



Uso di Apple Watch per la rilevazione di aritmie

Dicembre 2020

Indice

Panoramica	3
Introduzione	3
Rilevazione delle aritmie mediante FPG	3
Descrizione tecnica e delle funzionalità	3
Sviluppo preclinico	5
Convalida clinica	5
Apple Heart Study	5
Disegno sperimentale del sottostudio AHS	5
Risultati	6
Rilevazione mediante ECG	6
Descrizione tecnica e delle funzionalità	6
Sviluppo preclinico	7
Convalida clinica	7
Disegno sperimentale	7
Studio di convalida clinica ECG 1.0	8
Risultati	8
Studio di convalida clinica ECG 2.0	12
Risultati	14
Conclusioni	17

Panoramica

I clienti Apple Watch hanno a disposizione due software con funzione di dispositivo medico per rilevare aritmie cardiache come la fibrillazione atriale (FA): la funzionalità di notifica di ritmo cardiaco irregolare e l'app ECG.

In Apple Watch Series 1 o modelli successivi, la funzionalità di notifica di ritmo cardiaco irregolare analizza i dati della frequenza cardiaca raccolti dal sensore fotopleletismografico (FPG) per identificare episodi di ritmi cardiaci irregolari che suggeriscono la presenza di FA e invia una notifica all'utente quando rileva un episodio. In Apple Watch Series 4, Series 5 e Series 6, l'app ECG riesce a generare una forma d'onda dell'elettrocardiogramma (ECG) simile a un elettrocardiogramma a singola derivazione, quindi a fornire una classificazione di quella forma d'onda come ritmo sinusale (RS), fibrillazione atriale (FA), alta o bassa frequenza cardiaca, o non soddisfacente; con ECG 2.0 sono disponibili ulteriori classificazioni di FA con alta frequenza cardiaca e registrazione scarsa.

Questo documento fornisce informazioni dettagliate sulle capacità di tali funzioni, inclusi test e convalida.

Introduzione

La fibrillazione atriale è un tipo di alterazione del ritmo cardiaco in cui gli atri del cuore battono in modo irregolare e a tratti rapidamente. Rappresenta la principale causa di ictus, ma spesso è asintomatica, pertanto molti soggetti che soffrono di tale patologia non ne sono consapevoli. Il rischio di ictus, l'assenza di sintomi, trattamenti farmacologici efficaci che riducono al minimo il rischio di ictus e la sempre maggiore presenza sul mercato di dispositivi dei clienti in grado di rilevare la FA: tutti questi fattori hanno accresciuto l'interesse verso la diagnosi precoce della FA anche al di fuori dell'ambiente clinico.

Con watchOS 5.1.2 o successivi, Apple Watch Series 1 e i modelli successivi riescono ad utilizzare i segnali FPG combinati con un algoritmo per identificare i periodi di pulsazioni irregolari che suggeriscono la presenza di FA. Oltre ad utilizzare questo algoritmo di rilevazione mediante FPG, Apple Watch Series 4, Series 5 e Series 6 dispongono anche di un sensore cardiaco elettrico che, durante l'uso dell'app ECG, permette di generare e analizzare un ECG in modo simile a un ECG a singola derivazione.

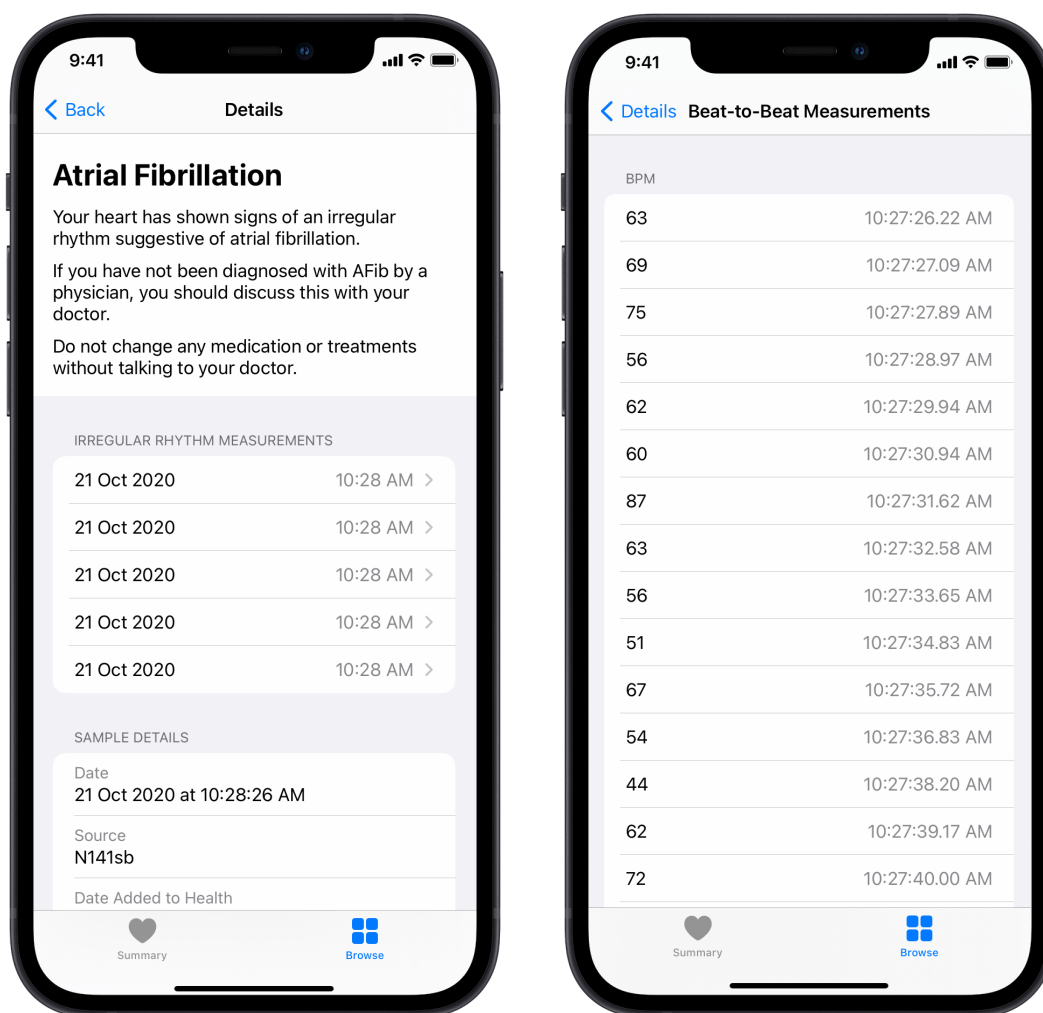
Rilevazione delle aritmie mediante FPG

Descrizione tecnica e delle funzionalità

Apple Watch dispone di un sensore ottico della frequenza cardiaca che impiega luci LED verdi abbinata a fotodiodi fotosensibili in grado di rilevare l'impulso di volume di sangue al polso dell'utente usando la fotopleletismografia. Questi sensori e algoritmi sottostanti rappresentano la base della rilevazione della frequenza cardiaca (FC) e della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) possibile con Apple Watch Series 1 e modelli successivi. Per determinare l'HRV, Apple Watch acquisisce, con un intervallo che va dalle due alle quattro ore, un tacogramma (un grafico del tempo intercorso tra un battito e l'altro). A partire da watchOS 5.1.2, gli utenti possono inoltre scegliere di abilitare la funzione di rilevazione delle aritmie sfruttando questi tacogrammi. Per usare la funzionalità di notifica di ritmo cardiaco irregolare su Apple Watch, gli utenti devono prima completare l'attivazione nell'app Salute sul proprio iPhone abbinato per imparare a usare la funzione e ricevere informazioni sulla FA. Per ulteriori informazioni sull'esperienza utente, visitare support.apple.com/it-it/HT208931.

Se la rilevazione delle aritmie mediante FPG è attiva, Apple Watch classifica ciascun tacogramma usando un algoritmo proprietario per determinare l'eventuale presenza di ritmo irregolare. Un tacogramma irregolare avvia una serie di tacogrammi acquisiti con maggiore frequenza (quanto più spesso possibile, alla distanza minima di 15 minuti) e relativa analisi. Apple Watch raccoglie e analizza i tacogrammi solo se l'utente rimane fermo per un tempo sufficiente a ottenere la lettura. Pertanto l'algoritmo non monitora sempre l'utente, bensì lo fa in modo opportunistico quando è disponibile un segnale adeguato per la raccolta e l'analisi. Se in una sequenza di sei tacogrammi (incluso quello iniziale), cinque vengono classificati come irregolari in un periodo di 48 ore, l'utente riceve la notifica di una potenziale aritmia. Oltre a ricevere la notifica, all'interno dell'app Salute, l'utente può accedere a informazioni aggiuntive relative a tali tacogrammi irregolari (Figura 1). Se due tacogrammi non vengono classificati come irregolari prima del raggiungimento della soglia, il ciclo viene resettato e la raccolta dei tacogrammi riprende alla frequenza iniziale, ogni due ore.

Figura 1: Vista dell'app Salute con le misurazioni del ritmo irregolare



Nell'app Salute gli utenti possono scoprire le volte in cui l'algoritmo ha identificato un tacogramma irregolare che ha contribuito all'invio di una notifica (sinistra). Toccando una data e un orario, l'utente riesce a visualizzare le misurazioni tra un battito e l'altro rilevate da ciascun tacogramma.

Sviluppo preclinico

Prima del test clinico sono stati condotti studi per sviluppare l'algoritmo di rilevazione mediante FPG e per valutarne l'efficacia in varie condizioni e comportamenti dell'utente, tra cui: respirazione profonda, guida di un'auto, tremori e movimento della mano, ridotta perfusione di mano o polso, utilizzo notturno dell'orologio, rapida risposta ventricolare in soggetti con FA e con altre aritmie. Questi studi sono stati eseguiti su 2300 soggetti di controllo e oltre 500 soggetti con FA.

Poiché l'FPG sfrutta l'assorbimento della luce, l'algoritmo di rilevazione dell'aritmia è stato testato con diversi tipi e tonalità di pelle per garantire un numero sufficiente di regolazioni della piattaforma di sensori nel contesto degli algoritmi usati per rilevare le aritmie. La melanina presenta un'alta assorbività alla lunghezza d'onda usata dai LED verdi di Apple Watch, rendendo potenzialmente più difficile la misurazione della frequenza cardiaca con FPG in soggetti dalla pelle più scura. Per ovviare al problema, la piattaforma di sensori Apple Watch regola la corrente dei LED (e quindi la luce emessa), il guadagno dei fotodiodi (fotosensibilità) e la frequenza di acquisizione dei dati per garantire un'adeguata ampiezza del segnale su tutte le tonalità della pelle umana.

Per la convalida sono stati analizzati 1,3 milioni di tacogrammi provenienti da 1124 soggetti (51% donne) con diversi tipi e tonalità di pelle (sulla base della scala Fitzpatrick e misurazioni della tonalità della pelle sul polso tramite spettrofotometro). Inizialmente l'interesse degli ingegneri si è concentrato sulle ampiezze di segnale in soggetti con la pelle scura, perciò quasi il 5% dei soggetti arruolati presentava un fototipo VI della scala Fitzpatrick. La convalida ha dimostrato l'assenza di differenze significative nella sensibilità o specificità dell'algoritmo con i vari tipi o tonalità di pelle.

Convalida clinica

Apple Heart Study

L'Apple Heart Study (AHS) è uno studio prospettico, pragmatico a braccio singolo condotto in modalità virtuale per valutare la capacità dell'algoritmo di Apple Watch che notifica il ritmo irregolare di identificare aritmie che suggeriscono la presenza di FA. Nello studio, se un utente raggiungeva la soglia di cinque su sei, riceveva una notifica su iPhone e Apple Watch e aveva la possibilità di contattare un medico di telemedicina per l'invio di un dispositivo ambulatoriale ECG Patch, ePatch (da BioTelemetry, Inc. a Conshohocken, PA). Ai partecipanti è stato chiesto di indossare l'ePatch per sette giorni; tuttavia, i dati raccolti sono stati considerati adeguati con un periodo minimo analizzabile di un'ora.

I risultati completi dello studio AHS sono stati pubblicati a novembre 2019 nel *New England Journal of Medicine* (Perez, Marco V., et al. "Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation." *New England Journal of Medicine* 381.20 (2019): 1909–1917).

Disegno sperimentale del sottostudio AHS

È stato condotto un sottostudio dei dati raccolti dall'AHS per determinare se l'algoritmo di classificazione dei tacogrammi (per singolo individuo o spot) e l'algoritmo del ciclo di conferma (livello di allerta, cinque tacogrammi su sei) hanno un valore predittivo positivo (VPP) accettabile rispetto al monitoraggio dell'ePatch nell'identificazione di ritmi irregolari compatibili con la FA in un sottogruppo di partecipanti. I ricercatori dell'AHS erano al corrente del sottostudio, delle relative analisi e dell'invio dei dati alla Food and Drug Administration (FDA), ma durante lo svolgimento dell'AHS sono stati mantenuti in cieco. Il comitato di revisione istituzionale (IRB) che ha approvato l'AHS ha determinato che il sottostudio era esente dalla vigilanza del comitato stesso. Tutti i partecipanti all'AHS hanno espresso il consenso informato, che comprendeva l'uso dei dati dello studio ai fini del sottostudio.

I dati del sottostudio sono stati raccolti da partecipanti all'AHS arruolati tra il 30 novembre 2017 e il 22 giugno 2018. I soggetti del sottostudio hanno ricevuto una notifica di ritmo irregolare dall'app AHS e successivamente

hanno ricevuto e indossato un dispositivo ePatch per l'interpretazione dei risultati dell'ECG ambulatoriale. I tacogrammi irregolari iniziali che hanno originato la prima notifica e il potenziale primo incontro in telemedicina non sono stati analizzati nell'ambito del sottostudio; sono stati considerati soltanto i tacogrammi irregolari e le notifiche che hanno avuto luogo mentre l'utente indossava l'ePatch fornito nell'ambito dello studio.

Due valutatori indipendenti degli ECG con abilitazione professionale in cardiologia o elettrofisiologia negli Stati Uniti hanno eseguito l'analisi e la valutazione dei tracciati ECG, classificandoli come RS, FA, altro ritmo irregolare o non leggibili. In caso di disaccordo tra i due, il tracciato è stato esaminato anche da un terzo valutatore con qualifiche simili. I valutatori sono stati mantenuti in cieco rispetto alla classificazione dei tacogrammi. La classificazione degli ECG da parte dei valutatori e quella dei tacogrammi determinata dall'algoritmo sono state inviate in modo sicuro alla persona esperta di statistica incaricata dallo studio per l'analisi dei dati.

Risultati

Per il 41,6% dei 226 partecipanti al sottostudio (94 partecipanti) che hanno ricevuto la notifica iniziale di aritmia e indossato un ePatch per circa una settimana, l'ePatch ha rilevato la FA. Mentre indossavano contemporaneamente Apple Watch e un ePatch, 57 partecipanti su 226 hanno ricevuto una notifica di FA (ossia, su 6 tacogrammi consecutivi, 5 sono stati classificati come anomali). Di questi nel 78,9% dei casi (45 partecipanti) la FA era coerente con i dati dell'ePatch e il 98,2% (56 partecipanti) ha mostrato FA o altre aritmie clinicamente rilevanti. Questi risultati dimostrano che, seppur nella maggior parte dei casi la notifica rappresenta accuratamente la presenza di FA, in alcuni casi può indicare la presenza di un'aritmia diversa dalla FA. Non si sono osservati effetti collaterali rilevanti causati dai dispositivi.

Rilevazione mediante ECG

Descrizione tecnica e delle funzionalità

Apple Watch Series 4, Series 5 e Series 6 incorporano un elettrodo in titanio all'interno della Digital Crown e uno strato ultrasottile di cromo, silicio e nitrato di carbonio applicato al fondo in cristallo di zaffiro di Apple Watch. L'app ECG legge e registra gli impulsi elettrici che controllano il cuore dalla punta del dito dell'utente (tramite la Digital Crown) e dal polso (tramite il fondo di Apple Watch), creando così un circuito chiuso. Per usare l'app ECG su Apple Watch, l'utente deve prima completare l'attivazione nell'app Salute sul suo iPhone abbinato per imparare a usare la funzione e ricevere informazioni sulla FA. Per generare un ECG, l'utente deve aprire l'app ECG installata su Apple Watch, quindi toccare per 30 secondi la Digital Crown con un dito della mano (opposta al polso sul quale indossa Apple Watch). La polarità delle derivazioni è determinata dal polso scelto nelle impostazioni di Apple Watch.

Una volta ottenuto l'ECG, viene usato un algoritmo proprietario per classificarne il tracciato come RS, FA o non soddisfacente in ECG 1.0. Con ECG 2.0, se disponibile, saranno disponibili anche le classificazioni aggiuntive come FA con alta frequenza cardiaca (FC 100-150) e la differenziazione aggiuntiva tra scarsa registrazione e letture non soddisfacenti. Queste classificazioni del ritmo cardiaco (frequenza cardiaca media, i sintomi riportati dall'utente e la forma d'onda) sono tutte aggiunte e archiviate nell'app Salute e si possono condividere in formato PDF dall'app sull'iPhone abbinato dell'utente. Per saperne di più sull'esperienza utente, visitare support.apple.com/it-it/HT208955.

Sviluppo preclinico

Anche la rilevazione del segnale ECG e l'algoritmo di classificazione sono stati testati in vari studi prima di iniziare la convalida clinica. I sensori e l'algoritmo di classificazione sono stati testati su individui con caratteristiche diverse per provenienza etnica, circonferenza del polso, indice di massa corporea, età, aritmie diverse dalla FA, tensione del cinturino intorno al polso, postura, stato di esercizio/sudore. I test hanno coinvolto circa 2500 persone, di cui approssimativamente il 25% con precedente diagnosi di FA o altri tipi di ritmo cardiaco irregolare.

Una maggiore frequenza di ECG "illeggibili" ha costituito la principale variazione nelle prestazioni dell'algoritmo. I fattori che hanno determinato questa variazione sono stati la ridotta ampiezza di segnale (dovuta a una deviazione assiale destra, notata soprattutto nelle persone con IMC basso, o causata dal sudore durante i test dopo l'attività fisica) e gli artefatti da movimento risultanti dal comportamento dell'utente. Apple Watch usa elettrodi a secco progettati per essere robusti dal punto di vista meccanico e resistenti alla corrosione, così come ci si aspetta da un dispositivo indossabile. Tuttavia, rispetto agli elettrodi temporanei a gel usati nei dispositivi clinici, gli elettrodi a secco, soprattutto se posizionati sulle estremità, sono intrinsecamente più inclini a introdurre tipi di rumore come quelli precedentemente descritti.

Oltre ai suddetti fattori, anche la presenza di certe aritmie diverse dalla FA ha alterato in modo significativo le prestazioni dell'algoritmo rispetto ai soggetti in ritmo sinusale. Queste anomalie e i relativi risultati sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Aritmie diverse dalla fibrillazione atriale e loro influenza sulle prestazioni dell'algoritmo (ECG 2.0)

Aritmia	Variazione
Blocco di branca sinistra o destra	7,9% delle sperimentazioni classificato come FA
Blocco AV di primo grado	10,2% delle sperimentazioni non classificato; delle sperimentazioni classificate, il 2,4% classificato come FA
Bigeminismo	92,5% non classificato
Extrasistoli ventricolari frequenti	48,8% delle sperimentazioni non classificato; di quelle classificate, il 24,1% classificato come FA
Extrasistoli atriali frequenti	19,8% delle sperimentazioni non classificato; di quelle classificate, il 23,5% classificato come FA
Tachicardia atriale	7,7% classificato come FA
Ritmo cardiaco misto	46,5% delle sperimentazioni non classificato; di quelle classificate, il 29,7% classificato come FA
FC alta/bassa (al di fuori dell'intervallo 50-50 bpm)	94,8% non classificato

Convalida clinica

Disegno sperimentale

Apple è lo sponsor di due studi multicentrici per convalidare la capacità dell'app ECG (1) di generare una forma d'onda ECG simile a quella prodotta in un ECG a singola derivazione da un elettrocardiogramma a 12 derivazioni e (2) di sfruttare un algoritmo per la classificazione del ritmo cardiaco allo scopo di utilizzare questo ECG a singola derivazione per classificare le frequenze cardiache come RS o FA.

Studio di convalida clinica ECG 1.0

Uno studio di convalida clinica è stato eseguito per convalidare le prestazioni dell'app ECG 1.0. Gli endpoint primari dello studio sono stati la sensibilità dell'algoritmo di classificazione nel rilevare la FA e la specificità nel rilevare il RS. Un comitato di revisione istituzionale esterno ha approvato il protocollo, il modulo di consenso informato e tutti gli altri materiali rilevanti prima dell'arruolamento dei soggetti e tutti i soggetti hanno acconsentito in forma scritta alla partecipazione prima dell'arruolamento.

Per lo studio sono stati arruolati partecipanti con FA nota e altri senza anomalie note nel ritmo cardiaco. È stato chiesto loro di registrare tre elettrocardiogrammi a singola derivazione usando l'app ECG mentre in contemporanea il personale dello studio registrava tre elettrocardiogrammi a 12 derivazioni usando un dispositivo medico approvato dalla FDA (dispositivo ECG CardioSoft di GE Healthcare). Le prime sperimentazioni sono state considerate per la valutazione e l'analisi. I partecipanti sono stati aiutati a posizionare correttamente l'Apple Watch ed è stato spiegato loro di non muovere le braccia, per esempio appoggiandole sul tavolo o sulle gambe. Prima di eseguire il test, potevano esercitarsi ad acquisire campioni di dati.

Per il test (1), tre tecnici di cardiologia indipendenti abilitati hanno sovrapposto i tracciati generati da 140 soggetti selezionati casualmente (70 FA, 70 RS) ai corrispondenti tracciati a singola derivazione generati dal dispositivo medico, per confrontare visivamente la morfologia di sei complessi PQRST consecutivi. I tecnici hanno classificato ogni tracciato come test superato/non superato in base alla somiglianza morfologica determinata visivamente. Inoltre è stato chiesto loro di misurare, con approssimazione al millimetro più vicino, l'ampiezza dell'onda R rispetto alla linea isoelettrica per i primi due complessi QRS, sia nel tracciato di riferimento sia in quello generato dall'app ECG, valutando la concordanza tra i due.

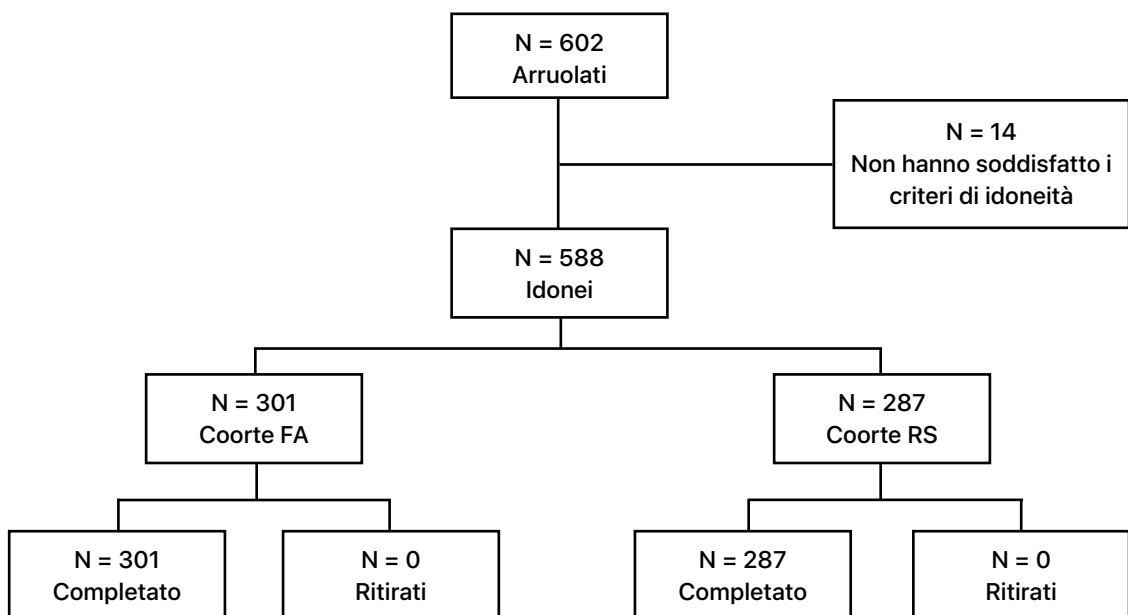
Per il test (2), ogni tracciato di riferimento generato dall'ECG a 12 derivazioni è stato esaminato in cieco da tre cardiologi indipendenti con abilitazione professionale negli Stati Uniti, i quali hanno classificato il ritmo come RS, FA, altro (né RS né FA nei parametri di frequenza cardiaca) o illeggibile (impossibile produrre una diagnosi poiché il tracciato era inadeguato alla lettura). L'algoritmo dell'app ECG ha classificato l'ECG generato dall'app ECG come RS, FA, non classificabile o illeggibile. Sono state quindi calcolate la sensibilità e la specificità della classificazione come RS e FA da parte dell'app ECG (per gli ECG classificabili) facendo il confronto con l'interpretazione dell'ECG a 12 derivazioni effettuata dai cardiologi. Infine, a un cardiologo indipendente con abilitazione professionale negli Stati Uniti è stato chiesto di classificare in cieco i tracciati generati dall'app ECG in base alle stesse categorie.

Per le analisi degli endpoint primari è stato calcolato il limite inferiore esatto dell'intervallo di confidenza unilaterale al 97,5% per la sensibilità e la specificità. Se il limite inferiore per la sensibilità superava il 90%, l'ipotesi nulla veniva rifiutata in favore della sensibilità eccedente il 90%. Se il limite inferiore per la specificità superava il 92%, l'ipotesi nulla veniva rifiutata in favore della specificità eccedente il 92%.

Risultati

Lo studio ha arruolato 602 soggetti, 588 dei quali soddisfacevano i criteri di idoneità. Dei 588 soggetti, 301 con FA auto-riferita sono stati assegnati alla coorte FA e 287 soggetti senza FA auto-riferita sono stati assegnati alla coorte RS. Le assegnazioni alle due coorti sono servite per garantire arruolamenti adeguati; i valutatori sono stati mantenuti in cieco rispetto alle coorti e la presenza o assenza di FA era basata esclusivamente sugli ECG ottenuti durante i test. I 14 soggetti che hanno completato lo studio senza essere assegnati a una coorte di arruolamento non erano idonei alla partecipazione a causa di una storia di FA parossistica senza FA sull'ECG al momento dello screening. Tutti i soggetti idonei hanno completato lo studio (Figura 2). Durante lo studio non sono stati segnalati eventi avversi.

Figura 2: Diagramma di flusso delle informazioni sui soggetti



Tre tecnici di cardiologia indipendenti abilitati hanno rilevato equivalenza morfologica visiva tra la forma d'onda dell'app ECG e quella dell'ECG a singola derivazione di riferimento generata dal dispositivo clinico standard nel 98,4% dei tracciati analizzati nella coorte FA e nel 100% di quelli della coorte RS (Tabella 2). La percentuale dei soggetti complessivi che hanno superato il test è stata del 99,2% (limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% = 95,7%). I tracciati sono stati esclusi qualora fosse impossibile individuare sei battiti consecutivi (complessi PQRST) privi di artefatti in uno dei due set di tracciati (dell'app ECG o di riferimento).

Tabella 2. Confronto delle forme d'onda

Caratteristiche	Soggetti FA (N = 61)	Soggetti RS (N = 65)	Totale (N = 126)	Limite inferiore dell'intervallo di confidenza*	Valore P**
Numero di coppie di tracciati del soggetto (tracciati dell'app ECG e di riferimento) con valutazione	60	65	125		
Numero di coppie di tracciati del soggetto leggibili (tracciati dell'app ECG e di riferimento)	61	65	126		
Proporzione di tracciati dei soggetti con valutazione	60/61 (98,4%)	65/65 (100%)	125/126 (99,2%)	95,7%	< 0,0001
Numero di coppie di tracciati dei soggetti escluse	8	5	13		

*Limite inferiore binomiale esatto dell'intervallo di confidenza unilaterale al 97,5% del totale

**Test delle ipotesi per il successo del soggetto > 0,8

Abbreviazioni FA = fibrillazione atriale, RS = ritmo sinusale

A ulteriore conferma che le forme d'onda generate dall'app ECG e quelle del dispositivo di riferimento fossero simili, la classificazione in cieco eseguita dai cardiologi sui tracciati dell'app ECG è stata

confrontata con la classificazione che il cardiologo ha eseguito sui tracciati di riferimento (Tabella 3). La percentuale di concordanza della classificazione dei tracciati con i risultati di riferimento FA e RS è stata rispettivamente del 100% e del 99,1%. I tracciati illeggibili sono stati esclusi da questa analisi.

Tabella 3. Classificazione dei tracciati dell'app ECG e dei tracciati di riferimento

Caratteristiche	Totale (N = 522)
Risultato finale ECG di riferimento = FA	263
Classificazione del tracciato dell'app ECG = FA	239/263 (90,9%)
Classificazione del tracciato dell'app ECG = RS	0/263 (0,0%)
Classificazione del tracciato dell'app ECG = Altro	0/263 (0,0%)
Classificazione del tracciato dell'app ECG = Illeggibile	24/263 (9,1%)
% di concordanza con il risultato di riferimento FA*	239/239 (100,0%)
Risultato finale ECG di riferimento = RS	244
Classificazione del tracciato dell'app ECG = FA	0/244 (0,0%)
Classificazione del tracciato dell'app ECG = RS	232/244 (95,1%)
Classificazione del tracciato dell'app ECG = Altro	2/244 (0,8%)
Classificazione del tracciato dell'app ECG = Illeggibile	10/244 (4,1%)
% di concordanza con il risultato di riferimento RS*	232/234 (99,1%)
Risultato finale ECG di riferimento = Altro	15
Classificazione del tracciato dell'app ECG = FA	0/15 (0,0%)
Classificazione del tracciato dell'app ECG = RS	3/15 (20,0%)
Classificazione del tracciato dell'app ECG = Altro	12/15 (80,0%)
Classificazione del tracciato dell'app ECG = Illeggibile	0/15 (0,0%)
% di concordanza con il risultato di riferimento Altro*	12/15 (80,0%)

*I tracciati illeggibili sono stati esclusi

Abbreviazioni: FA = fibrillazione atriale, RS = ritmo sinusale

Un totale di 485 su 602 coppie di tracciati dell'app ECG e di riferimento sono state dichiarate classificabili. Nel caso delle restanti coppie, il tracciato dell'app ECG o quello di riferimento sono stati considerati illeggibili o non classificabili. La Tabella 4 mostra la scomposizione tra la coorte FA e quella RS.

Tabella 4. Classificazione degli algoritmi dell'app ECG e risultati finali dei tracciati di riferimento

Classificazione degli algoritmi dell'app ECG	Classificazione dei tracciati di riferimento				
	RS	FA	Altro	Illeggibile	Totale
RS	238	4	4	1	247
FA	1	236	2	2	241
Non classificabile	6	7	6	0	19
Illeggibile	18	30	1	0	49
Risultato del dispositivo non riportato*	32	13	1	0	46
Totale	295	290	14	3	602

*Risultati non riportati in base a criteri stabiliti (come sincronizzazione non rilevata) per tutti i soggetti tranne uno

Abbreviazioni: FA = fibrillazione atriale, RS = ritmo sinusale

La classificazione dell'algoritmo dell'app ECG ha ottenuto una sensibilità del 98,3% e una specificità del 99,6% (Tabella 5). Ampliando l'analisi includendo anche il 2,4% (7 su 290) e il 2,0% (6 su 295) di tracciati categorizzati come non classificabili dal dispositivo nelle coorti FA e RS, la sensibilità è risultata del 95,5% (IC 95%: 92,2%, 97,8%) e la specificità del 97,1% (IC 95%: 94,2%, 98,8%). Questi risultati hanno confermato gli endpoint primari prespecificati nel disegno di questo studio. Inoltre, il 12,2% (68 su 556) delle registrazioni è risultato inconcludente (illeggibile o non classificabile), pertanto non sono state classificate né come RS né come FA. Ammettendo nell'analisi le registrazioni inconcludenti, l'app ECG ha classificato correttamente il RS nel 90,5% dei soggetti con RS (238 su 263) e la FA nell'85,2% dei soggetti con FA (236 su 277). I risultati della convalida clinica riflettono l'uso in un ambiente controllato. L'utilizzo dell'app ECG nel mondo reale potrebbe risultare in un numero maggiore di tracciati considerati inconcludenti e non classificabili.

Tabella 5. Analisi di sensibilità e specificità - Tracciati classificabili

Parametro	Valore	Limite inferiore dell'intervallo di confidenza*	Valore P**
Risultato finale ECG di riferimento = FA (n)	240		
Risultato dell'app ECG = FA	236/240 (98,3%)		
Risultato dell'app ECG = RS	4/240 (1,7%)		
Sensibilità	236/240 (98,3%)	95,8%	< 0,0001
Risultato finale ECG di riferimento = RS (n)	239		
Risultato dell'app ECG = FA	1/239 (0,4%)		
Risultato dell'app ECG = RS	238/239 (99,6%)		
Specificità	238/239 (99,6%)	97,7%	< 0,0001

*Limite inferiore binomiale esatto dell'intervallo di confidenza unilaterale

**Test delle ipotesi per sensibilità > 0,9 e specificità > 0,92

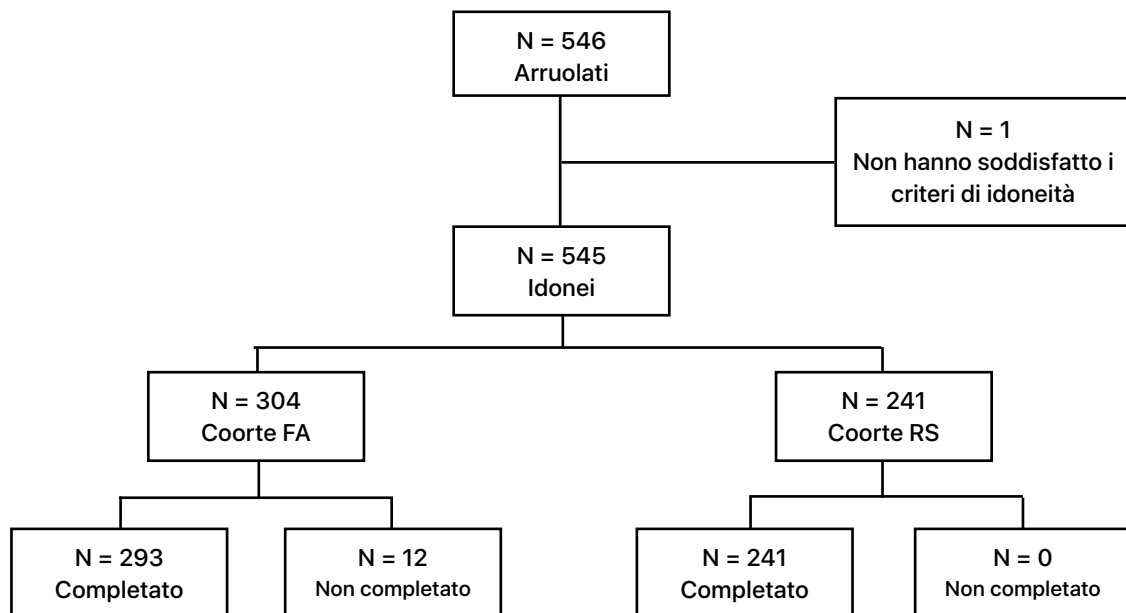
Abbreviazioni: FA = fibrillazione atriale, RS = ritmo sinusale

Studio di convalida clinica ECG 2.0

Un secondo studio è stato condotto a sostegno e convalida degli algoritmi sperimentali dell'app ECG 2.0 (dispositivo di test) che espandono l'intervallo di FC classificabile (50-150 bpm) e introducono nuovi risultati di classificazione (RS, RS con alta FC, FA, FA con alta FC, non soddisfacente e scarsa registrazione). L'obiettivo di questo studio era quello di valutare le prestazioni del dispositivo di test. Gli endpoint primari valutati sono stati specificità e sensibilità. Gli endpoint secondari hanno incluso una classificazione corretta delle seguenti categorie di soggetti su tracciati specifici leggibili e classificabili del test ECG: NSR (FC 50-150), RS su ECG simultaneo a 12 derivazioni come RS; FA (FC 50-99), FA su ECG simultaneo a 12 derivazioni come FA, tachicardia sinusale (FC 100-150), RS su ECG simultaneo a 12 derivazioni come alta frequenza cardiaca e FA con alta frequenza cardiaca (FC 100-150), FA su ECG simultaneo a 12 derivazioni simultaneo come FA. Inoltre è stata valutata l'equivalenza tra la forma d'onda generata dall'app ECG e quella dell'ECG a singola derivazione generata dall'ECG a 12 derivazioni (misurata dalla corrispondenza tra morfologia accettabile dei complessi PQRST e ampiezza dell'onda R), similmente alla valutazione della forma d'onda eseguita nello studio di convalida clinica ECG 1.0.

La conduzione di questo studio è stata approvata dal comitato di revisione istituzionale idoneo dei rispettivi centri di sperimentazione dello studio prospettico, multicentrico statunitense. Il ricercatore del centro ha ottenuto l'approvazione del comitato di revisione istituzionale, il modulo di consenso informato e tutto il materiale inerente al soggetto presso il centro di sperimentazione prima della partecipazione allo studio.

Figura 3: Diagramma di flusso delle informazioni sui soggetti



I soggetti dello studio hanno incluso soggetti con RS normale allo screening (con assenza di anamnesi di FA) e soggetti con FA persistente, permanente o cronica in FA durante lo screening. A tutti i soggetti è stato chiesto di sottoporsi a un ECG a 12 derivazioni e contemporaneamente a un ECG separato a singola derivazione completo con Apple Watch; sono state condotte tre sperimentazioni con ciascun soggetto. La stessa procedura è stata seguita per le sessioni di esercizio fisico; ai soggetti considerati in forma fisica idonea è stato chiesto di fare esercizio fisico per cinque minuti usando una cyclette per raggiungere l'FC target. Sia per le sessioni di riposo che per quelle di attività fisica, le prime sperimentazioni sono state considerate per la valutazione e l'analisi.

Due cardiologi indipendenti con abilitazione professionale negli Stati Uniti hanno esaminato in cieco gli ECG a 12 derivazioni ai fini della diagnosi di FC e ritmo cardiaco. In caso di disaccordo tra i due, è stata effettuata una valutazione da un terzo valutatore. Per ogni ECG a 12 derivazioni è stata calcolata l'FC. L'FC è stata registrata ed è stato selezionato il codice diagnostico dell'FC che corrisponde all'FC osservata nell'ECG di riferimento. Le seguenti diagnosi di ritmo cardiaco sono state valutate in base ai dati dell'ECG a 12 derivazioni: RS, FA, tachicardia sopraventricolare (TSV), un altro ritmo irregolare (contrazioni atriali e ventricolari premature frequenti, flutter atriale, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, blocco AV di secondo grado tipo I, blocco AV di secondo grado tipo II, blocco AV di terzo grado, e altro), e non interpretabili. Tre tecnici di cardiologia o i cardiologi hanno esaminato in cieco la forma d'onda durante la valutazione dei dati ECG da coppie di tracciati ECG. Un valutatore ha identificato i primi sei complessi PQRST leggibili consecutivi senza artefatti con corrispondenza tra il tracciato del dispositivo del soggetto e il tracciato del dispositivo di riferimento per la valutazione, i quali sono stati utilizzati da due altri valutatori. I tracciati sono stati esclusi se non venivano riscontrati sei battiti consecutivi.

Per l'analisi degli endpoint primari è stato applicato il metodo bootstrap per ottenere intervalli di confidenza bilaterali al 95% per sensibilità e specificità, avendo raccolto i dati dagli stessi soggetti dello studio a riposo e dopo l'attività fisica. I soggetti con almeno un risultato valutato di FA (per sensibilità) o RS (per specificità) e con un risultato dell'algoritmo classificabile (RS o FA), sono stati selezionati casualmente con sostituzione. I 2,5° e 97,5° percentili di distribuzione delle valutazioni bootstrap rappresentavano limiti di intervalli di confidenza bilaterali al 95%. Se i limiti inferiori dell'intervallo di confidenza per sensibilità e specificità eccedevano rispetto all'obiettivo di prestazioni prestabilito associato a queste metriche di

performance (90% per sensibilità e 92% per specificità), l'ipotesi di nullità veniva rifiutata in favore di ipotesi alternative. Da un confronto delle forme d'onda, i dati provenienti dalla prima sperimentazione condotta su soggetti dello studio selezionati casualmente (mentre i soggetti erano a riposo o dopo aver svolto attività fisica) sono stati usati per testare le ipotesi di valutazione della forma d'onda usando il metodo di campionamento bootstrap. Se il 2,5° percentile della distribuzione bootstrap per la proporzione di valutazione della morfologia eccedeva l'80%, l'ipotesi di nullità (con proporzione di valutazione della morfologia inferiore all'80%) veniva rifiutata. Lo stesso criterio è stato applicato alla valutazione della proporzione di concordanza dell'ampiezza dell'onda R.

Risultati

Sono stati arruolati in totale 546 soggetti, di cui 305 nella coorte FA e 241 nella coorte NSR (ritmo sinusale normale). Un soggetto appartenente alla coorte FA è stato escluso per ragioni di idoneità. Dei 546 soggetti, 534 (293 in coorte FA e 241 in coorte NSR) hanno completato lo studio; 12 soggetti in coorte FA non hanno completato lo studio.

Tre diversi tecnici di cardiologia hanno riesaminato l'analisi di valutazione della forma d'onda a fini di trasparenza. Per la valutazione sono stati usati un orologio abbinato e i tracciati di riferimento. In totale 91 soggetti (100%) presentavano una coppia tracciati "a riposo" leggibile, 87 soggetti (100%) presentavano una coppia di tracciati "dopo l'attività fisica" leggibile e 93 soggetti (100%) presentavano almeno una coppia di tracciati "a riposo" o "dopo l'attività fisica".

L'analisi classificabile consisteva di tutti i soggetti che presentavano coppie di tracciati dell'app ECG 2.0 e risultati valutati dall'ECG a 12 derivazioni. In totale 512 soggetti (n = 279 nella coorte FA e n = 233 nella coorte NSR) sono stati considerati classificabili. L'analisi di valutazione della forma d'onda (definita come soggetti selezionati casualmente con coppie di tracciati leggibili dall'app ECG e dalla singola derivazione dell'ECG a 12 derivazioni) comprendeva in totale 93 soggetti (n = 48 in coorte FA e n = 45 in coorte NSR).

La Tabella 6 presenta i dati incrociati dell'app ECG 2.0 e i risultati valutati dell'ECG a 12 derivazioni per i dati combinati a riposo e dopo l'attività fisica. Per le categorie RS e FA è stato raggiunto un alto livello di concordanza tra i risultati valutati dell'ECG a 12 derivazioni e quelli dell'app ECG. Per i tracciati dell'ECG a 12 derivazioni valutati come RS (n = 470), in totale 436 risultati sono stati classificati anche come RS dall'app ECG. Per i tracciati dell'ECG a 12 derivazioni valutati come FA (n = 521), in totale 474 risultati sono stati classificati come FA dall'app ECG. L'app ECG ha classificato 9 risultati come RS, 37 risultati come FA, 13 risultati come non soddisfacenti e 9 risultati come scarsa registrazione, valutati come altro (TSV o altro) dall'ECG a 12 derivazioni.

Tabella 6. Tabella di classificazione incrociata dei risultati dell'app ECG e dell'ECG a 12 derivazioni (a riposo e dopo l'attività fisica) - set di analisi classificabili

Convalida sul campo usando i risultati dell'ECG a 12 derivazioni						
Risultato dell'app ECG	RS (50≤FC≤150)	FA (50≤FC≤150)	Altro (TVS o altro con FC 50-150; FC<50; FC>50)	Non interpretabile	Non disponibile	Totale
RS [RS (50-99); NSR tachicardia sinusale (100-150)]	436	7	9	0	2	454
FA (50≤FC≤150)	3	474	37	0	6	520
Inconcludente [inclusa FC<50; FC>150]	10	13	13	0	1	37
Scarsa registrazione	14	23	9	0	3	49
Non disponibile	7	4	1	1	0	13
Totale	470	521	69	1	12	1073

Abbreviazioni: FA = fibrillazione atriale, RS = ritmo sinusale, FC = frequenza cardiaca, TVS = tachicardia sopraventricolare

La specificità dell'app ECG 2.0 è stata valutata al 99,3%, e la sensibilità al 98,5% (Tabella 7). I limiti inferiori dell'intervallo di confidenza della valutazione di specificità (98,4%) e di sensibilità (97,3%) eccedevano l'obiettivo di prestazioni prestabilito associato a queste metriche di performance, quindi l'ipotesi di nullità per specificità e sensibilità è stata rifiutata in favore di ipotesi alternative e gli endpoint primari di specificità e sensibilità sono stati rispettati. La specificità a riposo è stata valutata al 99,1%, e la sensibilità a riposo al 98,5%. La specificità dopo l'attività fisica è stata valutata al 99,5%, e la sensibilità dopo l'attività fisica al 98,6%. Per i dati combinati a riposo e dopo l'attività fisica è stata condotta un'ulteriore analisi che includeva nel calcolo la categoria di classificazione dell'algoritmo "inconcludente". La derivante specificità è stata valutata al 97,1%, mentre la sensibilità a riposo al 96,0%.

Si è osservato un alto livello di concordanza tra i risultati del ritmo FC dell'ECG a 12 derivazioni e quelli dell'app ECG. Il livello di falsa classificazione era basso se messo a confronto con i risultati dei tracciati di riferimento dell'ECG a 12 derivazioni. La Tabella 8 fornisce una sintesi dei risultati che confermano gli endpoint secondari per la corretta classificazione dei pazienti con NSR (FC 50-99, RS su ECG simultaneo a 12 derivazioni), come RS, FA (FC 50-99, FA su ECG simultaneo a 12 derivazioni) come FA, tachicardia sinusale (FC 100-150), RS su ECG simultaneo a 12 derivazioni) come alta frequenza cardiaca, e FA con alta frequenza cardiaca (FC 100-150, FA su ECG simultaneo a 12 derivazioni) come FA (FC maggiore) su tracciato leggibile e classificabile dell'app ECG. La percentuale di RS (FC 50-99) correttamente classificata era del 98,3%, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 96,6% eccedeva l'obiettivo di prestazioni prestabilito del 90% per questo endpoint. La percentuale di FA (FC 50-99) correttamente classificata era del 98,9%, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% eccedeva l'obiettivo di prestazioni prestabilito del 81%. La percentuale di RS (FC 100-150) correttamente classificata era del 90,7%, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 86,7% eccedeva l'obiettivo di prestazioni prestabilito del 81%. La percentuale di FA (FC 100-150) correttamente classificata era del 83,0%, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 77,8% eccedeva l'obiettivo di prestazioni prestabilito del 75,5%.

Tabella 7. Risultati per sensibilità e specificità (risultati degli endpoint primari) - set di analisi classificabili

Parametro	Valore	Intervallo di confidenza bilaterale al 95% con bootstrap*
Combinato (a riposo e dopo l'attività fisica)		
Risultato di riferimento = FA (FC 50-150)	481	
App ECG = FA (FC 50-150)	474/481 (98,5%)	
App ECG = RS (FC 50-150)	7/481 (1,5%)	
Sensibilità	474/481 (98,5%)	(97,3%, 99,6%)
Risultato di riferimento = RS (FC 50-150)	439	
App ECG = FA (FC 50-150)	3/439 (0,7%)	
App ECG = RS (FC 50-150)	436/439 (99,3%)	
Specificità	436/439 (99,3%)	(98,4%, 100,0%)
*I risultati ottenuti dal ricampionamento bootstrap Abbreviazioni: FA = fibrillazione atriale, RS = ritmo sinusale, FC = frequenza cardiaca		

Tabella 8. Percentuale corretta dei ritmi classificabili di FA e RS

Parametro	Valore	Intervallo di confidenza con bootstrap**
Combinato (a riposo e dopo l'attività fisica)*		
Percentuale corretta per RS (FC 50-99) di riferimento	230/234 (98,3%)	(96,6%, 99,6%)
Percentuale corretta per FA (FC 50-99) di riferimento	272/275 (98,9%)	(97,5%, 100%)
Percentuale corretta per RS (FC 100-150) di riferimento	186/205 (90,7%)	(86,7%, 94,6%)
Percentuale corretta per FA (FC 100-150) di riferimento	171/206 (83,0%)	(77,8%, 88,0%)
*Il calcolo della percentuale corretta include i ritmi classificabili dall'app ECG 2.0 di FA e RS **Intervallo di confidenza ottenuto dal ricampionamento bootstrap Abbreviazioni: FA = fibrillazione atriale, FC = frequenza cardiaca, RS = ritmo sinusale		

Inoltre, il confronto di forme d'onda tra l'algoritmo dell'app ECG 2.0 e della singola derivazione dell'ECG a 12 derivazioni ha rivelato che la percentuale totale di valutazione per la morfologia a riposo e dopo l'attività fisica era del 100%, con un totale di cinque risultati esclusi. Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza era al 97,9%, ovvero eccedeva la proporzione di valutazione della morfologia prestabilita dell'80%. La percentuale di valutazione totale per i risultati delle valutazioni dell'onda R a riposo e dopo l'attività fisica era del 97,2%; il limite inferiore dell'intervallo di confidenza era al 93,6%, ovvero eccedeva la proporzione di concordanza dell'ampiezza dell'onda R prestabilita dell'80%. I gruppi a riposo e dopo l'attività fisica hanno mostrato un'onda R simile.

Conclusioni

I clienti Apple Watch hanno ora a disposizione due funzioni opzionali che permettono la rilevazione del ritmo cardiaco irregolare: la funzionalità di notifica di ritmo cardiaco irregolare (disponibile su Apple Watch Series 1 e modelli successivi) e l'app ECG (disponibile su Apple Watch Series 4, Series 5 e Series 6).

La funzionalità di notifica di ritmo cardiaco irregolare è un software che classifica i tacogrammi raccolti in modo opportunistico, notificando agli utenti che attivano la funzione la presenza di un ritmo cardiaco irregolare. L'Apple Heart Study ha dimostrato che dei partecipanti che hanno ricevuto una notifica durante l'utilizzo concomitante di Apple Watch e di un ePatch, il 78,9% ha mostrato FA con l'ePatch e il 98,2% ha mostrato FA e altre aritmie clinicamente rilevanti. Questi risultati indicano che, seppur nella maggior parte dei casi la notifica rappresenta accuratamente la presenza di FA, in alcuni casi può indicare la presenza di un'aritmia diversa dalla FA.

Apple Watch Series 4, Series 5 e Series 6 dispongono di un sensore cardiaco elettrico che (insieme all'app ECG e all'algoritmo) genera una forma d'onda ECG simile a quella dell'ECG a singola derivazione (a singola derivazione) ed è capace di classificare la forma d'onda per individuare la presenza di FA. L'algoritmo proprietario progettato per classificare questi ECG ha mostrato una sensibilità di oltre il 98% e una specificità di oltre il 99% in FA, a confronto con gli ECG registrati con un dispositivo di riferimento e interpretati da esperti clinici indipendenti.

Gli utenti che desiderano usare queste due funzioni devono completare l'esperienza utente che fornisce un percorso formativo sull'interpretazione e la natura non diagnostica di questi risultati e sui limiti degli algoritmi. Entrambe le funzioni ha ricevuto l'approvazione da parte della Food and Drug Administration, di De Novo o la classificazione 510K.