studie mit 15,6% zwar höher, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant (14(15,6%) vs. 6(7,8%), $p=0,123$, siehe Tabelle 13). Die Dauer zwischen der Ankunft in der Notaufnahme und dem Beginn des Baseline-LZ-EKGs unterscheidet sich stark: Während bei Find-AF im Median nach 5,7 Stunden begonnen wurde, war der Zeitraum bei Find-AF_{RANDOMISED} mit 72,2 Stunden zwölfmal so lange (5,7(3,5;8,4) vs. 72,2(46,4;98,1), $p<0,001$, siehe Tabelle 13). In die Find-AF-Studie wurden nach Ankunft in der Notaufnahme schnellst möglich die Patienten eingeschlossen, während das Studiendesign der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie verschiedene diagnostische Untersuchungen vor Studieneinschluss vorsah, die nicht auf der Notaufnahme erfolgen, wie beispielsweise eine Doppler-/Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien.

In die folgenden Analysen zur VHF-Detektionsrate wurde zusätzlich die Göttinger Kontrollgruppe von Find-AF_{RANDOMISED} mit eingeschlossen. Zu allen drei untersuchten Zeitpunkten (während des Krankenhausaufenthalts nach Indexereignis, nach drei Monaten bzw. nach einem Jahr) zeigten sich signifikante Unterschiede: Bei Find-AF zeigte sich mit 15,6%, 21,3% bzw. 24,7% die höchste VHF-Detektionsrate, in der LZ-EKG-Gruppe von Find-AF_{RANDOMISED} war die Detektionsrate mit 7,8%, 10,8% bzw. 10,4% nur etwa halb so groß. In der Kontrollgruppe lag sie mit 1,3%, 5,6% bzw. 5,3% ungefähr bei der Hälfte der Detektionsrate der Find-AF_{RANDOMISED}-Interventionsgruppe (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: VHF-Detektionsraten: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| VHF-Detektion | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} LZ-EKG-Gruppe | Find-AF _{RANDOMISED} Kontroll-Gruppe | p-Wert |
|---|---------------|--|--|------------------|
| Baseline-LZ-EKG | 14 (15,6%) | 6 (7,8%) | | 0,123 |
| Dauer (in Stunden): Ankunft Notaufnahme bis Beginn des LZ-EKGs | 5,7 (3,5;8,4) | 72,2 (46,4;98,1) | | <0,001 |
| Während Krankenhausaufent- halt aufgrund Indexereignis (inkl. LZ-EKG, Telemetrie, etc.) | 14 (15,6%) | 6 (7,8%) | 1 (1,3%) | 0,005 |
| Nach drei Monaten (inkl. LZ- EKG bei Find-AF _{RANDOMISED}) | 19 (21,3%) | 8 (10,8%) | 4 (5,6%) | 0,01 |
| Nach einem Jahr (inkl. 12-K- EKG) | 22 (24,7%) | 8 (10,4%) | 4 (5,3%) | 0,001 |

Vorhofflimmerdetektionsraten von Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, und von Find-AF_{RANDOMISED}-Studienpatienten im Baseline-LZ-EKG: während stationärer Krankenhausbehandlung nach Indexereignis, nach drei Monaten und nach einem Jahr. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt.

3.1.7 Vitalstatus

Tabelle 14: Vitalstatus: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|--|----------|-------------------------------|--------------|
| Bei Krankenhausentlassung nach Indexereignis (Baseline) | | | |
| Vitalstatus verstorben | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Nach drei Monaten | | | |
| Vitalstatus verstorben | 2 (2,2%) | 0 (0%) | 0,139 |
| Nach einem Jahr | | | |
| Vitalstatus verstorben | 7 (7,9%) | 2 (1,4%) | 0,029 |

Vitalstatus nach Krankenhausentlassung nach Indexereignis, nach drei Monaten und nach einem Jahr bei den Studienpatienten von Find-AF_{RANDOMISED} und Find-AF, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

Nach einem Jahr waren mit 7,9% signifikant mehr Find-AF-Patienten verstorben als in der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie (1,4%, p=0,029, siehe Tabelle 14).

3.1.8 Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie

3.1.8.1 Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

Bei der Baseline-Visite gaben signifikant mehr Find-AF-Patienten eine Thrombozytenaggregationshemmung in der Vormedikation an als in der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie (54(60%) vs.

68(44,4%), $p=0,019$, siehe Tabelle 15). Nach drei Monaten und nach einem Jahr bestand zwar kein Unterschied hinsichtlich aller Thrombozytenaggregationshemmer, jedoch zeigte sich eine häufigere Einnahme von ASS in der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie (108(85,7%) vs. 55(62,3%), $p<0,001$ sowie 98(79,7%) vs. 48(58,5%), $p=0,001$), während die Find-AF-Patienten häufiger andere Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen (z. B. Dipyridamol) (12(13,8%) vs. 1(0,8%), $p<0,001$ sowie 9(11,0%) vs. 0(0%), $p<0,001$).

Tabelle 15: Thrombozytenaggregationshemmer: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|--|------------|-------------------------------|------------------|
| Baseline: Vormedikation | | | |
| Jegliche Thrombozytenaggregationshemmung | 54 (60,0%) | 68 (44,4%) | 0,019 |
| ASS | 49 (54,5%) | 66 (43,1%) | 0,088 |
| Clopidogrel | 5 (5,6%) | 7 (4,6%) | 0,765 |
| Andere Thrombozytenaggregationshemmer | 1 (1,0%) | 1 (0,7%) | 1 |
| Nach drei Monaten | | | |
| Jegliche Thrombozytenaggregationshemmung | 73 (83,9%) | 111 (88,1%) | 0,381 |
| ASS | 55 (63,2%) | 108 (85,7%) | <0,001 |
| Clopidogrel | 9 (10,3%) | 5 (4,0%) | 0,067 |
| Andere Thrombozytenaggregationshemmer | 12 (13,8%) | 1 (0,8%) | <0,001 |
| Nach einem Jahr | | | |
| Jegliche Thrombozytenaggregationshemmung | 63 (76,8%) | 106 (86,2%) | 0,085 |
| ASS | 48 (58,5%) | 98 (79,7%) | 0,001 |
| Clopidogrel | 8 (9,8%) | 10 (8,2%) | 0,7 |
| Andere Thrombozytenaggregationshemmer | 9 (11,0%) | 0 (0%) | <0,001 |

Thrombozytenaggregationshemmer bei den Studienpatienten von Find-AF, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, und von Find-AF_{RANDOMISED} bei Krankenhausentlassung nach Indexereignis, nach drei Monaten und nach einem Jahr. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

Tabelle 16: Antikoagulation: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| | Find-AF: Anzahl AK | Find-AF_{RANDOMISED}: Anzahl AK | p-Wert |
|--------------------------|-------------------------------|--|---------------|
| Nach drei Monaten | | | |
| Jegliche Antikoagulation | 13 (14,9%) | 13 (10,2%) | 0,301 |
| Vit.-K-Antagonist | 11 (12,6%) | 10 (7,9%) | 0,249 |
| Andere Antikoagulanzen | 2 (2,3%) | 3 (2,4%) | 1 |
| Nach einem Jahr | | | |
| Jegliche Antikoagulation | 12 (14,6%) | 18 (13,4%) | 0,804 |
| Vit.-K-Antagonisten | 11 (13,4%) | 12 (9,0%) | 0,302 |
| Andere Antikoagulanzen | 1 (1,2%) | 6 (4,5%) | 0,257 |

Antikoagulation bei den Studienpatienten von Find-AF, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, bzw. von Find-AF_{RANDOMISED} nach drei Monaten und nach einem Jahr. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

Es zeigten sich nach drei Monaten und nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Anteil der antikoagulierten Patienten zwischen Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED} im Vergleich zu den VHF-Detektionsraten (siehe Tabelle 16-Tabelle 17). Nach einem Jahr lag in der Find-AF-Studie die Anzahl von antikoagulierten Patienten im Verhältnis zur Anzahl der VHF-Detektionen bei 54,5%. Im Vergleich dazu wurden in der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie 50% mehr Patienten antikoaguliert als VHF-Detektionen stattfanden. Gründe hierfür liegen in diagnostiziertem PFO oder Vorhofseptumaneurysma, linksseitigem Ventrikeltrombus, tiefer Venenthrombose sowie einem thrombosierten Aortenplaque oder einer kürzlich zuvor rekonstruierten Mitralklappe (Weber-Krüger et al. 2014).

Tabelle 17: Antikoagulation nach detektiertem VHF: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| | Find-AF N=90 | | | Find-AF_{RANDOMISED} N=153 | | |
|--------------------------|-------------------------|-----------|---------------------------------------|---|-----------|---------------------------------------|
| | VHF | AK | Prozentualer Anteil AK/VHF | VHF | AK | Prozentualer Anteil AK/VHF |
| Nach drei Monaten | | | | | | |
| Jegliche Antikoagulation | 19 | 13 | 68,4% | 12 | 13 | 108,3% |
| Nach einem Jahr | | | | | | |
| Jegliche Antikoagulation | 22 | 12 | 54,5% | 12 | 18 | 150,0% |

Patienten von Find-AF, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, und von Find-AF_{RANDOMISED} mit detektiertem VHF und Einnahme von jeglicher Antikoagulation nach drei Monaten und nach einem Jahr. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

3.1.8.2 Medikamentöse lipidsenkende Therapie

Nach drei Monaten und einem Jahr nahmen deutlich mehr Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten Statine bzw. jegliche lipidsenkende Medikamente ein als die Patienten der Find-AF-Studie (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Lipidsenkende medikamentöse Therapie: Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}

| | Find-AF | Find-AF _{RANDOMISED} | p-Wert |
|--------------------------|------------|-------------------------------|--------|
| Nach drei Monaten | | | |
| Jegliche Lipidsenker | 58(66,7%) | 111(88,1%) | <0,001 |
| Statine | 58 (66,7%) | 110 (87,3%) | <0,001 |
| Andere Lipidsenker | 0 (0%) | 3 (2,4%) | 0,271 |
| Nach einem Jahr | | | |
| Jegliche Lipidsenker | 53(64,6%) | 99 (81,1%) | 0,008 |
| Statine | 53 (64,6%) | 99 (81,1%) | 0,008 |
| Andere Lipidsenker | 2 (2,4%) | 3 (2,5%) | 1 |

Einnahme von lipidsenkender medikamentöser Therapie der Find-AF-Patienten, die den Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien entsprachen, bzw. der Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten in der Vormedikation, nach drei Monaten und nach einem Jahr. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

3.2 Find-AF_{RANDOMISED}-Studie: Göttinger Patienten vs. Patienten der drei anderen Studienzentren

3.2.1 Screening und Rekrutierung

Die Anzahl der in den beiden größten Studienzentren Göttingen und Mainz gescreenten Patienten, der passenden Patienten sowie der Anteil der zustimmenden bzw. ablehnenden Patienten wurde bereits veröffentlicht (Wachter et al. 2017). Da kein Screening log von den Studienzentren Sanderbusch und Wiesbaden vorlag, erfolgt hier lediglich der Vergleich dieser beiden Studienzentren. Berücksichtigt man die drei fälschlicherweise eingeschlossenen und randomisierten Patienten nicht, so wurden in Göttingen und Mainz insgesamt 1601 Patienten erfasst, die mindestens 60 Jahre alt waren und bei denen ein ischämischer Schlaganfall vorlag (siehe Abbildung 6). Insgesamt wurden in Göttingen (903 Patienten) mehr Patienten gescreent als in Mainz (698 Patienten). Während in Göttingen 57,5% der gescreenten Patienten die Studienkriterien erfüllten, waren es in Mainz 42,5%. Die Einwilligungsquote war in Göttingen (72,5%) signifikant höher als in Mainz (60,1%, $p=0,019$).

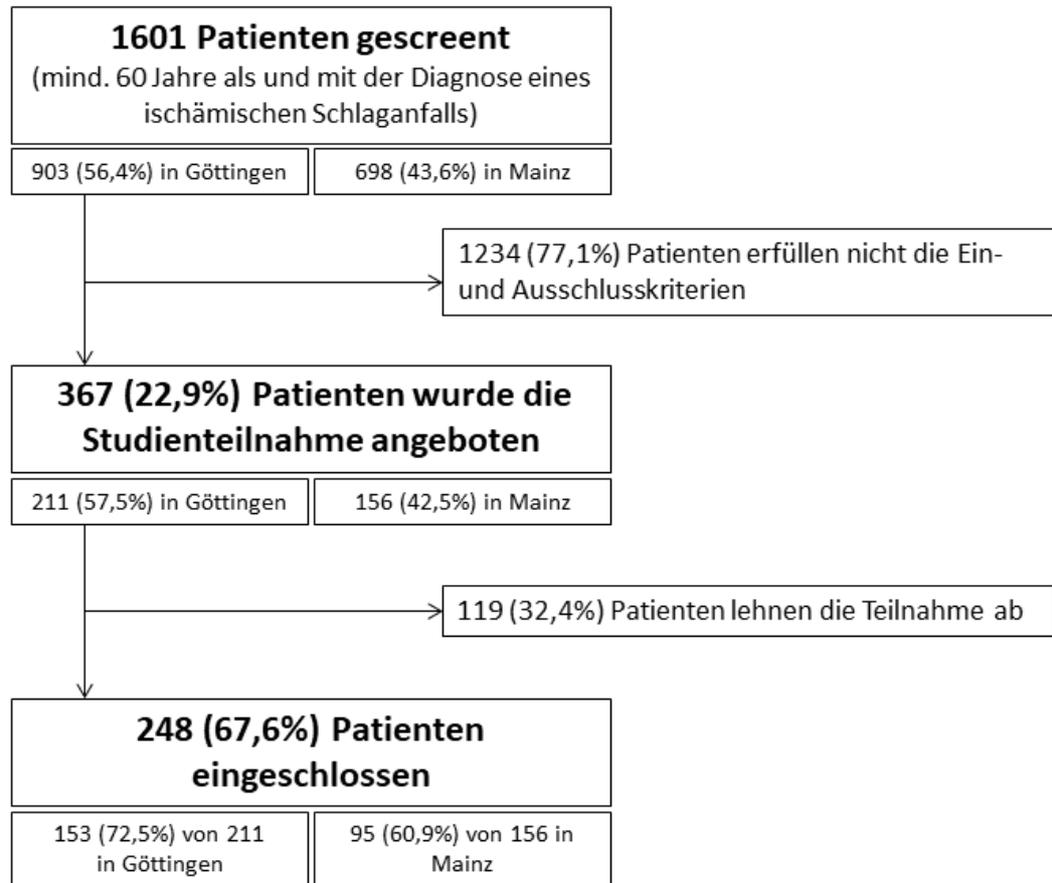


Abbildung 6: Patientenscreening, Erfüllung von Studienkriterien und Einwilligung (modifiziert nach (Wachter et al. 2017)): Anzahl der in Mainz und Göttingen gescreenten Patienten, Anteil derer, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie erfüllen und an der Studie teilnehmen bzw. die Teilnahme ablehnen. Von vornherein nicht berücksichtigt werden drei Patienten (zwei in Göttingen, einer in Mainz), die fälschlich randomisiert und in die Studie eingeschlossen wurden. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

Die Rekrutierungsrate in der gesamten Find-AF_{RANDOMISED}-Studie liegt bei 24,9 Patienten pro Monat. In Göttingen war sie mit 9,6 am höchsten, dann folgen Mainz mit 8,6, Wiesbaden mit 6,5 und Sanderbusch mit 4,1 (siehe Abbildung 7). Das Studienzentrum Sanderbusch ist ein Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin Göttingen, sodass auch hier die Zustimmung der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen galt. In Mainz und Wiesbaden wurde durch die jeweiligen Ethikkommissionen erst später zugestimmt, sodass diese Zentren fünf bzw. drei Monate später mit der Patientenrekrutierung beginnen konnten als die anderen beiden Zentren.

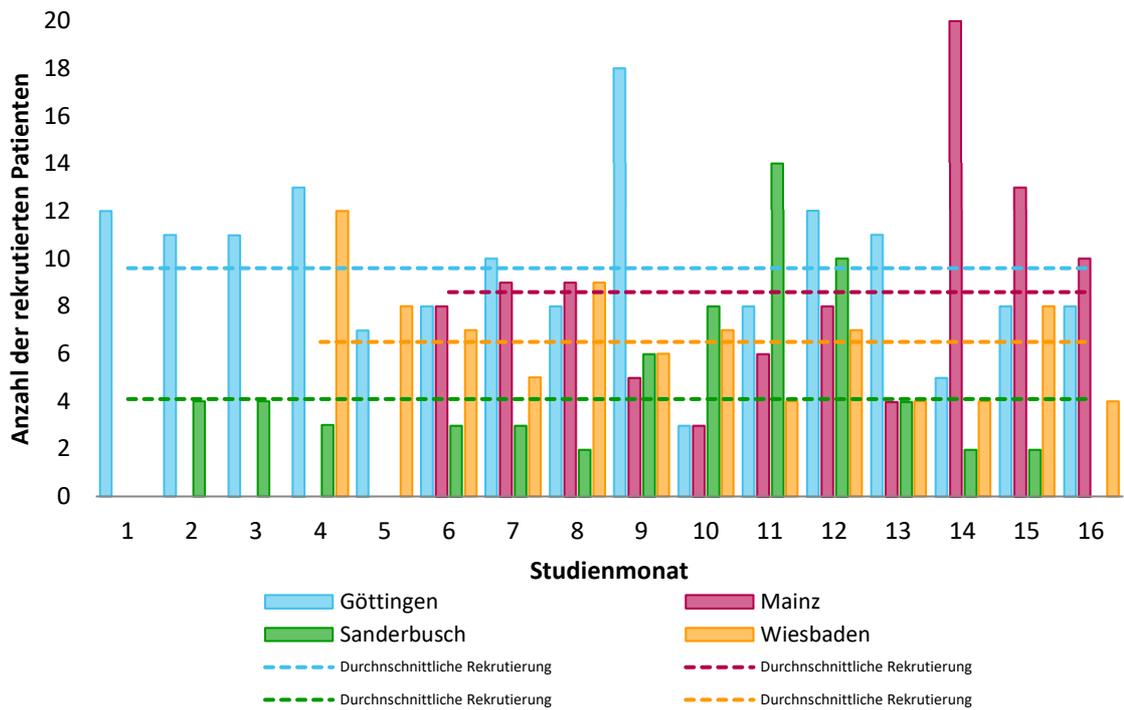


Abbildung 7: Monatliche Rekrutierung Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, Mainz, Sanderbusch und Wiesbaden

3.2.2 Vergleich der Basischarakteristika

In die Find-AF_{RANDOMISED}-Studie wurden insgesamt 398 Patienten eingeschlossen (siehe Abbildung 8). Erste Ergebnisse wurden bereits publiziert (Wachter et al. 2017). Im Göttinger Studienzentrum wurden 153 Patienten eingeschlossen, davon wurden gemäß dem Zufallsprinzip 77 der Interventionsgruppe und 76 der Usual-Care-Gruppe zugeteilt. In den anderen drei Zentren in Mainz, Sanderbusch und Wiesbaden waren es insgesamt 245 Patienten, davon 123 in der Interventions- und 122 in der Usual-Care-Gruppe.

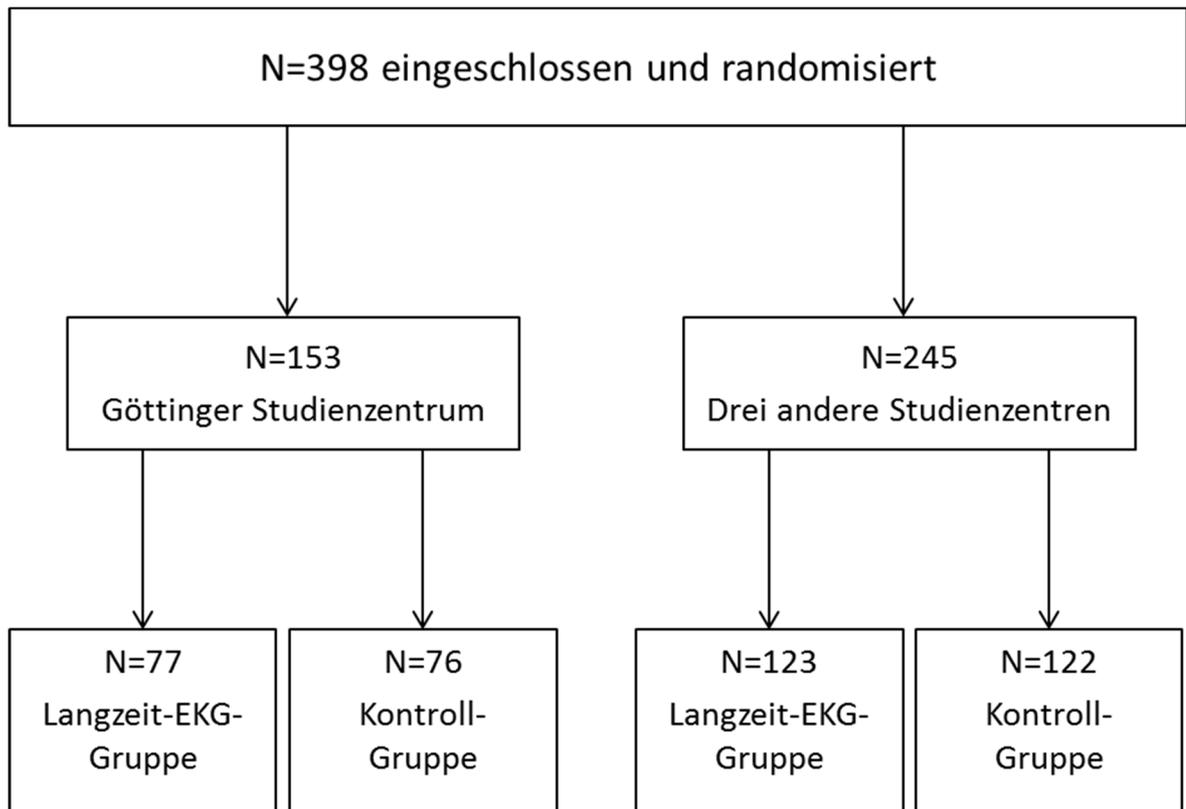


Abbildung 8: Aufteilung der in Find-AF_{RANDOMISED} eingeschlossenen und randomisierten Studienpatienten bezüglich der Studienzentren und der Studiengruppe

Die Unterschiede der Baseline-Charakteristika der Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten im Vergleich zu den drei anderen Zentren sind den Tabelle 19-Tabelle 23 zu entnehmen. Bezüglich der neurologischen Defizite bei Krankenhausaufnahme zeigten die Göttinger Patienten bei einem Median von 3 im NIHSS schwerere Schlaganfallsymptome als die der anderen Zentren (3(1;6) vs. 2(1;4), $p=0,045$), während sich im mRS kein signifikanter Unterschied zeigt (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Baselinecharakteristika: Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, andere Zentren

| Baseline | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|--|------------------|---------------------|------------------|
| Alter (Jahre) | 73,0 (68,0;79,0) | 72,0 (66,0;77,0) | 0,069 |
| Geschlecht weiblich | 70 (45,8%) | 90 (36,7%) | 0,074 |
| BMI (kg/m ²) | 26,7 (24,7;30,0) | 26,6 (24,2;29,2) | 0,657 |
| Systolischer Blutdruck (Aufnahme, mmHg) | 154 (137;170) | 161 (145;180) | 0,002 |
| Diastolischer Blutdruck (Aufnahme, mmHg) | 77 (69;87) | 85 (75;94) | <0,001 |
| NIHSS | 3 (1;6) | 2 (1;4) | 0,045 |
| MRS | 2 (1;4) | 2 (1;3) | 0,823 |
| Bildgebung: Frische zerebrale Ischämie | 101 (66,0%) | 179 (73,4%) | 0,118 |

Klinische und neurologische Parameter in der Baseline der Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten im Vergleich zu den Studienpatienten der drei anderen Zentren. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt.

Tabelle 20: Baseline-EKG: Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, andere Zentren

| Baseline: EKG | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|---|---------------|---------------------|--------|
| 12-Kanal-EKG durchgeführt | 151 (98,7%) | 244 (100%) | 0,149 |
| LZ-EKG durchgeführt (bei Interventionsgruppe) | 77 (100%) | 121 (98,4%) | 0,524 |
| LZ-EKG Aufzeichnungsdauer (h) | 229 (204;236) | 229 (184;235) | 0,265 |

Charakteristika des Baseline-EKGs der Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten im Vergleich zu den Studienpatienten der drei anderen Zentren. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt.

Die Anzahl der in der Interventionsgruppe durchgeführten LZ-EKGs sowie die mediane Aufzeichnungsdauer unterschieden sich zwischen dem Göttinger und den anderen drei Zentren nicht (siehe Tabelle 20).

Im Hinblick auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen litt mit 86,8% ein höherer Anteil der Göttinger Studienpatienten an arterieller Hypertonie (132(86,8%) vs. 184(78,0%), $p=0,028$, siehe Tabelle 21). Im Gegenzug ist ein höherer Anteil der Studienpatienten der drei anderen Zentren an Hyperlipidämie (56(37,1%) vs. 108(48,4%), $p=0,03$) sowie KHK (16(10,5%) vs. 45(19,3%), $p=0,02$) erkrankt. Mit 40 Packyears im Median haben die Patienten aus Mainz, Sanderbusch und Wiesbaden eine deutlich höhere Nikotinbelastung (25 Jahre(8;45) vs. 40 Jahre(22;54), $p=0,003$). Das restliche kardiovaskuläre Profil weist keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 21: Vorerkrankungen: Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, andere Zentren

| Baseline: Vorerkrankungen | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|---|------------------|---------------------|--------------|
| Z.n. zerebraler Ischämie | 39 (25,5%) | 60 (24,7%) | 0,858 |
| Z.n. Schlaganfall | 30 (76,9%) | 47 (78,3%) | 0,869 |
| Z.n. TIA | 11 (28,2%) | 20 (33,9%) | 0,553 |
| Z.n. repetitiver TIA | 0 (0%) | 2 (12,5%) | 0,536 |
| Herzinsuffizienz | 9 (5,9%) | 11 (4,6%) | 0,574 |
| Arterielle Hypertonie | 132 (86,8%) | 184 (78,0%) | 0,028 |
| Diabetes mellitus | 40 (26,1%) | 68 (28,5%) | 0,618 |
| Hyperlipidämie | 56 (37,1%) | 108 (48,4%) | 0,03 |
| Mitralstenose | 2 (1,3%) | 0 (0%) | 0,158 |
| Künstliche Herzklappe | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Biologische Herzklappe | 1 (0,7%) | 2 (0,8%) | 1 |
| PFO | 5 (3,3%) | 6 (2,6%) | 0,76 |
| Vorhofseptumaneurysma | 1 (0,7%) | 2 (0,9%) | 1 |
| KHK | 16 (10,5%) | 45 (19,3%) | 0,02 |
| PAVK | 7 (4,6%) | 16 (6,8%) | 0,368 |
| Dilatative Kardiomyopathie | 1 (0,7%) | 2 (0,8%) | 1 |
| Vorhofmyxom/ Intrakardiale Neoplasie | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Infektiöse Endokarditis | 0 (0%) | 3 (1,3%) | 0,281 |
| Mitralklappenprolaps | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Z.n. schwerer Blutung | 3 (2,0%) | 4 (1,7%) | 1 |
| Z.n. thrombembolischem Ereignis | 8 (5,2%) | 13 (5,4%) | 0,951 |
| Z.n. Myokardinfarkt ≤4Wochen | 2 (1,3%) | 4 (1,7%) | 1 |
| Z.n. Myokardinfarkt >4Wochen | 12 (7,8%) | 20 (8,3%) | 0,872 |
| Z.n. Myokardinfarkt insgesamt | 14 (9,2%) | 24 (10,0%) | 0,791 |
| Aktiver Raucher | 33 (21,6%) | 37 (15,5%) | 0,125 |
| Nikotinanamnese | 82 (53,6%) | 104 (43,5%) | 0,051 |
| Packyears | 25 (8;45) | 40 (22;54) | 0,003 |
| Wenn früher geraucht, bis vor wie vielen Jahren | 30,0 (15,0;40,0) | 20,0 (10,0;34,0) | 0,074 |

Vorerkrankungen und Nikotinabusus während der Baseline der Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten im Vergleich zu den Studienpatienten der drei anderen Zentren. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt.

Tabelle 22: Baseline-Laborwerte: Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, andere Zentren

| Baseline: Labor | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|---------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| INR | 1,0 (1,0;1,1) | 1,0 (0,9;1,0) | <0,001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,9 (0,8;1,1) | 1,0 (0,8;1,1) | 0,005 |
| CRP (mg/l) | 2,7 (1,3;8,0) | 2,1(1,0;4,8) | 0,019 |
| Gesamtcholesterol (mg/dl) | 198 (± 47) | 200 (± 46) | 0,632 |
| LDL (mg/dl) | 127, (±40) | 122 (± 40) | 0,246 |
| HDL (mg/dl) | 46,0 (38,0;53,3) | 48,0 (38,0;58,0) | 0,053 |
| Triglyzeride (mg/dl) | 110 (86;140) | 138 (94;186) | <0,001 |
| HbA _{1c} (%) | 5,9 (5,6;6,6) | 5,8 (5,5;6,4) | 0,079 |

Laborwerte in der Baseline der Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten im Vergleich zu den Studienpatienten der drei anderen Zentren. Die Daten sind als Mittelwerte ± SD oder Mediane (IQR) dargestellt.

Während der stationären Behandlung nach dem Indexereignis (siehe Tabelle 23) wurde im Vergleich zu den Patienten der anderen Studienzentren prozentual bei mehr als dreimal so vielen Göttinger Patienten eine Pneumonie diagnostiziert (10(6,5%) vs. 5(2,1%), p=0,023) bzw. eine antibiotische Therapie durchgeführt (24(15,7%) vs. 7(2,9%), p<0,001). Alle Patienten wurden lebend entlassen, die Lyse-Rate unterschied sich nicht signifikant.

Tabelle 23: Therapien während des stationären Aufenthalts: Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, andere Zentren

| Baseline: Bei Entlassung | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|--|------------|---------------------|------------------|
| Lyse durchgeführt | 28 (18,3%) | 38 (15,6%) | 0,478 |
| Pneumonie während stationärer Behandlung | 10 (6,5%) | 5 (2,1%) | 0,023 |
| Antibiotikatherapie während stationärer Behandlung | 24 (15,7%) | 7 (2,9%) | <0,001 |

Zustand der Patienten bei Entlassung sowie durchgeführte Therapien während des stationären Aufenthalts nach dem Indexereignis: Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten im Vergleich zu den Studienpatienten der drei anderen Zentren. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

3.2.3 Vergleich nach drei Monaten

Zu der Drei-Monats-Visite (siehe Tabelle 24) erschienen mehr Patienten der anderen drei Studienzentren (96,3%) als Patienten des Göttinger Studienzentrums (93,5%). Die Göttinger Patienten zeigten weiterhin schwerere neurologische Defizite (mRS: 1(0;2) vs. 1(0;2), p=0,002) als die Patienten der anderen drei Zentren.

Tabelle 24: 3-Monats-Visite: Klinischer Status: Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, andere Zentren

| Drei-Monats-Visite | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|--------------------|-----------------|---------------------|--------------|
| Teilnahme | 93,5% (143/153) | 96,3% (236/245) | 0,193 |
| MRS | 1 (0;2) | 1 (0;2) | 0,002 |

Klinischer Status in der Drei-Monats-Visite der Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten im Vergleich zu den Studienpatienten der drei anderen Zentren. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt.

3.2.4 Vergleich nach einem Jahr

Die Teilnahme an dem klinischen 1-Jahres-Follow-Up war bei den Studienpatienten der drei anderen Zentren mit 95,1% weiterhin tendenziell höher als bei den Göttinger Studienpatienten (91,5%). Hier zeigten die Göttinger Studienpatienten im NIHSS und im mRS signifikant mehr neurologische Defizite als die Patienten der drei anderen Studienzentren (NIHSS 1(0;2) vs. 0(0;1), $p < 0,001$; mRS 1(0;2) vs. 0(0;1), $p < 0,001$, siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: 1-Jahres-FU: Klinischer Status: Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, andere Zentren

| 1-J-FU | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|--------------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Teilnahme | 91,5% (140/153) | 95,1% (233/245) | 0,15 |
| BMI (kg/m ²) | 27,2 (24,9;30,1) | 26,5 (24,4;28,8) | 0,147 |
| Systolischer Blutdruck (mmHg) | 142 (130;153) | 135 (125;140) | <0,001 |
| Diastolischer Blutdruck (mmHg) | 80 (75;88) | 80 (75;80) | 0,066 |
| NIHSS | 1 (0;2) | 0 (0;1) | <0,001 |
| MRS | 1 (0;2) | 0 (0;1) | <0,001 |

Klinische Parameter im 1-Jahres-Follow-Up der Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten im Vergleich zu den Studienpatienten der drei anderen Zentren. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt

Hinsichtlich der Endpunkte konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: 1-Jahres-FU: Endpunkte: Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, andere Zentren

| 1-J-FU:Endpunkte | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|------------------------------------|------------|---------------------|--------|
| Zerebrale Ischämie | 12 (26,1%) | 23 (22,8%) | 0,662 |
| Ischämischer Schlaganfall | 10 (21,7%) | 11 (10,9%) | 0,081 |
| TIA | 3 (6,5%) | 13 (12,9%) | 0,252 |
| Hämorrhagischer Schlaganfall | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Blutung jeglicher Art | 2 (4,3%) | 3 (3,0%) | 0,677 |
| AC(V)B | 1 (2,2%) | 0 (0%) | 0,315 |
| PCI | 0 (0%) | 1 (1,0%) | 1 |
| Periphere Revaskularisation | 1 (2,2%) | 0 (0%) | 0,315 |
| Cerebrovaskuläre Revaskularisation | 0 (0%) | 0 (0%) | |

Endpunkte im 1-Jahres-Follow-Up der Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten im Vergleich zu den Studienpatienten der drei anderen Zentren. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

3.2.5 Vergleich der Vorhofflimmerdetektionsrate

Im Göttinger Studienzentrum waren 77 Patienten im Interventionsarm, in den drei anderen Zentren 123 (siehe Abbildung 8). Für all diese Patienten war dreimalig ein Zehn-Tage-EKG vorgesehen, jedoch lehnten manche Patienten diese Aufzeichnungen ab. Bezüglich des Anteils der durchgeführten EKG-Aufzeichnungen und bezüglich der Dauer der Aufnahmen zur Baseline, nach drei Monaten bzw. hinsichtlich der gesamten Aufnahmen zeigten sich keine Unterschiede (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: LZ-EKG-Aufzeichnungen: Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, andere Zentren

| LZ-EKG-Aufzeichnungen | Göttingen N=77 | Drei andere Zentren N=123 | p-Wert |
|---|----------------------|------------------------------|--------|
| Baseline-LZ-EKG durchgeführt | 77 (100%) | 121 (98,4%) | 0,524 |
| Baseline-LZ-EKG: Dauer in Stunden | 229 (204;236) | 229 (184;235) | 0,265 |
| Baseline-LZ-EKG: Anteil in % | 95,4% (85,0;98,3) | 95,4% (76,7;97,9) | 0,265 |
| Drei Monats-LZ-EKG durchgeführt | 43 (55,8%) | 73 (59,3%) | 0,625 |
| Drei Monats-LZ-EKG: Dauer in Stunden | 228 (200;236) | 231 (208;237) | 0,485 |
| Drei Monats-LZ-EKG: Anteil in % | 94,8% (83,3-98,1) | 96,3% (86,7;98,5) | 0,485 |
| Gesamtes dreimal Zehn-Tages-EKG: Dauer in Stunden | 456 (227;662) | 454 (211;675) | 0,988 |
| Gesamtes dreimal Zehn-Tages-EKG: Anteil in % | 63,3% (31,5;91,9) | 63,1% (29,3;93,7) | 0,988 |

Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten vs. Patienten der drei anderen Zentren: Dauer der studienabhängigen LZ-EKG-Aufzeichnungen sowie der Anteil der tatsächlich durchgeführten Aufnahmen zur Baseline und in der Visite nach drei Monaten sowie für das gesamte Dreimal-Zehn-Tage-EKG. Die Daten sind als Mediane (IQR) oder n (%) dargestellt.

Die Vorhofflimmerdetektionsraten der Göttinger Studienpatienten unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant von den Detektionsraten in den anderen Studienzentren (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: VHF-Detektionsraten: Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen, andere Zentren

| VHF-Detektion | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|--|-------------------|---------------------|--------|
| VHF durch Baseline-LZ-EKG | 6 (7,8%) (n=77) | 11 (8,9%) (n=123) | 0,776 |
| VHF durch Baseline-LZ-EKG, Telemetrie, etc. bei KRH - Aufenthalt bei Indexereignis | 7 (4,6%) (n=153) | 12 (4,9%) (n=245) | 0,883 |
| VHF durch Baseline-LZ-EKG, Telemetrie, etc. bei KRH - Aufenthalt bei Indexereignis (nur LZ-EKG-Gruppe) | 6 (7,8%) (n=77) | 11 (8,9%) (n=123) | 0,776 |
| VHF bis einschl. V1-LZ-EKG (drei Monate) | 12 (7,8%) (n=153) | 22 (9,0%) (n=245) | 0,693 |
| VHF bis einschl. V1-LZ-EKG (drei Monate) (nur LZ-EKG-Gruppe) | 8 (10,4%) (n=77) | 18 (14,6%) (n=123) | 0,385 |
| VHF bis einschl. V2-LZ-EKG (Sechs Monate) | 12 (7,8%) (n=153) | 24 (9,8%) (n=245) | 0,509 |
| VHF bis einschl. V2-LZ-EKG (Sechs Monate) (nur LZ-EKG-Gruppe) | 8 (10,4%) (n=77) | 19 (15,4%) (n=123) | 0,308 |
| VHF bis einschl. V3-LZ-EKG (ein Jahr) | 12 (7,8%) (n=153) | 28 (11,4%) (n=245) | 0,247 |
| VHF bis einschl. V3-LZ-EKG (ein Jahr) (nur LZ-EKG-Gruppe) | 8 (10,4%) (n=77) | 20 (16,3%) (n=123) | 0,244 |

Vorhofflimmerdetektionsraten der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie von Göttinger Studienpatienten im Vergleich zu den Studienpatienten der drei anderen Studienzentren. Die Vergleiche erfolgten anhand des Baseline-LZ-EKG, während der stationären Krankenhausbehandlung nach dem Indexereignis, nach drei und sechs Monaten und nach einem Jahr. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

3.2.6 Vitalstatus

Es gibt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vitalstatus der Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten im Vergleich zu den Patienten der anderen drei Zentren (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Vitalstatus: Göttingen, andere Zentren

| | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|--------------------------|-----------|---------------------|--------|
| Baseline | | | |
| Vitalstatus verstorben | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,636 |
| Nach drei Monaten | | | |
| Vitalstatus verstorben | 0 (0%) | 2 (0,9%) | 0,523 |
| Nach einem Jahr | | | |
| Vitalstatus verstorben | 2 (1,4%) | 2 (0,9%) | 0,636 |

Vitalstatus der Göttinger Patienten der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie im Vergleich zu den Patienten der drei anderen Zentren. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

3.2.7 Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie

3.2.7.1 Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

Bezüglich der Einnahme jeglicher Thrombozytenaggregationshemmer zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen, weder zur Baseline noch nach drei Monaten oder zwölf Monaten (siehe Tabelle 30). Es zeigt sich jedoch nach einem Jahr eine häufigere Einnahme von ASS bei den Göttinger Studienpatienten (98(79,7%) vs. 145(66,2%), $p=0,008$) bzw. von Clopidogrel bei Patienten der drei anderen Studienzentren (10(8,2%) vs. 40(18,6%), $p=0,01$).

Tabelle 30: Thrombozytenaggregationshemmer: Göttingen, andere Zentren

| | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|--|------------------|----------------------------|------------------|
| Baseline: Vormedikation | | | |
| Jegliche Thrombozytenaggregationshemmung | 68 (44,4%) | 107 (43,9%) | 0,908 |
| ASS | 66 (43,1%) | 104 (42,6%) | 0,92 |
| Clopidogrel | 7 (4,6%) | 7 (2,9%) | 0,37 |
| Andere Thrombozytenaggregationshemmer | 1 (0,7%) | 5 (2,0%) | 0,413 |
| Nach drei Monaten | | | |
| Jegliche Thrombozytenaggregationshemmung | 111 (88,1%) | 190(88,8%) | 0,847 |
| ASS | 108 (85,7%) | 157 (73,4%) | 0,008 |
| Clopidogrel | 5 (4,0%) | 43 (20,1%) | <0,001 |
| Andere Thrombozytenaggregationshemmer | 1 (0,8%) | 1 (0,5%) | 1 |
| Nach einem Jahr | | | |
| Jegliche Thrombozytenaggregationshemmung | 106 (86,2%) | 180(82,2%) | 0,339 |
| ASS | 98 (79,7%) | 145 (66,2%) | 0,008 |
| Clopidogrel | 10 (8,2%) | 40 (18,6%) | 0,01 |
| Andere Thrombozytenaggregationshemmer | 0 (0%) | 1 (0,5%) | 1 |

Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern von Patienten im Göttinger Zentrum bzw. in den drei anderen Studienzentren der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie in der Vormedikation, nach drei Monaten und nach einem Jahr. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

Bezüglich der Antikoagulation gab es bei den verglichenen Patientenkollektiven keinen Unterschied nach drei Monaten bzw. nach einem Jahr (siehe Tabelle 31). Allerdings zeigte sich ein höherer Anteil von Patienten mit der Einnahme von Vitamin(Vit.)-K-Antagonisten in Göttingen (10(7,9% vs. 5(2,3%), $p=0,015$) bzw. von anderen Antikoagulanzen in den drei anderen Zentren (19(8,7%) vs. 3(2,4%). $p=0,021$ bzw. 30(13,2%) vs. 6(4,5%), $p=0,008$).

Tabelle 31: Antikoagulation: Göttingen, andere Zentren

| | Göttingen: Anzahl AK | Drei andere Zentren: Anzahl AK | p-Wert |
|--------------------------|---------------------------------|---|---------------|
| Nach drei Monaten | | | |
| Jegliche Antikoagulation | 13 (10,2%) | 24 (11,1%) | 0,812 |
| Vit.-K-Antagonist | 10 (7,9%) | 5 (2,3%) | 0,015 |
| Andere Antikoagulanzen | 3 (2,4%) | 19 (8,7%) | 0,021 |
| Nach einem Jahr | | | |
| Jegliche Antikoagulation | 18 (13,4%) | 42 (18,4%) | 0,218 |
| Vit.-K-Antagonisten | 12 (9,0%) | 12 (5,3%) | 0,176 |
| Andere Antikoagulanzen | 6 (4,5%) | 30 (13,2%) | 0,008 |

Antikoagulation bei den Studienpatienten im Göttinger Studienzentrum bzw. in den drei anderen Zentren von Find-AF_{RANDOMISED} nach drei Monaten und nach einem Jahr. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

Sowohl in Göttingen als auch in den drei anderen Zentren erhielten nach drei Monaten und nach einem Jahr bis zu 50% mehr Patienten eine Antikoagulation als VHF-Detektionen erfolgt waren (siehe Tabelle 32). Nicht bei allen Patienten gehen die genauen Indikationen aus den bestehenden Daten hervor. In Göttingen besteht bei einem Patienten die Indikation in einem PFO, in den drei anderen Zentren hat ein Patient einen Thrombus im linken Herzhohr.

Tabelle 32: Antikoagulation nach detektiertem VHF: Göttingen, andere Zentren

| | Göttingen N=153 | | | Drei andere Zentren: N=245 | | |
|--------------------------|----------------------------|-----------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------|---------------------------------------|
| | VHF | AK | Prozentualer Anteil AK/VHF | VHF | AK | Prozentualer Anteil AK/VHF |
| Nach drei Monaten | | | | | | |
| Jegliche Antikoagulation | 12 | 13 | 108,3% | 22 | 24 | 109,1% |
| Nach einem Jahr | | | | | | |
| Jegliche Antikoagulation | 12 | 18 | 150,0% | 28 | 42 | 150,0% |

Patienten des Göttinger Studienzentrums bzw. der drei anderen Zentren mit detektierten VHF und Einnahme von jeglicher Antikoagulation nach drei Monaten und nach einem Jahr. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

3.2.7.2 Medikamentöse lipidsenkende Therapie

Bezüglich der Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten zeigten sich keine Unterschiede (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Lipidsenkende medikamentöse Therapie: Göttingen, andere Zentren

| | Göttingen | Drei andere Zentren | p-Wert |
|--------------------------|------------------|----------------------------|---------------|
| Baseline | | | |
| Jegliche Lipidsenker | 40 (26,1%) | 84 (34,4%) | 0,083 |
| Statine | 38 (24,8%) | 80 (32,8%) | 0,092 |
| andere Lipidsenker | 3 (2,0%) | 7 (2,9%) | 0,747 |
| Nach drei Monaten | | | |
| Jegliche Lipidsenker | 111 (88,1%) | 184 (86,0%) | 0,579 |
| Statine | 110 (87,3%) | 183 (85,5%) | 0,645 |
| Anderer Lipidsenker | 3 (2,4%) | 3 (1,14%) | 0,673 |
| Nach einem Jahr | | | |
| Jegliche Lipidsenker | 100 (82,0%) | 178 (82,8%) | 0,848 |
| Statine | 99 (81,1%) | 176 (81,9%) | 0,871 |
| Anderer Lipidsenker | 3 (2,5%) | 5 (2,3%) | 1 |

Einnahme von lipidsenkender medikamentöser Therapie der Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten in Göttingen bzw. in den anderen drei Studienzentren in der Vormedikation, nach drei Monaten und nach einem Jahr. Die Daten sind als n (%) dargestellt.

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse in Abhängigkeit des Studiendesigns

Generell sind bei dem Vergleich von Studienergebnissen die zu Grunde liegenden Kriterien der einzelnen Studien zu berücksichtigen, denn die unterschiedlichen Faktoren beeinflussen deren Ergebnisse.

Viele Reviews über Studien verschiedener Designs zu gleichen Themen zeigen auf, dass die untersuchten Studien zu unterschiedlichen und zum Teil widersprüchlichen Aussagen kommen (Kunz et al. 2000; Tzoulaki et al. 2011; Vandembroucke 2009). Um Studien mit der gleichen Fragestellung überhaupt vergleichen zu können, müssen die gleichen Kriterien angewendet werden (McKee et al. 1999). Im hier durchgeführten Vergleich zwischen der Observationsstudie Find-AF und der randomisiert-kontrollierten Studie Find-AF_{RANDOMISED} ist dies geschehen. Obwohl die gleichen Kriterien angewendet wurden und somit zwei Studienkollektive mit nahezu gleichen Baselinecharakteristika und Risikofaktoren verglichen wurden, ist der Endpunkt, nämlich die VHF-Detektionsrate, sehr unterschiedlich. Trotz kürzerer EKG-Aufzeichnungsdauer ergab Find-AF eine deutlich höhere VHF-Detektionsrate, auch im Vergleich ausschließlich mit der LZ-EKG-Gruppe der RCT. Es wird diskutiert, ob OS die Ergebnisse in Studien generell überschätzen (Ioannidis et al. 2001). Einige Reviews kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass keine systematische Überschätzung vorliegt (Concato et al. 2000). Zu berücksichtigen ist in den Vergleichen unterschiedlicher Studiendesigns der größere zeitliche und finanzielle Aufwand bei der Durchführung einer RCTs (Sibbald und Roland 1998).

Im Vergleich von Find-AF mit Find-AF_{RANDOMISED} war womöglich nicht das Studiendesign der wichtigste Faktor, sondern der im Studienprotokoll (Betkerur 2008) definierte Zeitpunkt der Durchführung und des Einschlusses.

4.2 Einflussfaktoren

4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Durch das Festlegen von Ein- und Ausschlusskriterien wird eine gewisse Patientenpopulation definiert, für die eine Studienteilnahme möglich wäre. Je enger und umfangreicher diese definiert sind, umso kleiner ist das Patientenkollektiv, welches die Studienkriterien erfüllt und umso mehr Patienten werden von der Teilnahme ausgeschlossen. Bei weniger strengen Kriterien ist die Teilnahme an der Studie für eine größere Patientengruppe möglich. In einer Studie mit

einer großen Anzahl von passenden Patienten ist die Rekrutierungsrate auch durch die Größe des Studienteams und somit an dessen Kapazitätsgrenze limitiert. Hier werden ggf. bevorzugt Patienten rekrutiert, die besser in die Studie zu passen scheinen als andere.

4.2.2 Screening

Während der zwölfmonatigen Studienlaufzeit von Find-AF wurden monatlich durchschnittlich 66 Patienten mit dem Verdacht auf eine zerebrale Ischämie in der Göttinger Stroke Unit behandelt, in der 16-monatigen Rekrutierungsphase von Find-AF_{RANDOMISED} 86. Diese Steigerung der Patientenzahlen hängt möglicherweise mit der gesteigerten Inzidenz von Schlaganfällen im Kontext mit dem demographischen Wandel zusammen (Foerch et al. 2008). Ebenso wurde die Bettenkapazität der Göttinger Stroke Unit von sechs auf zehn erweitert. Weitere Einflussfaktoren sind infrastrukturelle Faktoren wie die Bettenkapazität der Normalstationen, wo die Schlaganfallbehandlung fortgeführt wird, ebenso wie eine anschließende neurologische Rehabilitation.

Die Göttinger Schlaganfallpatienten in der klinischen Routine erfüllten prozentual fast fünfmal so häufig die Find-AF-Studienkriterien wie die der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie. Dies ist auf die zusätzlichen und strengeren Ein- und Ausschlusskriterien der RCT Find-AF_{RANDOMISED} zurück zu führen (Fortin et al. 2006, Masoudi et al. 2003, siehe 2.1.1.1, 2.2.1.1). Dass RCTs durch ihre Studiendesigns nur ein sehr selektives Patientenkollektiv einschließen, stand bereits häufig in der Kritik und dieser Vergleich zeigt, dass allein durch die Studienkriterien ein ganz anderes Patientenkollektiv entsteht mit dementsprechend unterschiedlichen Charakteristika. Es ist wichtig, dass die Ein- und Ausschlusskriterien einer Studie ausführlich publiziert werden, wie bei Find-AF_{RANDOMISED} (Weber-Krüger et al. 2014) geschehen, ansonsten ist es für den Arzt in der klinischen Routine unmöglich, die Studienergebnisse in den Kontext eines individuellen Patienten mit seinem spezifischen Krankheitsbild zu setzen (Caplan 2001).

4.2.3 Rekrutierung, Einwilligung und Rekrutierungsrate

Im Vergleich zur OS führt eine RCT zu einem größeren organisatorischen Aufwand für die Studienpatienten aufgrund der aufwendigeren Durchführung inklusive Randomisierung mit umfangreicheren und längeren Aufklärungsbögen. Dieser Ablauf ist für den Patienten als Laien auf diesem Gebiet unter Umständen schwer nachvollziehbar (Bower et al. 2014). Bei der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie mussten den Patienten mehr Vorgänge und dazugehörige Einzelheiten erklärt werden, sodass der zu lesende Aufklärungsbogen mit sechs Seiten deutlich umfangreicher war als der Find-AF-Aufklärungsbogen mit einer Seite. Zusätzlich bedeutete die

Teilnahme an Find-AF_{RANDOMISED} eine mehr als viermal längere Gesamtdauer des Tragens des LZ-EKG-Geräts.

Dieses im Vergleich aufwendige Studiendesign von Find-AF_{RANDOMISED} könnte der Grund dafür sein, dass ältere Patienten eher die Teilnahme an der Studie ablehnten als jüngere Patienten. Ältere Patienten weisen generell mehr Komorbiditäten und schwerere Schlaganfälle auf und haben insgesamt einen schlechteren Allgemeinzustand (Vosko et al. 2008), sodass die Studienteilnahme für diese Patientengruppe eine physische und psychische Mehrbelastung dargestellt, die z.T. nicht erbracht werden konnte.

Die Göttinger Patienten, die die Studienteilnahme zu Find-AF_{RANDOMISED} ablehnten, waren entsprechend deutlich älter als diejenigen, die einwilligten. Dieses Phänomen führt dazu, dass ältere Patienten bei Find-AF_{RANDOMISED}, aber auch allgemein in der klinischen Forschung unterrepräsentiert sind im Vergleich zur wirklichen Altersverteilung der Krankenhauspatienten (Van Spall et al. 2007). Welche Gründe die Patienten dazu bewegte, die Studienteilnahme zu verweigern, ist weder in der Find-AF-, noch in der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie erhoben worden. Die Erfassung von Ablehnungsgründen wäre in zukünftigen Studien sinnvoll, um die Teilnahme an Studien für ältere bzw. kompromittiertere Patienten zu erleichtern und somit letztlich deren medizinische Versorgung zu verbessern.

Die Einwilligungquote der gesamten Find-AF-Studie (n=280) lag mit 47,5% im Spektrum der Quoten anderer OS über VHF-Detektion bei Patienten mit zerebraler Ischämie. Hier variieren die Einwilligungsquoten passender Patienten zwischen 21% und 63% (Grond et al. 2013; Ritter et al. 2013).

27% (58 von 211) aller passenden Patienten lehnten die Teilnahme an Find-AF_{RANDOMISED} ab, also etwa 10% mehr als allgemein bei anderen RCTs (Charlson und Horwitz 1984), unabhängig vom Fachbereich und vom Patientenkollektiv.

Es publizieren generell nur wenige RCTs genaue Angaben ablehnender, aber passender Patienten (Charlson und Horwitz 1984), sodass sich in diesem Vergleich nur ungefähre Aussagen treffen lassen. Die wichtigsten RCTs über Detektion von paroxysmale VHF bei Patienten mit zerebraler Ischämie (Gladstone et al. 2014; Higgins et al. 2013; Sanna et al. 2014) veröffentlichten hierzu keine Daten. Möglicherweise ist ein Grund für die häufig nicht publizierten Ablehnungsquoten passender Patienten bei RCTs, dass die Quote bei diesen Studien weit höher liegt als 17,9%.

Allein aufgrund des höheren Gesamtaufwands für die Studienpatienten war zu erwarten, dass die Einwilligungsrate bei der RCT Find-AF_{RANDOMISED} niedriger sein würde als bei der OS Find-AF. Die Ergebnisse widersprechen jedoch dieser Annahme. Zur Teilnahme an Find-AF_{RANDOMISED} stimmten mit 67,6% der passenden Göttinger und Mainzer Patienten mehr Pati-

enten zu als bei Find-AF. Ein gutes Training des rekrutierenden Personals ist eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Patientenrekrutierung (Bower et al. 2014). Auch eine engagierte und erfahrene Studienleitung hat einen positiven Einfluss (Bower et al. 2014), sodass man davon ausgehen kann, dass es für die Rekrutierung sehr nützlich war, dass einer der beiden Studienleiter und der Studienkoordinator von Find-AF_{RANDOMISED} bereits an Find-AF mitgearbeitet hatten und bestehende Erfahrungswerte und bekannte Abläufe aus Find-AF vor Ort in Göttingen in Find-AF_{RANDOMISED} integrierten. Im Aufklärungsgespräch mit den Patienten konnten die Ergebnisse der wenige Jahre zuvor durchgeführten Find-AF-Studie dargestellt werden, was eine starke Überzeugungskraft mit sich brachte.

Die höhere Einschussrate von Find-AF_{RANDOMISED} unabhängig vom Studienzentrum könnte unterschiedliche Gründe haben. Ein Teil des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals, das bereits an der Find-AF-Studie mitwirkte, hat auch die Find-AF_{RANDOMISED}-Studie gestaltet und hierbei seine Erfahrung eingebracht und andere Kollegen umfangreich auf die Rekrutierung vorbereitet. Ein wichtiger Einflussfaktor für die Rekrutierung ist das unterschiedliche Einschluss-Fenster beider Studien. Bei Find-AF_{RANDOMISED} reichte es, wenn die Patienten sieben Tage nach Symptombeginn ihre Zustimmung erteilten. So war eine gewisse Bedenkzeit möglich, auch konnten noch Angehörige in das Aufklärungsgespräch mit eingebunden werden. Die Find-AF-Patienten hingegen wurden entsprechend des Studienprotokolls zügig und oftmals noch auf der Notaufnahme in die Studie eingeschlossen, das Einschluss-Fenster war somit deutlich kürzer. Eine schnelle Entscheidung zur Teilnahme an der Studie könnte für Patienten, die plötzlich aufgrund einer zerebralen Ischämie neurologische Defizite aufgewiesen hatten und in Folge dessen aufgeregt und ängstlich waren, eine Überforderung dargestellt und eher zu Ablehnungen geführt haben.

Die Rekrutierungsrate der gesamten Find-AF-Studie ist mit 23,3 Patienten pro Monat mehr als doppelt so hoch wie bei der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie. Zwar waren während des Studienzeitraums von Find-AF deutlich weniger Schlaganfallpatienten in stationärer Behandlung, allerdings erfüllten ja auch fast fünfmal so viele Schlaganfallpatienten die Kriterien von Find-AF (74,4%) als von Find-AF_{RANDOMISED} (15,3%), wodurch die hohe Rate zu erklären ist.

Berücksichtigt man jedoch nur die Find-AF-Patienten, die die Studienkriterien von Find-AF_{RANDOMISED} erfüllten, so liegt die monatliche Rekrutierungsrate bei 7,5 Patienten. Diese Quote ist niedriger als bei der RCT Find-AF_{RANDOMISED} mit 9,6 pro Monat. Aus bereits genannten Gründen wäre auch hier eine höhere Rekrutierungsrate zu erwarten gewesen. Das Ergebnis lässt vermuten, dass durch das kürzere Einschlussfenster von Find-AF Patienten die Studienteilnahme verweigerten, die auch den Kriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie entsprochen hätten.

Bei Find-AF_{RANDOMISED} wurden im Vergleich mit den Studienzentren Göttingen, Mainz und Wiesbaden in Sanderbusch die wenigsten Patienten eingeschlossen. Göttingen und Mainz sind universitäre Krankenhäuser, wo üblicherweise mehr Studien durchgeführt werden als in anderen Krankenhäusern (Britton et al. 1999; Rothwell 2005). In den Studienzentren Göttingen, Mainz und Wiesbaden finden regelmäßig klinische Studien statt, sodass hier bereits eine entsprechende Infrastruktur vorlag und routiniertes Studienpersonal an der Umsetzung der Studien beteiligt war, was zu höheren Rekrutierungszahlen geführt haben könnte. Ebenfalls berücksichtigt werden sollte der unterschiedliche Beginn der Rekrutierung: In Wiesbaden wurde drei Monate später begonnen als in Göttingen. In Göttingen spielten ebenfalls die durch die Durchführung der Find-AF-Studie entstandenen persönlicheren Kontakte zwischen den kardiologischen und neurologischen Kollegen eine Rolle, was den ganzen Studienablauf erleichterte. Dies könnte ein grundlegender Faktor für die mit 72,5% signifikant höhere Einwilligungsquote zur Find-AF_{RANDOMISED}-Studie in Göttingen im Vergleich zu Mainz sein.

In der CRYSTAL-AF-Studie (Sanna et al. 2014), in der VHF-Detektionsraten bei Schlaganfallpatienten durch implantierte Eventrecorder untersucht wurden, war die durchschnittliche monatliche Rekrutierung mit 0,23 Patienten pro Zentrum weit niedriger als bei Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED}. Dieser vergleichbar sehr geringen Rekrutierungsrate könnte zu Grunde liegen, dass bei der interventionellen Studie zur VHF-Detektion ein implantierbarer Monitor nötig war und der Eingriff mit deutlich mehr Risiken wie z. B. Infektionen (Bower et al. 2014; Sanna et al. 2014) einhergeht als die Anwendung eines LZ-EKGs.

In die gesamte Find-AF_{RANDOMISED}-Studie wurden monatlich 24,9 Patienten eingeschlossen. Im Vergleich liefern andere RCTs mit 16,8 (Gladstone et al. 2014), 12,6 (Sanna et al. 2014) und 6,3 (Higgins et al. 2013) eine deutlich niedrigere Quote. Bei allen Studien wurde ein nichtinvasives EKG-Monitoring durchgeführt (Gladstone et al. 2014; Higgins et al. 2013). Die hohe Einschussrate der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie könnte daran liegen, dass ein Teil des Find-AF_{RANDOMISED}-Studienteams durch die Find-AF-Studie bereits wertvolle Erfahrungen im Umgang mit einer Studie zu ähnlichen Fragestellungen, jedoch mit unterschiedlichem Design sammeln und somit für gute Infrastrukturen sorgen konnte (Bower et al. 2014).

Bei (Gladstone et al. 2014) könnte die vergleichsweise niedrige Rekrutierungsrate dadurch begründet sein, dass ausschließlich Patienten mit kryptogenem Schlaganfall eingeschlossen wurden, also eine kleinere Patientengruppe. Diese Patienten wurden erst nach einer recht umfangreichen Abklärung nachträglich ambulant eingeschlossen. Ein weiterer Faktor für die Rekrutierungsrate ist die Größe des Studienteams, was bei den Publikationen nicht berücksichtigt wurde (Gladstone et al. 2014; Higgins et al. 2013; Sanna et al. 2014).

4.2.4 Baselinecharakteristika

Die Veröffentlichung der Baselinecharakteristika der Studienpatienten ist essentiell, um als klinischer Arzt die Relevanz der Studienergebnisse für die eigenen Patienten in der klinischen Routine zumindest teilweise abschätzen zu können (Altman et al. 2001; Rothwell 2005). Vergleicht man Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED} mit anderen Studien, die VHF-Detektion bei Patienten mit (Flint et al. 2012; Gaillard et al. 2010; Gladstone et al. 2014; Higgins et al. 2013; Sanna et al. 2014) oder ohne (Roten et al. 2012) zerebrale Ischämie untersuchen, ist das Studiendesign zu berücksichtigen: ist die Studie eine RCT (Gladstone et al. 2014; Higgins et al. 2013; Sanna et al. 2014) oder eine OS (Flint et al. 2012; Gaillard et al. 2010; Roten et al. 2012)? Mit einem durchschnittlichen Alter von 74,5 Jahren sind die Patienten von der OS Find-AF älter als in anderen OS, welche zwischen 62,4 und 70,0 Jahre (62,4 Jahre (Roten et al. 2012); 64,6 Jahre (Flint et al. 2012); 63-70 Jahre (Gaillard et al. 2010)) alt sind. Im Vergleich mit anderen RCTs (61,5 Jahre (Sanna et al. 2014); 65,8 Jahre (Higgins et al. 2013)) liegt das durchschnittliche Alter der Studienpatienten der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie mit 73,6 (Göttingen) bzw. 72,1 (drei andere Zentren) Jahren eher im höheren Bereich. Es ist jedoch vergleichbar mit dem durchschnittlichen Alter der Studienpatienten von EMBRACE (72,5 Jahre, Gladstone et al. 2014). Der Altersunterschied zwischen den Göttinger Patienten und den Patienten der drei anderen Zentren ist nicht signifikant, auch nicht im Vergleich mit den Find-AF-Studienpatienten, was daran liegen könnte, dass auf alle Patienten die gleichen Kriterien angewendet worden sind.

Bei allen zum Vergleich hinzugezogenen Studien schwankt der Frauenanteil zwischen 27% und 44% (Higgins et al. 2013; Roten et al. 2012). Find-AF hat mit 47,8% den größten Frauenanteil, dieser unterscheidet sich aber nicht signifikant vom Frauenanteil bei der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie. Die Unterrepräsentation von Frauen wurde bereits mehrfach beschrieben (Britton et al. 1999; Sinclair et al. 2016; Van Spall et al. 2007). Im klinischen Alltag ist die Mehrzahl der Schlaganfallpatienten weiblich (Heuschmann et al. 2010). So haben sowohl die Find-AF- als auch die Find-AF_{RANDOMISED}-Studie einen eher den klinischen Routinepatienten entsprechenden Frauenanteil eingeschlossen als andere Studien.

Die Find-AF-Patienten haben signifikant schwerere neurologische Defizite als die Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten, die wiederum schwerer betroffen sind als die Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten der anderen drei Studienzentren. Es ist bekannt, dass Patienten mit schwereren Erkrankungen in RCTs unterrepräsentiert sind (Hutchins et al. 1999; Lewis et al. 2003), u. a. aufgrund strengerer Ein- und Ausschlusskriterien (Masoudi et al. 2003). Der kompliziertere Studienablauf in RCTs könnte ein weiterer Grund sein, der schwer betroffene Pati-

enten zu einer Ablehnung bewegt. Dies könnte erklären, wieso die Patienten der OS am schwersten betroffen sind.

In diesem Vergleich erfolgte die Anwendung der gleichen Kriterien auf die Göttinger Patienten von Find-AF_{RANDOMISED} und Find-AF, sodass die Anzahl und Strenge der Studienkriterien keinen Einfluss auf die Baselinecharakteristika haben sollte. Dass die Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten dennoch weniger schwere Defizite aufwiesen, ist möglicherweise wie folgt erklärbar: Die passenden, aber ablehnenden Patienten waren deutlich älter als diejenigen, die ihre Einwilligung zur Find-AF_{RANDOMISED}-Studie erteilten. Es ist bekannt, dass ältere Schlaganfallpatienten mehr Komorbiditäten und neurologische Defizite aufweisen als jüngere (Vosko et al. 2008). Dadurch, dass vermehrt ältere Patienten die Studienteilnahme verweigerten, sanken somit sowohl der Altersdurchschnitt der Studie als auch die Schwere der neurologischen Defizite. Es liegen keine Auswertungen bezüglich passender, aber ablehnender Find-AF-Patienten vor, sodass hier kein direkter Vergleich möglich ist.

Bei den Patienten von Find-AF und auch bei Find-AF_{RANDOMISED} liegen häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen vor als in vergleichbaren Studien. Den größten Anteil an Patienten mit Herzinsuffizienz stellte die Find-AF-Studie mit 6,7%, bei den Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten waren es 5,9%. In den anderen Studien war der Anteil geringer (Flint et al. 2012; Gaillard et al. 2010; Gladstone et al. 2014). Auch an Diabetes mellitus waren mit 31,1% bzw. 26,1-28,5% mehr Patienten in der Find-AF- bzw. Find-AF_{RANDOMISED}-Studie erkrankt als bei den anderen VHF-Detektionsstudien. Hier lag die Quote bei 5-19,3% (Flint et al. 2012; Gaillard et al. 2010; Gladstone et al. 2014; Higgins et al. 2013; Roten et al. 2012; Sanna et al. 2014). Auch an arterieller Hypertonie sind in Find-AF bzw. Find-AF_{RANDOMISED} mehr Patienten erkrankt: Während 80% bzw. 86,8-78% in der Find-AF bzw. Find-AF_{RANDOMISED}-Studie vorerkrankt waren, sind es in den vergleichbaren Studien 39,8-69,2% (Bernstein et al. 2015; Flint et al. 2012; Freedman et al. 2017; Gaillard et al. 2010; Higgins et al. 2013). Die Anzahl der aktiven Raucher bei Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED} liegt mit 15,5-21,6% im gleichen Bereich wie bei den Patienten der Vergleichsstudien (7,5-39,8%, Gaillard et al. 2010; Gladstone et al. 2014; Higgins et al. 2013; Sanna et al. 2014).

Somit waren die Patientenkollektive von Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED} hinsichtlich der untersuchten Risikofaktoren für VHF insgesamt zwar häufiger weiblich, aber insgesamt älter und kränker als in vergleichbaren Studien.

4.2.4.1 Baselinecharakteristika: Find-AF (Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien erfüllt) vs. Find-AF_{RANDOMISED} (Göttinger Patienten)

Außer der häufigeren Raucheranamnese und dem niedrigeren HDL in der Laborchemie bei den Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten konnten keine Unterschiede bezüglich der Vorerkrankungen bzw. des kardiovaskulären Risikoprofils gefunden werden. Dies ist vermutlich das Resultat davon, dass die analysierten Patienten beider Studien die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Allerdings wiesen die Find-AF-Patienten mehr neurologische Defizite auf.

Der genaue Zeitpunkt der cCT- bzw. cMRT-Untersuchungen zum bildgebenden Nachweis einer zerebralen Ischämie wurde nicht in den Studien erfasst, sodass die Zeit zwischen Symptombeginn und Bildgebung nicht zu eruieren ist. Die MRT-Diagnostik bei Find-AF_{RANDOMISED} war moderner und sensitiver als fünf Jahre zuvor. Daher ist der Vergleich der Ischämienachweise hier kritisch zu betrachten.

4.2.4.2 Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen vs. andere Zentren

Die Göttinger Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten hatten mit einem medianen NIHSS von 3 schwerere neurologische Defizite als die Patienten der drei anderen Zentren. Dies könnte daran liegen, dass das Göttinger Studienzentrum das Hauptzentrum war und das Studienteam über einen hohen Erfahrungsschatz und gut geschultes Personal zur Rekrutierung von Schlaganfallpatienten verfügte, sodass auch schwerer betroffene Patienten zur Studienteilnahme motiviert werden konnten.

4.2.5 Endpunkte

4.2.5.1 VHF-Detektion, Adjudikation

Im klinischen Alltag erfolgt die Diagnosestellung von VHF nicht einheitlich. In Find-AF_{RANDOMISED} und Find-AF war eine Episodendauer von mindestens bzw. mehr als 30 Sekunden erforderlich. Aufgrund eines fehlenden einheitlichen Konsensus gaben in einer Umfrage 45% der Ärzte an, auch bei einer einmaligen Episode <30 Sekunden eine VHF-Diagnose zu stellen (Rankin et al. 2014). In der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie wurde jeder Verdacht auf ein VHF verblindet durch ein externes Adjustierungskomitee verifiziert. Dies traf auch auf extern gestellte VHF-Diagnosen zu. Nur wenn ein EKG mit dem aufgezeichneten VHF, das neben der mindestens 30-sekündigen Dauer auch den anderen geforderten Kriterien entsprach und durch das Komitee bestätigt wurde, galt das VHF als sicher diagnostiziert. In allen anderen Fällen wurde das vermeintliche VHF nicht als solches gewertet. Anders war das Vorgehen in der Find-AF-Studie: Hier erfolgte keine externe Prüfung durch ein unabhängiges Komitee,

sondern lediglich die Prüfung durch einen internen Herzrhythmusexperten. Durch die deutlich strengere Regulation der VHF-Detektion wurden bei Find-AF vermutlich häufiger VHF-Diagnosen gestellt als bei Find-AF_{RANDOMISED}.

4.2.5.2 Technische Faktoren der EKG-Dokumentation

Die EKG-Aufzeichnungen erfolgten bei Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED} mit dem gleichen Gerät (CardioMem CM 3000), die Auswertungen wurden jeweils mit der Analysesoftware CardioDay durchgeführt, sodass von gleicher Qualität von Aufzeichnung und Auswertung auszugehen ist.

4.2.5.2.1 Baseline-LZ-EKG

Es liegt die Vermutung nahe, dass eine längere Aufzeichnungsdauer eine höhere VHF-Detektionsrate bewirkt (Dussault et al. 2015), zumal beide Patientengruppen den gleichen Kriterien entsprachen. Trotz der kürzeren medianen Aufzeichnungsdauer im initialen Baseline-EKG wurden jedoch in der Find-AF-Studie mit 15,6% bei doppelt so vielen Patienten VHF detektiert als bei Find-AF_{RANDOMISED} (7,8%), wenngleich der Unterschied nicht signifikant ist. Im Find-AF_{RANDOMISED}-Patientenkollektiv lag eine höhere Anzahl von Patienten mit positiver Nikotinanamnese vor. Jedoch ist die Korrelation zwischen Rauchen und VHF zumindest bei Schlaganfallpatienten unklar (Albertsen et al. 2015; Benjamin et al. 2009; Malik et al. 2011; Schnabel et al. 2009).

Auch nach drei Monaten bzw. einem Jahr ist die Detektionsrate in der Find-AF-Studie höher, obwohl hier während des einen Jahres sieben Tage LZ-EKG-Aufnahmen erfolgten während es bei den Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten 30 Tage waren. Dass die VHF-Detektionsrate bei Find-AF jedoch höher war, lag wahrscheinlich daran, dass Patienten mit schwereren neurologischen Defiziten eingeschlossen wurden, denn VHF-assoziierte Schlaganfälle führen zu gravierenderen physischen Behinderungen (Kimura et al. 2005; Tu et al. 2011).

Ein weiterer relevanter Faktor ist der Zeitpunkt des Beginns der LZ-EKG-Aufzeichnungen. Diese begannen bei den Find-AF-Patienten im Median 5,7 Stunden nach Ankunft in der Notaufnahme, bei den Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten waren es 72,2. Zu erklären ist die zwölfmal längere Dauer dadurch, dass die für Find-AF_{RANDOMISED} gescreenten Patienten vor Einschluss bezüglich der zahlreicheren und strengeren Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden. Hierfür mussten Untersuchungen (z. B. Doppler-/Duplexsonographie) abgewartet werden, die leitliniengerecht bei jedem Schlaganfallpatienten zur ätiologischen Abklärung erfolgten (DGN 2017), jedoch nicht notfallmäßig durchgeführt wurden und daher den Einschluss von Patienten hinauszögerten. Allein durch das leitliniengerechte Routine-12-Kanal-EKG sowie

das stationäre mindestens 24-stündige elektrokardiographische Monitoring (DGN 2017; Jauch et al. 2013) werden generell bereits bei 13-21% der Routinepatienten mit ischämischem Schlaganfall VHF detektiert (Ritter et al. 2013; Saver 2016), alles innerhalb von 24 Stunden nach Ankunft in der Notaufnahme. Überträgt man dies auf die Göttinger Patienten, so ist die Folge davon, dass bis zu einem Fünftel der Schlaganfallpatienten durch die neue Diagnose VHF nicht mehr die Find-AF_{RANDOMISED}-Kriterien erfüllten. Bei der Find-AF-Studie hingegen wurden die Patienten zügig nach ihrer Ankunft in der Notaufnahme und meist vor Beendigung des mindestens 24-stündigen Routinemonitorings in die Studie eingeschlossen und somit war bei Studieneinschluss bei weniger Patienten bereits ein VHF detektiert worden. So lag im gesamten Find-AF-Patientenkollektiv die VHF-Detektionsrate nach 24-stündigem studienabhängigen LZ-EKG-Monitoring bei 4% und nach 72 Stunden etwa bei 9% (Stahrenberg et al. 2010)

Darüber hinaus spielt sicherlich auch der zeitliche Abstand beider Studien eine Rolle: Zwischen 2009/10 und 2013/14 wurden viele Studien und Metaanalysen zu VHF-Detektionsraten bei Patienten mit zerebraler Ischämie publiziert (Alhadramy et al. 2010; Cotter et al. 2013; Elijovich et al. 2009; Flint et al. 2012; Friberg et al. 2010; Friberg et al. 2014; Gladstone et al. 2014; Grond et al. 2013; Healey et al. 2012; Higgins et al. 2013; Kamel et al. 2012; Kishore et al. 2014; Ritter et al. 2013; Roten et al. 2012; Sanna et al. 2014; Seet et al. 2011; Sobocinski Doliwa et al. 2012). So ist davon auszugehen, dass der VHF-Detektion bei Schlaganfallpatienten im klinischen Alltag eine immer höhere Bedeutung zugesprochen und mehr Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Ein weiterer Faktor sind technische Fortschritte, die mit der zuvor skizzierten Entwicklung zusammen hängen. So wurden bessere automatische Algorithmen ebenso wie bequemere Devices entwickelt (Sanders et al. 2016).

4.2.5.2.2 Find-AF_{RANDOMISED}: Göttingen vs. andere Zentren

Hinsichtlich der Aufnahmedauer der LZ-EKGs gab es keine signifikante Unterschiede zwischen Göttingen und den drei anderen Zentren. Dies bedeutet, dass alle Zentren ihre Patienten gleich gut dazu motivieren konnten, das LZ-EKG inklusive der Elektroden so lange wie möglich zu tragen. Insgesamt wurde im Median circa 63% der vorgesehenen Aufnahmedauer erreicht, was knapp 19 von 30 Tagen entspricht. Es ist möglich, dass die Detektionsrate von VHF höher wäre, wenn die Patienten die Aufzeichnungen länger hätten durchführen lassen. Zu keinem Zeitpunkt gab es Unterschiede in der VHF-Detektionsrate, was dadurch erklärbar ist, dass die beiden Patientenkollektive ein vergleichbares VHF-Risikoprofil aufweisen.

4.2.5.2.3 VHF-Detektion im Vergleich zu anderen Studien

Es wurden einige Studienergebnisse zur VHF-Detektion bei Patienten mit zerebraler Ischämie publiziert, hier variiert das Patientenkollektiv, der Einschluss-/ Randomisierungszeitpunkt, die Dauer und Art des Monitorings und auch die VHF-Detektionsraten (siehe Tabelle 34). Beispielsweise wurden in der RCT „EMBRACE“ (Gladstone et al. 2014) Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA innerhalb von sechs Monaten nach Indexereignis eingeschlossen. In der Interventionsgruppe erfolgte ein 30-tägiges Event-getriggertes Monitoring, hier konnte bei 16,1% der Patienten ein VHF nachgewiesen werden. Diese Zahl ist nahezu identisch mit der VHF-Detektion bei den Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten der Studienzentren Mainz, Sanderbusch und Wiesbaden und leicht höher als die Detektionsrate der gesamten Find-AF_{RANDOMISED}-Studie mit 13,5% (Wachter et al. 2017). Deutlich höher jedoch ist mit 24,7% die VHF-Detektionsrate der Find-AF-Patienten, die den Kriterien von Find-AF_{RANDOMISED} entsprechen. In der RCT CRYSTAL-AF (Sanna et al. 2014) wurde mithilfe eines implantierten Monitors bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA VHF detektiert, die mediane Zeit der Randomisierung war hier 41 Tage nach Symptombeginn des Indexereignisses. Nach sechs Monaten wurde bei 8,9% und nach zwölf Monaten bei 12,4% der Patienten VHF aufgezeichnet. Bei einer anderen RCT (Higgins et al. 2013) lag die VHF-Detektionsrate nach 7 Tagen in der Interventionsgruppe bei 18%. Eine OS ergab durch 30-tägiges Monitoring mit einem Loop-Recorder eine VHF-Detektionsrate von 12,1% bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall (Flint et al. 2012), in einer anderen OS erbrachte ein einmal tägliches EKG über 30 Tage eine Detektionsrate von 9,2% (Gaillard et al. 2010). Die Find-AF- und Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten hatten ein höheres Risikoprofil als die Patienten der anderen Studien. Die VHF-Detektionsrate bei Find-AF liegt mit 24,7% deutlich über den Raten der anderen Studien, die zwischen 8,9 und 16,1% variieren. Das Ergebnis von Find-AF_{RANDOMISED} passt zu diesen Ergebnissen, obwohl die Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten ein höheres Risikoprofil aufwiesen. Faktoren wie Ein- und Ausschlusskriterien, Baselinecharakteristika, der Zeitpunkt des Beginns des Monitorings und die Qualität der Aufzeichnungsgeräte hatten Einfluss auf die unterschiedlichen Ergebnisse. Es ist weitere Forschung mit detaillierteren Vergleichen zwischen den Studien notwendig, um die besten Konditionen zur VHF-Detektion zu ermitteln.

Tabelle 34: Exemplarische Übersicht von RCTs und OS

| Studie | Design | VHF-Detektionsrate* | Rekrutierungsrate (pro Monat) | Einwilligungsquote aller passenden Patienten | Alter in Jahren* (Mittelwert) | Geschlecht weiblich* (%) | NIHSS* (Median) | Einschlusskriterium: Zerebrale Ischämie | Zeit von Indexereignis bis Randomisierung/ Einschluss (Mittelwert) |
|---|--------|---------------------|---|--|-------------------------------|--------------------------|----------------------|---|--|
| Find-AF _{RANDOMISED} Wachter et al. 2017 (n=398) | RCT | 13,5% vs. 4,5% | 24,8 (4 Zentren) | 67,6% (Zentrum Göttingen und Mainz) | 72,1 vs. 73,2 | 42,5 vs. 37,9 | 3 vs. 2 | Akuter ischämischer Schlaganfall (≤ 7 Tage) | 3 Tage |
| CRYSTAL-AF Sanna et al. 2014 (n=441) | RCT | 8,9% vs. 1,4% | 12,6 (55 Zentren) | Nicht publiziert | 61,5 | 36,5 | 1,6 vs. 1,9 | Kryptogener Schlaganfall oder TIA (≤90 Tage) | 38,1 Tage |
| Embrace (Gladstone et al. 2014) (n=572) | RCT | 16,1% vs. 3,2% | 16,8 (16 Zentren) | Nicht publiziert | 72,5 | 46,2 vs. 43,9 | Nicht veröffentlicht | Kryptogener Schlaganfall oder TIA (≤6 Monate) | 75,1 Tage |
| Higgins et al. 2013 (n=100) | RCT | 18 % vs. 2% | 5,9 (2 Zentren) | Nicht publiziert | 65,8 | 44 | 2 | Ischämischer Schlaganfall oder TIA (≤7 Tage) | Nicht publiziert |
| Find-AF Stahrenberg et al. 2010 (n=280) | OS | 12,5% | 23,3 (1 Zentrum) | 47,5% | 67 vs. 77 ** | 41,9 vs. 58,1 ** | 4 vs. 6 **) | V.a. akute zerebrale Ischämie; Einschluss schnellst möglich | 9,5 h nach Symptombeginn (Beginn EKG Monitoring) (Median) |
| SMART Flint et al. 2012 (n=239) | OS | 12,1% | 6,64 (Anzahl Zentren nicht publiziert) | Nicht publiziert | 64,6 | 39,2 | 2 | Kryptogener Schlaganfall | 29 Tage von Stroke bis Monitoring |
| Gaillard et al. 2010 (n=98) | OS | 9,2% | 3,8 (1 Zentrum) | 69% | 70 vs. 63*** | 33,3 vs. 37,1*** | Nicht publiziert | Nicht-kardioembolischer Schlaganfall oder TIA | Beginn 0,8 Monate nach Stroke/TIA (Median) |
| Grond et al. 2013 (n=1135) | OS | 4,3% | 103,2 (9 Zentren) | 20,8% | 67 | 45 | Nicht publiziert | Schlaganfall oder TIA | 1 Tag nach Symptombeginn Monitoring (Median) |

*(bei zwei Angaben: Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe); ** (kein VHF bei Aufnahme) vs. (VHF bei Aufnahme) *** mit VHF vs. ohne VHF. Die Daten sind als Mediane oder n (%) dargestellt.

4.2.5.3 Mortalität, Rezidiv-Schlaganfälle

VHF-assoziierte Schlaganfälle führen zu erhöhter Mortalität (Kimura et al. 2005; Tu et al. 2011), was die höhere Mortalität bei den Find-AF-Patienten erklärt. In der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie traten mehr Rezidiv-Schlaganfälle auf, obwohl das Rezidiv-Risiko bei VHF-Patienten deutlich höher war und somit zu erwarten gewesen wäre, dass die Find-AF-Patienten häufiger Rezidiv-Schlaganfälle erleiden (Kamel et al. 2012; Wolf et al. 1991).

Die Mortalität zwischen den untersuchten Patientenkollektiven der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie unterschied sich zu keinem Zeitpunkt, trotz der höheren Pneumonie-Rate (Bauer et al. 2006;

Witte und Dromann 2012) während des Krankenhausaufenthaltes nach dem Indexereignis und trotz stärkerer neurologischer Defizite der Göttinger Patienten (Camm et al. 2010; Lamassa et al. 2001). Beides sind Faktoren, wodurch die Göttinger Patienten ein höheres Mortalitäts-Risiko aufweisen.

4.2.5.4 Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall

Entsprechend der AWMF-S3-Leitlinie (Endres et al. 2015) soll bei jedem Patienten mit ischämischem Schlaganfall eine thrombozytenaggregationshemmende und lipidsenkende Therapie begonnen werden. Einziger Grund für die Nicht-Einnahme sind Kontraindikationen gegenüber den Medikamenten. Daher müssten alle oder zumindest die meisten Patienten nach drei Monaten bzw. einem Jahr diese beiden Medikamentengruppen eingenommen haben. Schlaganfallpatienten mit VHF sollen gemäß der AWMF-S3-Leitlinie eine orale Antikoagulation erhalten, sofern keine Kontraindikationen oder dergleichen vorliegen. Bei den Studienpatienten beider Studien wurden keine Kontraindikationen für die Sekundärprophylaxe erhoben, sodass nicht geklärt werden kann, bei wie viel Prozent der Patienten letztendlich keine Indikation der Einnahme mehr bestand. Die Einnahme medikamentöser Sekundärprophylaxe erfolgt in der klinischen Routine nicht bei allen Schlaganfallpatienten leitliniengerecht, sondern etwa ein Drittel bis zu drei Viertel der Patienten nehmen mindestens ein Medikament der Sekundärprophylaxe nicht ein (Bushnell et al. 2011; Raine et al. 2009).

4.2.5.4.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Obwohl es für jeden der Patienten indiziert war, nahmen nach drei Monaten nur 84-88% bzw. nach einem Jahr nur noch 77-86% der Patienten leitliniengerecht einen Thrombozytenaggregationshemmer ein.

Es zeigte sich eine verhältnismäßig hohe Einnahme von ASS bei den Find-AF_{RANDOMISED}-Patienten bzw. ein Überwiegen anderer Thrombozytenaggregationshemmer bei den Patienten von Find-AF. Daraus lässt sich schließen, dass in der Göttinger Neurologie 2009/10 den Patienten eher andere Thrombozytenaggregationshemmer verschrieben wurden, 2013/14 hingegen häufiger ASS. Bezüglich der Einnahme jeglicher Thrombozytenaggregationshemmer lassen sich bei Find-AF_{RANDOMISED} keine Unterschiede nachweisen.

4.2.5.4.2 Lipidsenkende Therapie

Statine gehören zu der essentiellen Sekundärprophylaxe bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall (Endres et al. 2015). Nur etwa zwei Drittel der Find-AF-Patienten nahmen Statine drei bzw. zwölf Monate nach Indexereignis ein, während es bei der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie

deutlich mehr als bei Find-AF waren. Bezüglich der Einnahme jeglicher lipidsenkender Therapie lassen sich bei Find-AF_{RANDOMISED} keine Unterschiede nachweisen.

4.2.5.4.3 Antikoagulation bei VHF

Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Einnahme von Antikoagulanzen in beiden Studien, obwohl die VHF-Detektionsrate bei Find-AF etwa doppelt so hoch war wie bei Find-AF_{RANDOMISED}. Es fällt auf, dass deutlich mehr Patienten antikoaguliert waren, als die VHF-Detektionen ergab.

Bezüglich der Einnahme jeglicher Antikoagulation ließen sich bei Find-AF_{RANDOMISED} zwischen dem Göttinger und den anderen drei Zentren keine Unterschiede nachweisen. Aber auch in diesem Vergleich fällt auf, dass nach einem Jahr (mit 150%) deutlich mehr Patienten antikoaguliert waren, als es VHF-Detektionen gab.

Bei diesen Patienten ist vermutlich eine andere Diagnose gestellt worden, die zu einer Antikoagulation führte. Es ist aber auch möglich, dass Patienten in der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie aufgrund einer externen VHF-Diagnose antikoaguliert wurden.

4.3 Schlussfolgerungen

Die bedeutenden Unterschiede zwischen der RCT und der OS beruhen auf dem umfassenderen Patientenkollektiv und dem höheren Patientenalter der OS, jedoch auch den größeren Defiziten der OS, wie z. B. der Verzerrung. Der Vergleich allein von den Endpunkten ist schwierig, da sehr viele individuelle Faktoren und insbesondere Details des Prüfplans das konkrete Ergebnis beeinflussen. Der Zeitpunkt des Beginns des Monitorings ist bei dem Vergleich von Find-AF und Find-AF_{RANDOMISED} ein offensichtliches Beispiel hierfür. Studienzentren miteinander zu vergleichen offenbart den Einfluss der jeweiligen Infrastruktur auf Studienergebnisse, auch wenn sich das in diesem Vergleich lediglich an Veränderungen der Basischarakteristika äußert und sich wahrscheinlich aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl nicht auf den Studienendpunkt an sich auswirkt. Unabhängig von ihrem Design sollten Studien nach Möglichkeit eine Screening-Liste führen und die Gründe des Nicht-Einschlusses miterfassen und auch publizieren. Auf Basis dessen sollten RCTs nicht „blind“ als Goldstandard betrachtet werden, sondern sie müssen sich auch daran messen lassen, ob die Ergebnisse einen relevanten Anteil an Patienten des jeweiligen Krankheitsbildes repräsentieren.

4.4 Limitationen

4.4.1 Anwendung der Kriterien der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie auf das Patientenkollektiv der Find-AF-Studie

Die Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien von Find-AF_{RANDOMISED} auf die Find-AF-Studie fand retrospektiv statt anhand der CRFs der Find-AF-Studie sowie durch Entlassungsbriefe nach Indexereignis. Hierbei wurden auch die Kriterien „Modified Rankin Scale ≤ 2 (vor dem Indexereignis)“, „Lebenserwartung $<$ ein Jahr“ sowie „Teilnahme an einer anderen randomisiert-kontrollierten Studie“ beachtet, waren jedoch nicht immer für jeden Patienten explizit zu eruieren. Gab es keine Hinweise in den vorliegenden Unterlagen auf einen Ausschluss zur Studie aufgrund dieser Kriterien, wurde davon ausgegangen, dass die Studienkriterien erfüllt wurden. Dennoch ist nicht hundertprozentig auszuschließen, dass diesbezüglich doch eines der Kriterien nicht erfüllt worden ist.

4.4.2 Baselinecharakteristika: Ischämienachweis

In der Find-AF-Studie wurde nicht erfasst, ob Re-cCTs in den Datensatz mit aufgenommen wurden. Da bei Patienten mit dem Verdacht auf eine zerebrale Ischämie schnellst möglich nach ihrer Krankenhausaufnahme ein cCT gemacht wird, um Blutungen auszuschließen, sind frische Infarktareale häufig noch nicht demarkiert. Wertet man nur diese initialen cCTs aus, so ist der Anteil der nachgewiesenen Ischämien sehr gering, während er deutlich größer ist, wenn später aufgenommene Re-CCTs in die Analyse aufgenommen werden (Thomalla et al. 2009). Diese Einschränkung sollte bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Untersuchung berücksichtigt werden.

4.4.3 Rekrutierungsraten

Bei der Analyse der Rekrutierungsraten wurde davon ausgegangen, dass alle Find-AF-Studienpatienten auch zur Find-AF_{RANDOMISED}-Studie ihre Einwilligung gegeben hätten. Möglich ist jedoch, dass manch einem Patienten das Studiendesign von Find-AF_{RANDOMISED} mitsamt seinem dreimaligen Zehn-Tage-LZ-EKG zu aufwendig gewesen wäre und daher eine Teilnahme an der Studie abgelehnt worden wäre.

4.5 Zusammenfassung

Die Detektion von paroxysmalem VHF stellt bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall eine große Herausforderung dar. Es wurden etliche Studien mit dieser Fragestellung publiziert,

jedoch wird der Vergleich dieser Studien u. a. aufgrund unterschiedlicher Designs, Ein- und Ausschlusskriterien, Einschlusszeitpunkten, Detektionszeitpunkten und -zeiträumen sowie unterschiedlicher Geräte zu EKG-Aufzeichnungen erschwert.

Anhand gezielter Vergleiche zwischen Kollektiven einer observatorischen (Find-AF) bzw. einer randomisiert-kontrollierten Studie (Find-AF_{RANDOMISED}) sowie verschiedener Subkollektive der randomisiert-kontrollierten Studie wurden in dieser Arbeit verschiedene Einflussfaktoren auf das Studienergebnis untersucht.

Es konnte nachgewiesen werden, dass das Studiendesign bereits die Rekrutierung des Patientenkollektivs beeinflusst. Aufgrund der strengeren Ein- und Ausschlusskriterien der RCT kamen im Screening erheblich weniger Patienten in Göttingen für eine Studienteilnahme in Frage als für die OS, die Einschlussrate war deutlich niedriger. Dieses Ergebnis wurde bereits häufig in der Literatur aufgezeigt.

In Göttingen konnte eine höhere Einwilligungsrates zur Teilnahme an der umfangreicheren RCT als an der OS beschrieben werden. Auch im Vergleich mit dem Mainzer Studienzentrum war die Einwilligungsrates zur RCT in Göttingen höher. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass dem Studienteam vor Ort ebenfalls eine ausschlaggebende Rolle bei der Rekrutierung von Studienpatienten zuzuschreiben ist.

Berücksichtigt man bei dem Vergleich der Göttinger Rekrutierungsrates jedoch ausschließlich diejenigen Patienten der OS, die auch den Kriterien der RCT entsprachen, so gleichen sich die beiden Rates.

Bei der Betrachtung der vorliegenden Baselinecharakteristika konnte eine Selektion der Studienteilnahme hinsichtlich des Schweregrades der neurologischen Defizite nach stattgehabtem Schlaganfall nachgewiesen werden. Die Patienten, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der weniger umfangreichen OS gaben, waren kränker als diejenigen, die ihr Einverständnis zu der RCT gaben. Hier lehnten auch ältere Patienten die Teilnahme eher ab.

Die Patienten der OS wiesen auch in den Verlaufskontrollen schwerere neurologische Defizite auf, eine höhere Mortalität konnte durch diese Arbeit belegt werden. Die aufgezeigten Studiendesignassoziierten Unterschiede der Charakteristika der Patientenkollektive beeinflussen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch die Unterschiede der Vorhofflimmerdetektionsrate. Diese war in der OS zu jedem Untersuchungszeitpunkt höher als bei der RCT. Es ist bereits bekannt, dass ein fortgeschrittenes Alter zu einer höheren Vorhofflimmerrate bzw. dass ein vorliegendes Vorhofflimmern zu ausgeprägteren neurologischen Defiziten im Rahmen eines Schlaganfalls und einer erhöhten Letalität führt.

Im Vergleich der Subgruppen der RCT wurden kleine Unterschiede bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren beschrieben, jedoch konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte bewiesen werden.

Möglicherweise ist die Fallzahl hier nicht groß genug, um zu zeigen, dass die Patientenauswahl der unterschiedlichen Zentren sich auf den Endpunkt hätte auswirken können.

Die in diesem Vergleich gewonnenen Erkenntnisse sollten in den anderen Vergleichen von Studien zur VHF-Detektion bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall stärker berücksichtigt werden, um ein realistischeres Patientenkollektiv, einen adäquateren Detektionszeitraum und einen sinnvolleren Aufzeichnungszeitpunkt definieren zu können. Konkrete Studienergebnisse sollten hierbei im Kontext der beschriebenen Einflussfaktoren interpretiert werden.

5 Literaturverzeichnis

Albertsen IE, Overvad TF, Lip GYH, Larsen TB (2015): Smoking, atrial fibrillation, and ischemic stroke: a confluence of epidemics. *Curr Opin Cardiol* 30, 512-517

Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M (2010): Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 41, 2596-2600

Altman DG (1991): Randomisation. *BMJ* 302, 1481-1482

Altman DG, Bland JM (1999): Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *BMJ* 318, 1209

Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T (2001): The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 134, 663-694

Ashcroft RE (2004): Current epistemological problems in evidence based medicine. *J Med Ethics* 30, 131-135

Bailey KR (1994): Generalizing the results of randomized clinical trials. *Control Clin Trials* 15, 15-23

Barnish MS, Turner S (2017): The value of pragmatic and observational studies in health care and public health. *Pragmat Obs Res* 8, 49-55

Bartlett C, Doyal L, Ebrahim S, Davey P, Bachmann M, Egger M, Dieppe P (2005): The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials. *Health Technol Assess* 9, 1-152

Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T (2006): CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 260, 93-101

Benjamin EJ, Chen P-S, Bild DE, Mascette AM, Albert CM, Alonso A, Calkins H, Connolly SJ, Curtis AB, Darbar D et al. (2009): Prevention of atrial fibrillation: Report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation* 119, 606-618

Benson K, Hartz AJ (2000): A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med* 342, 1878-1886

Bernstein RA, Di Lazzaro V, Rymer MM, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Thijs V, Rogers T, Liu S et al. (2015): Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis* 40, 91-96

- Betkerur J (2008): Guidelines for writing a research project synopsis or protocol. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74, 687-690
- Black N (1996): Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 312, 1215-1218
- Bluhm R (2009): Some observations on observational research. *Perspect Biol Med* 52, 252-263
- Booth CM, Tannock IF (2014): Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer* 110, 551-555
- Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, Melis M de, Sepsi M, Gasparini M, Lewalter T, Camm JA, Singer DE (2014): 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* 35, 508-516
- Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS (2016): Assessing the Gold Standard- Lessons from the History of RCTs. *N Engl J Med* 374, 2175-2181
- Bower P, Brueton V, Gamble C, Treweek S, Smith CT, Young B, Williamson P (2014): Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: A survey and workshop to assess current practice and future priorities. *Trials* 15, 399
- Britton A, McKee M, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C (1998): Choosing between randomised and non-randomised studies: A systematic review. *Health Technol Assess* 2, 1-124
- Britton A, McKee M, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C (1999): Threats to applicability of randomised trials: Exclusions and selective participation. *J Health Serv Res Policy* 4, 112-121
- Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, Pan W, Zimmer LO, Goldstein LB, Alberts MJ, Fagan SC, Fonarow GC, Johnston SC et al. (2011): Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology* 77, 1182-1190
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31, 2369-2429
- Caplan LR (2001): Evidence based medicine: concerns of a clinical neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 569-574

- Charlson ME, Horwitz RI (1984): Applying results of randomised trials to clinical practice: impact of losses before randomisation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 289, 1281-1284
- Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, Clarfield AM, Crome P, Hertogh C, Lesauskaite V et al. (2011): The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med* 171, 550-556
- Choe WC, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V, Diener H-C, Rymer MM, Beckers F et al. (2015): A Comparison of Atrial Fibrillation Monitoring Strategies After Cryptogenic Stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial). *Am J Cardiol* 116, 889-893
- Concato J, Shah N, Horwitz RI (2000): Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 342, 1887-1892
- Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh PJ (2013): Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* 80, 1546-1550
- DGN (2015): Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-133.html>; abgerufen am 10.08.2017
- DGN (2017): Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>; abgerufen am 10.01.2017
- Downs SH, Black N (1998): The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 52, 377-384
- Dreyer NA (2011): Making observational studies count: Shaping the future of comparative effectiveness research. *Epidemiology* 22, 295-297
- Dussault C, Toeg H, Nathan M, Wang ZJ, Roux J-F, Secemsky E (2015): Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8, 263-269
- Elijovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS (2009): Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: A study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 18, 185-189
- Evans JG (1995): Evidence-based and evidence-biased medicine. *Age Ageing* 24, 461-463

- Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, Barker-Collo S, Moran AE, Sacco RL, Truelsen T et al. (2015): Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 45, 161-176
- Feinstein AR, Horwitz RI (1982): Double standards, scientific methods, and epidemiologic research. *N Engl J Med* 307, 1611-1617
- Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS (2012): Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke* 43, 2788-2790
- Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T (2008): The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Dtsch Arztebl Int* 105, 467-473
- Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L (2006): Randomized controlled trials: Do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med* 4, 104-108
- Freedman B, Potpara TS, Lip GYH (2016): Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 388, 806-817
- Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, Albert CM, Anderson CS, Antoniou S, Benjamin EJ (2017): Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 135, 1851-1867
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M (2010): Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 31, 967-975
- Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terent A, Norrving B, Asplund K (2014): High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke* 45, 2599-2605
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J-Y, Kay GN, Lowe JE et al. (2006): ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 114, e257-354

- Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, Hornyk A, Crozier S, Leger A, Frank R, Samson Y (2010): Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology* 74, 1666-1670
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Côté R et al. (2014): Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 370, 2467-2477
- Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener H-C (2001): Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32, 2559-2566
- Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Köhrmann M, Wachter R et al. (2013): Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 44, 3357-3364
- Grossman J, Mackenzie FJ (2005): The randomized controlled trial: Gold standard, or merely standard? *Perspect Biol Med* 48, 516-534
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ (1993): Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 270, 2598-2601
- Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P (1999): Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. Evidence-Based Medicine Working Group and the Cochrane Applicability Methods Working Group. *JAMA* 281, 1836-1843
- Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, Wilson MC, Richardson WS (2000): Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 284, 1290-1296
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007): Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 146, 857-867
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C et al. (2012): Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 366, 120-129

- Herland K, Akselsen J-P, Skjonsberg OH, Bjermer L (2005): How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med* 99, 11-19
- Hernán MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels KB, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Robins JM (2008): Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology* 19, 766-779
- Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K (2010): Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 37, 333-340
- Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J, McInnes GT, Langhorne P, Lees KR (2013): Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 44, 2525-2531
- Hingorani AD, van der Windt DA, Riley RD, Abrams K, Moons KGM, Steyerberg EW, Schroter S, Sauerbrei W, Altman DG, Hemingway H (2013): Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: Stratified medicine research. *BMJ* 346, e5793
- Hjeltnes J (2014): Randomised studies-useful for whom? *Tidsskr Nor Laegeforen* 134, 1819
- Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeiffer MA, Yusuf S, Connolly SJ (2007): Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 50, 2156-2161
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E (1998): Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280, 605-613
- Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, JR, Albain KS (1999): Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 341, 2061-2067
- Ioannidis JPA, Haidich A-B, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, Contopoulos-Ioannidis DG, Lau J (2001): Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA* 286, 821-830

- Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R (2004): Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 35, 1647-1651
- Jacobson LD, Edwards AGK, Granier SK, Butler CC (1997): Evidence-based medicine and general practice. *Br J Gen Pract* 47, 449-452
- Jadad AR: *Randomised Controlled Trials: A User's Guide*. BMJ Books, London 1998
- Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen W-K, Gersh BJ (2007): Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 115, 3050-3056
- Jane-wit D, Horwitz RI, Concato J (2010): Variation in results from randomized, controlled trials: stochastic or systematic? *J Clin Epidemiol* 63, 56-63
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, et al. (2013): Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44, 870-947
- Jones DS, Podolsky SH (2015): The history and fate of the gold standard. *Lancet* 385, 1502-1503
- Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M (2011): Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 108, 663-668
- Kahan BC, Rehal S, Cro S (2015): Risk of selection bias in randomised trials. *Trials* 16, 405
- Kamel H, Johnson DR, Hegde M, Go AS, Sidney S, Sorel M, Hills NK, Johnston SC (2012): Detection of atrial fibrillation after stroke and the risk of recurrent stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 21, 726-731
- Kamel H, Navi BB, Eljovich L, Josephson SA, Yee AH, Fung G, Johnston SC, Smith WS (2013): Pilot randomized trial of outpatient cardiac monitoring after cryptogenic stroke. *Stroke* 44, 528-530
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D (1998): Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *Am J Cardiol* 82, 2N-9N
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV et al. (2014): Guidelines for the prevention of stroke in patients

with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45, 2160-2236

Khaw K-T, Day N, Bingham S, Wareham N (2004): Observational versus randomised trial evidence. *Lancet* 364, 753-754

Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T (2005): Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 679-683

Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ (2014): Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 45, 520-526

Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001): Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke* 32, 2735-2740

Kolominsky-Rabas PL, Wiedmann S, Weingärtner M, Liman TG, Endres M, Schwab S, Buchfelder M, Heuschmann PU (2015): Time Trends in Incidence of Pathological and Etiological Stroke Subtypes during 16 Years: The Erlangen Stroke Project. *Neuroepidemiology* 44, 24-29

Kunz R, Oxman AD (1998): The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 317, 1185-1190

Kunz R, Khan KS, Neumayer HH (2000): Observational studies and randomized trials. *N Engl J Med* 343, 1194-1197

Kwok CS, Loke YK, Pradhan S, Keavney B, El-Omar M, Mamas MA (2014): Renal denervation and blood pressure reduction in resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 1, e000092

Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A et al. (2001): Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe: Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 32, 392-398

Lange S, Sauerland S, Lauterberg J, Windeler J. (2017): The range and scientific value of randomized trials: Part 24 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Arztebl Int* 114, 635-640

- Lauw MN, Vanassche T, Masiero S, Eikelboom JW, Conolly SJ (2014): Pattern of Atrial Fibrillation and the Risk of Ischemic Stroke - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 130, A20413
- Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, Housman MG, Escarce JJ (2003): Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 21, 1383-1389
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M (2007): Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 38, 2935-2940
- Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB (1996): Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *Stroke* 27, 1760-1764
- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM (2010): Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137, 263-272
- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KMA, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J (1994): Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 25, 2220-2226
- Malik S, Hicks WJ, Schultz L, Penstone P, Gardner J, Katramados AM, Russman AN, Mitsias P, Silver B (2011): Development of a scoring system for atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients: The LADS scoring system. *J Neurol Sci* 301, 27-30
- Marshall G, Blacklock JWS, Cameron C, Capon NB, Cruickshank R, Gaddum JH, Heaf FRG, Bradford Hill A, Houghton LE, Clifford Hoyle J et al, (1948): Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 2, 769-782
- Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, Ordin DL, Krumholz HM (2003): Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J* 146, 250-257
- Maxwell AE, MacLeod MJ, Joyson A, Johnson S, Ramadan H, Bellfield R, Byrne A, McGhee C, Rudd A, Price F et al. (2017): Reasons for non-recruitment of eligible patients to a randomised controlled trial of secondary prevention after intracerebral haemorrhage: Observational study. *Trials* 18, 162

- McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C (1999): Methods in health services research. Interpreting the evidence: Choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ* 319, 312-315
- McMurdo MET, Roberts H, Parker S, Wyatt N, May H, Goodman C, Jackson S, Gladman J, O'Mahony S, Ali K et al. (2011): Improving recruitment of older people to research through good practice. *Age Ageing* 40, 659-665
- MERIT-HF Investigators (1999): Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353, 2001-2007
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TSM (2006): Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 114, 119-125
- OCEBM Levels of Evidence Working Group (2011): The Oxford Levels of Evidence 2: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>; abgerufen am 05.09.2017
- Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchis M, Bustamante A, Penalba A, Usero M, Cortijo E, Arenillas JF (2017): Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry. *Int J Cardiol* 251, 45-50
- Pandis N, Tu Y-K, Fleming PS, Polychronopoulou A (2014): Randomized and nonrandomized studies: complementary or competing? *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 146, 633-640
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J (1999): The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341, 709-717
- Potpara TS, Lip GYH (2011): Lone atrial fibrillation: What is known and what is to come. *Int J Clin Pract* 65, 446-457
- Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Pettinger M, Hendrix SL, Hubbell FA, Kooperberg C, Kuller LH, Lane DS et al. (2008): Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 167, 1207-1216

- Raine R, Wong W, Ambler G, Hardoon S, Petersen I, Morris R, Bartley M, Blane D (2009): Sociodemographic variations in the contribution of secondary drug prevention to stroke survival at middle and older ages: cohort study. *BMJ* 338, b1279
- Rankin AJ, Tran RT, Abdul-Rahim AH, Rankin AC, Lees KR (2014): Clinically important atrial arrhythmia and stroke risk: A UK-wide online survey among stroke physicians and cardiologists. *QJM* 107, 895-902
- Rawlins MD (2008): De testimonio: On the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet* 372, 2152-2161
- Rawlins MD (2014): Evidence, values, and decision making. *Int J Technol Assess Health Care* 30, 233-238
- Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, Eckardt L, Ringelstein EB (2013): Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke* 44, 1449-1452
- Rörick O, Vitali-Serdoz L, Mahnkopf C, Brachmann J (2014): Eventrecorder: Arrhythmiesuche zwischen Neurologie und Kardiologie. *Dtsch Arztebl* 111, 31-33
- Roten L, Schilling M, Häberlin A, Seiler J, Schwick NG, Fuhrer J, Delacrétaz E, Tanner H (2012): Is 7-day event triggered ECG recording equivalent to 7-day Holter ECG recording for atrial fibrillation screening? *Heart* 98, 645-649
- Rothwell PM (2005): External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 365, 82-93
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS (1996): Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ* 312, 71-72
- Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Burn J, Slattery J, Jones L, Boonyakarnkul S, Warlow C (1992): Atrial fibrillation and stroke: Prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ* 305, 1460-1465
- Sanders P, Pürerfellner H, Pokushalov E, Sarkar S, Di Bacco M, Maus B, Dekker LRC (2016): Performance of a new atrial fibrillation detection algorithm in a miniaturized insertable cardiac monitor: Results from the Reveal LINQ Usability Study. *Heart Rhythm* 13, 1425-1430
- Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F et al. (2014): Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 370, 2478-2486

- Sauer G, Andresen D, Cierpka R, Lemke B, Mibach F, Perings C, Vaerst R (2005): Position paper to the taking of quality controls for resting, exercise, and long-term-ECG. *Z Kardiol* 94, 844-857
- Saver JL (2016): CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 374, 2065–2074
- Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM et al. (2009): Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): A community-based cohort study. *Lancet* 373, 739-745
- Schulz KF, Grimes DA (2002): Blinding in randomised trials: Hiding who got what. *Lancet* 359, 696-700
- Schulz KF, Altman DG, Moher D (2010): CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 63, 834-840
- Schumacher M, Schulgen G (Hrsg.): *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. Springer, Berlin 2002
- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD (2006): Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Res Policy Syst* 4, 21
- Seet RCS, Friedman PA, Rabinstein AA (2011): Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 124, 477-486
- Seidl K, Vater M, Senges J (2002): Externe und implantierbare Ereignisrekorder zum Event-Recording in der Synkropendiagnostik. *Herzschr Elektrophys* 13, 96-100
- Shafqat S, Kelly PJ, Furie KL (2004): Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism. *Intern Med J* 34, 305-309
- Shrier I, Boivin J-F, Steele RJ, Platt RW, Furlan A, Kakuma R, Brophy J, Rossignol M (2007): Should meta-analyses of interventions include observational studies in addition to randomized controlled trials? A critical examination of underlying principles. *Am J Epidemiol* 166, 1203-1209
- Sibbald B, Roland M (1998): Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important? *BMJ* 316, 201
- Sinclair H, Batty JA, Qiu W, Kunadian V (2016): Engaging older patients in cardiovascular research: Observational analysis of the ICON-1 study. *Open Heart* 3, e000436

- Smith GD, Egger M (1998): Incommunicable knowledge? Interpreting and applying the results of clinical trials and meta-analyses. *J Clin Epidemiol* 51, 289-295
- Sobocinski Doliwa P, Anggårdh Rooth E, Frykman Kull V, Arbin M von, Wallén H, Rosenqvist M (2012): Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 14, 1112-1116
- Spitzer WO, Bayne JRD, Charron KC, Fletcher SW, Frappier-Davignon L, Goldbloom RR (1979): The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 121, 1193-1254
- Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V (2015): Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14, 377-387
- Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D et al. (2010): Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 41, 2884-2888
- Sussman M, Menzin J, Lin I, Kwong WJ, Munsell M, Friedman M, Selim M (2013): Impact of atrial fibrillation on stroke-related healthcare costs. *J Am Heart Assoc* 2, e000479
- Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Ogawa H, Esato M et al. (2015): Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke* 46, 3354-3361
- The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group (2007): Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 69, 546-554
- Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebach JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J et al. (2009): Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol* 36, 354-367
- Tu HTH, Campbell BCV, Churilov L, Kalman JM, Lees KR, Lyden PD, Shuaib A, Donnan GA, Davis SM (2011): Frequent early cardiac complications contribute to worse stroke outcome in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 32, 454-460
- Tu HTH, Campbell BCV, Christensen S, Desmond PM, Silva DA de, Parsons MW, Churilov L, Lansberg MG, Mlynash M, Olivot J-M et al (2015): Worse stroke outcome in atrial

fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke* 10, 534-540

Tzoulaki I, Siontis KCM, Ioannidis JPA (2011): Prognostic effect size of cardiovascular biomarkers in datasets from observational studies versus randomised trials: meta-epidemiology study. *BMJ* 343, d6829

Unger JM, Hershman DL, Albain KS, Moinpour CM, Petersen JA, Burg K, Crowley JJ (2013): Patient income level and cancer clinical trial participation. *J Clin Oncol* 31, 536-542

van Deudekom FJ, Postmus I, van der Ham DJ, Pothof AB, Broekhuizen K, Blauw GJ, Mooijaart SP (2017): External validity of randomized controlled trials in older adults, a systematic review. *PLoS ONE* 12, e0174053

Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA (2007): Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA* 297, 1233-1240

van Swieten, J. C., Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J (1988): Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604-607

van Wagoner DR, Piccini JP, Albert CM, Anderson ME, Benjamin EJ, Brundel B, Califf RM, Calkins H, Chen P-S, Chiamvimonvat N et al. (2015): Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9-10, 2013. *Heart Rhythm* 12, e5-e29

Vandenbroucke JP (2004): When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 363, 1728-1731

Vandenbroucke JP (2009): The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line. *Lancet* 373, 1233-1235

Vandenbroucke JP (2011): Why do the results of randomised and observational studies differ? *BMJ* 343, d7020

Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP (2007): The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Bull World Health Organ* 85, 867-872

Vosko MR, Gruber F, Schnabl S, Ransmayr G (2008): Ischemic stroke in the elderly-analysis of the Austrian Stroke Unit Registry. *Wien Med Wochenschr* 158, 458-463

- Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jurries F et al (2017): Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): An open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 16, 282-290
- Weber-Krüger M, Gelbrich G, Stahrenberg R, Liman J, Kermer P, Hamann GF, Seegers J, Gröschel K, Wachter R (2014): Finding atrial fibrillation in stroke patients: Randomized evaluation of enhanced and prolonged Holter monitoring--Find-AF(RANDOMISED) -- rationale and design. *Am Heart J* 168, 438-445
- West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, Lux L (2002): Systems to rate the strength of scientific evidence. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 47, 1-11
- White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MSV, Rundek T, Wright CB, Sacco RL (2005): Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: The Northern Manhattan Study. *Circulation* 111, 1327-1331
- Witte L, Dromann D (2012): Severe community-acquired and hospital-acquired pneumonia. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 107, 151-159
- Wohlfahrt J, Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Gröschel S, Wasser K, Edelmann F, Seegers J, Wachter R, Gröschel K (2014): Clinical predictors to identify paroxysmal atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 21, 21-27
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983-988
- Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN (1991): Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325, 293-302
- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P (2000): Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342, 154-160
- Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA (2011): Examining the evidence: A systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 26, 783-790

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Rolf Wachter für seine umfangreiche und unkomplizierte Unterstützung, seinen wissenschaftlichen Rat und sein Vertrauen. Mein Dank geht außerdem an Dr. med. Mark Weber-Krüger für sein bemerkenswertes Engagement während der Studie und bei der Betreuung der Dissertation.

Ich möchte mich ebenso bei meinen Mitdoktoranden Anna Messerschmid, Dr. med. Falko Jürries und Dr. med. Nico Behnke für ihren kollegialen Zusammenhalt und ihre Unterstützung bedanken. Ich danke dem gesamten Find-AF_{RANDOMISED}-Studienteam für die gute Zusammenarbeit und den reibungslosen Ablauf der Durchführung der Studie, insbesondere Jeanette Kühn, Doris von Grünhagen und Anna-Lena Heller für ihren tatkräftigen Einsatz.

Ein herzlicher Dank geht an meinen Bruder Dr. phil. Martin Schulte für die überragende Unterstützung bei den statistischen Auswertungen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen Studienpatienten der Find-AF- und der Find-AF_{RANDOMISED}-Studie für ihre Studienteilnahme.