

Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolie- prophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 44
ISSN-online: 1992-0496

Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolie- prophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2011

74

Projektteam

Projektleitung: Dr. Marisa Warmuth, MPH

Projektbearbeitung:

1. Autor: Dr. Marisa Warmuth, MPH

2. Autor: Ines Schumacher, MPH

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Prof. Dr. Günter Christ, 5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, Sozialmedizinisches Zentrum Süd - Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, Kundratstraße 3, 1100 Wien

Interne Begutachtung: Dr. Philipp Mad

Korrespondenz

Marisa Warmuth, marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/ This report should be referenced as follows:

Warmuth M, Schumacher I. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern. Systematischer Review. Decision Support Document Nr. 44; 2011

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

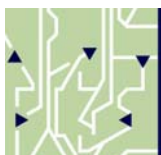
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstraße 64, 6. Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 44
ISSN-online: 1992-0496

© 2011 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	6
1 Technologie/ Verfahren	7
1.1 Hintergrund	7
1.2 Beschreibung der Leistung	9
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	12
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten	12
2 Literatursuche und -auswahl	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Einschlusskriterien	13
2.3 Literatursuche	14
2.4 Literaturauswahl	15
3 Beurteilung der Qualität der Studien	16
4 Datenextraktion	16
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	16
4.2 Wirksamkeit	23
4.3 Sicherheit	24
5 Qualität der Evidenz	27
6 Diskussion	31
7 Empfehlung	35
8 Literaturverzeichnis	37
9 Anhang	41
9.1 Literatursuche	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1: Risk scores for stroke and thrombo-embolism	8
Tabelle 1.2-1: Comparison of the two currently available percutaneous, transseptal left atrial appendage closure devices	11
Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria	13
Tabelle 4.1-1: Results from studies assessing the efficacy of percutaneous left atrial appendage closure	18
Tabelle 4.1-2: Results from studies assessing the safety of percutaneous left atrial appendage closure	20
Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of left atrial appendage closure	28

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	15
---	----

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung:

Vorhofflimmern stellt eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen dar, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt. Die häufigste Komplikation stellen Thrombembolien dar, welche in rund 90% der Fälle aus dem linken Vorhofstrom stammen und meist zu ischämischen Schlaganfällen führen. Der derzeitige Gold-Standard der Behandlung dieser PatientInnen ist die orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K Antagonisten. Der perkutane Verschluss des linken Vorhofstroms ist eine nicht-pharmakologische Methode, um der Entstehung von Thromben im linken Vorhof sowie dem Auftreten von Schlaganfällen vorzubeugen. Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofstroms zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern mit jener der OAK mit Vitamin-K Antagonisten zu vergleichen.

Methode:

Wir führten eine systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken und auf verschiedenen Webseiten durch, welche durch eine Handsuche mittels SCOPUS ergänzt wurde. Weiters richteten wir Anfragen an zwei Hersteller, deren Produkte derzeit kommerziell erwerblich sind. Die Literatursuche erfolgte durch zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte durch eine Wissenschaftlerin und wurde von einer zweiten Wissenschaftlerin kontrolliert. In beiden Fällen wurden Differenzen durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst.

Ergebnisse:

Wir konnten insgesamt sieben Studien identifizieren, welche unseren vorab definierten Einschlusskriterien entsprachen, wobei es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie sowie um sechs Fallserien handelte. Insgesamt deuten die Ergebnisse daraufhin, dass der perkutane Vorhofstrom-Verschluss der OAK bezüglich eines zusammengesetzten Endpunkts der Wirksamkeit nicht unterlegen ist, jedoch vor allem aufgrund operations- und implantat-assoziierten Komplikationen weniger sicher ist als die OAK.

Schlussfolgerung und Empfehlung:

Nachdem der perkutane Verschluss des linken Vorhofstroms vor allem für PatientInnen eine Alternative darstellen könnte, welche für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten nicht infrage kommen und diese Population in den identifizierten Studien nicht untersucht wurde, kann keine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Vorhofstrom-Verschlusses für diese Gruppe von PatientInnen getroffen werden. Die Aufnahme des perkutanen Vorhofstrom-Verschlusses in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen.

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen

häufigste Komplikation = Schlaganfall

Thromben stammen zu 90% aus dem linken Vorhofstrom

perkutaner Vorhofstrom-Verschluss vs. OAK

systematische Literaturrecherche in Datenbanken/ auf Webseiten

Handsuche in SCOPUS

Anfrage an Hersteller

7 Studien: 1 RCT, 6 Fallserien

perkutaner Vorhofstrom-Verschluss hinsichtlich Wirksamkeit der OAK nicht unterlegen, aber weniger sicher

als Alternative, wenn OAK schwierig/ kontraindiziert, aber Population wurde nicht untersucht

Aufnahme in Leistungskatalog dzt. nicht empfohlen

Executive Summary

atrial fibrillation is one of the most common heart rhythm disorders
most frequent complication = stroke
thrombi originate from left atrial appendage in 90%
percutaneous LAA closure vs. OAC

systematic literature search in databases/ on websites
hand search in SCOPUS
contacting of manufacturers

7 studies: 1 RCT, 6 case-series
Percutaneous LAA closure in terms of efficacy non-inferior to OAC, but less safe

as an alternative for patients not eligible for OAC, however, respective population has not been investigated
inclusion into hospital benefit catalogue not recommended at present

Background and research question:

Atrial fibrillation is one of the most common heart rhythm disorders and its prevalence increases with age. The most frequently occurring complication is thromboembolism and in particular ischaemic stroke. It is believed that in more than 90% of all cases the thrombus originates from the left atrial appendage. Currently, the gold standard in the therapy of atrial fibrillation is oral anticoagulation (OAC) with vitamin-K antagonists. The percutaneous closure of the left atrial appendage is a new non-pharmacological approach aiming at eliminating the left atrial appendage from systemic circulation in order to prevent thromboembolic events, such as ischaemic stroke. The aim of our systematic review is to compare the efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage (LAA) closure to prevent thromboembolic events with that of OAC with vitamin-K antagonists.

Methods:

We conducted a systematic literature search in several databases and on various websites. The systematic literature search was complemented by a hand search using SCOPUS. Moreover, we contacted the manufacturers of the two currently available left atrial appendage closure systems. Two review authors independently selected the literature. In addition, one review author extracted data from the included studies and a second review author controlled the extracted data regarding completeness and accuracy. In cases of disagreement, we achieved consensus through discussion or by involving a third person.

Results:

Overall, we identified seven studies that met our pre-specified inclusion criteria. Of these, one was a randomised controlled trial and the remaining six were case-series. The results indicate that percutaneous left atrial appendage closure is not inferior to OAC in terms of a composite endpoint of efficacy. However, it appears to be less safe, mainly due to procedure- and device-related complications.

Conclusion and recommendation:

Percutaneous left atrial appendage closure could be an appropriate alternative for patients who are not eligible for OAC with vitamin-K antagonists. However, in the studies identified in our systematic review this population has not been investigated. Therefore, no conclusion can be drawn on the efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure in this particular group of patients. At present the inclusion of left atrial appendage closure into the hospital benefit catalogue is not recommended.

1 Technologie/ Verfahren

1.1 Hintergrund

Beim Gesunden wird der Herzrhythmus vom Sinusknoten vorgegeben, wobei bei Erwachsenen ein Sinusrhythmus von 60 – 100 Schlägen pro Minute als normokard gilt.

Sinusknoten: 60 – 100 Schläge/ Minute

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen und kann im Rahmen unterschiedlicher kardiovaskulärer Erkrankungen auftreten, wobei die Vorhöfe unabhängig vom Sinusrhythmus unregelmäßig und schnell schlagen, jedoch eine Überleitung des Flimmerns auf die Kammern durch den AV¹-Knoten verhindert wird [1].

Vorhofflimmern: unregelmäßiges, schnelles Schlagen der Vorhöfe

Es wird geschätzt, dass rund 1 – 2% der Bevölkerung an Vorhofflimmern leiden, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen und die Prävalenz mit dem Alter zunimmt. Während weniger als 0,5% der 40- bis 50-Jährigen erkrankt sind, macht dieser Anteil bei den 80-Jährigen bereits 5 – 15% aus. Vorhofflimmern betrifft derzeit europaweit mehr als 6 Millionen Menschen, wobei sich die Prävalenz in den nächsten 50 Jahren aufgrund der alternden Bevölkerung verdoppeln wird [1].

Prävalenz 1 - 2%, steigt mit zunehmendem Alter

Die häufigste Komplikation bei Vorhofflimmern stellt die Ausbildung von Thromben dar, welche abgeschwemmt werden und so zu Thrombembolien führen können, wobei es vor allem zum Auftreten von Schlaganfällen kommt. So erhöht Vorhofflimmern das Risiko für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls um das 4- bis 5- fache [2, 3] und einer von fünf Schlaganfällen ist durch Vorhofflimmern bedingt [1]. Das jährliche Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern beträgt rund 5% und ist damit drei- bis fünfmal höher als bei Sinusrhythmus [4].

Komplikationen: Thrombembolien

4- bis 5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko

Das Schlaganfallrisiko im Rahmen von Vorhofflimmern kann mit Hilfe unterschiedlicher Scores erhoben werden, von denen zwei in Tabelle 1.1-1 dargestellt sind [1, 2, 5]. Dabei nimmt das Schlaganfallrisiko mit steigender Punkteanzahl (0 – 6 Punkte bzw. 0 – 9 Punkte) kontinuierlich zu. CHADS₂ ist das derzeit gebräuchlichste Instrument. CHA₂DS₂-VASc stellt eine modifizierte Version dar, in der eine transiente ischämische Attacke (TIA), ein Schlaganfall oder eine Thrombembolie in der Anamnese sowie Alter ≥75 Jahre als Hauptrisikofaktoren gelten [1, 2].

**CHADS₂-Score/
CHA₂DS₂-VASc-Score:
Schlaganfallrisiko steigt mit zunehmender Punktezahl**

¹ AV-Knoten = Atrioventrikularknoten, Vorhof-Kammer-Knoten

Tabelle 1.1-1: Risk scores for stroke and thrombo-embolism

Risk factor	CHADS ₂ -Score	Risk factor	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score
Cardiac failure	1	Congestive heart failure/ moderate to severe LV ² systolic dysfunction (e.g. LV EF ³ ≤40%)	1
Hypertension	1	Hypertension	1
Age >75y	1	Age ≥75y	2
Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus	1
TIA ⁴ / Stroke	2	TIA/ Stroke/ Thrombo-embolism	2
		Vascular disease ⁵	1
		Age 65 – 74y	1
		Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum Score	6	Maximum Score	9

Therapie:
Rhythmuskontrolle
oder Frequenzkontrolle,
in Kombination mit
antithrombotischer
Therapie

Derzeit bestehen zwei Optionen zur Therapie des Vorhofflimmerns. Erstens die Rhythmuskontrolle, welche durch elektrische (Hochfrequenz-Katheterablation) oder medikamentöse (Amiodaron, Dronedaron) Kardioversion sowie durch medikamentöse Rückfallprophylaxe (Antiarrhythmika) erzielt wird. Zweitens die Frequenzkontrolle (ohne Kardioversion) mittels Beta-Blockern, Kalziumantagonisten, Digoxin oder deren Kombinationen [5, 6]. In Abhängigkeit vom thromboembolischen Risiko erfolgt bei beiden Optionen zusätzlich eine antithrombotische Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) oder Thrombozytenaggregationshemmern [5].

Gold-Standard: OAK mit
Vitamin-K Antagonisten

Der derzeitige therapeutische Gold-Standard der antithrombotischen Therapie besteht in der OAK mit Vitamin-K Antagonisten (Kumarin-Derivate). Die OAK sollte bei allen PatientInnen mit Vorhofflimmern und ≥1 Risikofaktor für Schlaganfall oder Thromboembolie in Abhängigkeit von etwaigen Kontraindikationen, des Blutungsrisikos sowie der PatientInnenpräferenz in Erwägung gezogen werden[1].

Nachteile: geringe
therapeutische Breite,
Interaktion mit
Medikamenten/
Nahrungsmitteln,
schlechte Compliance

Das Ziel der OAK ist ein INR⁶ von 2,5 (range 2,0 – 3,0) [1]. Nachteile der OAK sind die geringe therapeutische Breite der Kumarin-Derivate, welche häufige Kontrollen notwendig macht, die Interaktion mit anderen Medikamenten und (Vitamin K - haltigen) Nahrungsmitteln sowie die oft schlechte Compliance der PatientInnen. Aufgrund der geringen therapeutischen Breiten kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie Thrombenbildung mit thromboembolischen Komplikationen einerseits, und Blutungen (gefürchtet sind vor allem intrazerebrale Blutungen) andererseits, kommen. Die Mehrzahl intrazerebraler Blutungen treten ab einem INR >3,5 – 4,0 auf [1, 5]. Risikofaktoren für eine Blutung sind unter anderem Alter >75 Jahre, zerebrovaskuläre Erkrankungen, gastrointestinale/ intrakranielle Blutung so-

Nebenwirkungen: v. a.
Hirnblutungen

² LV = left ventricular

³ LV EF = left ventricular ejection fraction

⁴ TIA = transient ischemic attack

⁵ including prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque

⁶ INR = International Normalized Ratio = Verhältnis der Prothrombinzeit der Patientin/ des Patienten zur Prothrombinzeit eines standardisierten Kontroll-Serums.

wie Myokardinfarkt in der Anamnese, koronare Herzkrankheit, unkontrollierter Bluthochdruck, Anämie, Medikamenteneinnahme (Aspirin, NSAR⁷), schlecht eingestellte INR sowie Nierenfunktionsstörung [2, 7]. Zur Abschätzung des Blutungsrisikos werden verschiedene Risiko-Scores herangezogen, wobei unterschiedliche Parameter in die Bewertung einfließen und allein der Faktor höheres Alter allen Scores gemeinsam ist [7]. Die Instrumente zur Bestimmung des Blutungsrisikos sind schlechter validiert als jene für die Erhebung des Schlaganfallrisikos [2].

Risiko-Scores zur Abschätzung des Blutungsrisikos sind schlecht validiert

In der klinischen Praxis erhalten jedoch nur rund 15 - 66% der PatientInnen mit Vorhofflimmern und hohem Risiko thromboembolischer Komplikationen eine OAK, auch bei fehlenden Kontraindikationen, welche bei etwa 14 - 44% der PatientInnen mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko bestehen [4, 8, 9]. Als Ursachen konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden, welche in Zusammenhang mit dem Patienten/ der Patientin, mit dem behandelnden Arzt/ der behandelnden Ärztin sowie mit dem Gesundheitssystem stehen [9].

in der Praxis sind nur 15 - 66% der PatientInnen antikoaguliert

bei 14 – 44% OAK kontraindiziert

Desweiteren kommen für eine antithrombotische Therapie Thrombozytenaggregationshemmer als Mono- oder Kombinationstherapie infrage. Bei PatientInnen mit Vorhofflimmern sind sowohl die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) [10, 11], als auch die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten unterlegen [6, 11].

ASS, Clopidogrel: Mono- oder Kombinationstherapie

Neuere Antikoagulantien umfassen direkte Thrombininhibitoren (Ximelagatran, Dabigatran) sowie Faktor Xa-Inhibitoren (Idraparinux, Apixaban, Rivaroxaban) [6, 11, 12].

direkte Thrombininhibitoren, Faktor Xa-Inhibitoren

1.2 Beschreibung der Leistung

Der perkutane Verschluss des linken Vorhofes bei PatientInnen mit Vorhofflimmern ist eine relativ neue, nicht-pharmakologische Intervention zur Prävention thromboembolischer Komplikationen, wie Schlaganfällen. Dieses Verfahren stützt sich auf die Annahme, dass als Ursprung von Thromboembolien im Rahmen von Vorhofflimmern primär⁸ das linke Vorhofohr verantwortlich gemacht wird [1]. Es handelt sich dabei um eine 2 – 4 cm lange tubuläre Struktur, deren Anatomie und Volumen interindividuell stark variieren kann und die in den linken Vorhof mündet [13]. Das Prinzip der beschriebenen Intervention ist die Ausschaltung des linken Vorhofes von der systemischen Zirkulation.

perkutaner Verschluss des linken Vorhofes...

...zur Ausschaltung von der systemischen Zirkulation und

v. a. Schlaganfallprophylaxe

Der Vorhofohr-Verschluss erfolgt im Herzkatheterlabor unter Röntgendurchleuchtung und transösophagealer echokardiografischer Kontrolle (TEE). Dabei wird ein Katheter, welcher das Implantat enthält, über die rechte Femoralvene eingeführt, über die untere Hohlvene zum Herzen vorgeschoben und nach Punktion der Vorhofscheidewand über eine transseptale Schleuse vom rechten Vorhof in den linken Vorhof vorgeschoben, wo das

Implantation im Herzkatheterlabor, TEE-Kontrolle

⁷ NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika

⁸ Man geht davon aus, dass bei PatientInnen mit Vorhofflimmern mehr als 90% aller Thromben, welche im linken Vorhof entstehen, aus dem linken Vorhofohr stammen.

Implantat schließlich im linken Vorhofohr platziert, expandiert und dadurch fixiert wird und der Katheter wieder entfernt werden kann.

**körpereigenes Gewebe
wächst über die
Oberfläche des
Implantats**

Innerhalb einiger Wochen wird die Oberfläche des Implantats mit körpereigenem Gewebe überzogen, was zum vollständigen Verschluss des linken Vorhofohres führt. Dadurch wird die Bildung von Thromben im linken Vorhofohr sowie deren Abschwemmung unterbunden, was zu einer Verringerung thrombembolischer Komplikationen, wie Schlaganfall, führen soll.

**Amplatzer® Cardiac
Plug**

**Watchman® LAA
Closure Technology**

PLAATO™

Tabelle 1.2-1 zeigt einen Vergleich der zwei derzeit kommerziell erwerblichen Produkte, nämlich Amplatzer® Cardiac Plug (ACP) und Watchman® LAA Closure Technology. Das erste System, welches zum perkutanen Verschluss des linken Vorhofohres beim Menschen zur Anwendung kam, war PLAATO™ (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion). Dieses Produkt wurde jedoch im Jahr 2006 durch den Hersteller (Appriva Medical, Inc.) vom Markt zurückgezogen und ist nicht mehr erhältlich [14].

Tabelle 1.2-1: Comparison of the two currently available percutaneous, transseptal left atrial appendage closure devices

	Amplatzer® Cardiac Plug (ACP)	Watchman® LAA Closure Technology
Manufacturer	AGA Medical, Corp., Plymouth, MN, USA	Atritech, Inc., Plymouth, MN, USA
CE-mark	December 2008	2005
FDA approval	no; IDE (March 2010)	23 April 2009
Available in	European Union	Europe, Eastern Europe; Australia, Hong Kong, Korea, Malaysia, Middle East, Singapore
First LAA implantation	April 2002 in Bern, Switzerland (but using an Amplatzer ASD occluder, not the ACP)	August 2002 in Siegburg, Germany
Components	device, delivery system, access system	device, delivery system, access system, obturator (optional)
Device	self-expanding device consisting of a distal lobe (from nitinol mesh) with retaining hooks and a proximal disc (polyester patch) connected by a central waist	self-expanding nitinol frame structure with fixation barbs and a permeable polyester fabric
Device size (diameter)	lobe comes in 8 sizes: 16/ 18/ 20/ 22/ 24/ 26/ 28/ 30mm; disc comes in 2 sizes: 4mm larger than the 16/ 18/ 20/ 22mm lobe and 6mm larger than the 24/ 26/ 28/ 30mm lobe	5 sizes: 21/ 24/ 27/ 30/ 33mm
Delivery system	9 – 13 Fr delivery catheter with a double-bend tip and the device constrained within the catheter	12 Fr OD delivery catheter with a single-bend tip and the device constrained within the catheter
Access system	access sheath	14 Fr OD (12 Fr ID) access sheath and 12 Fr dilator
Obturator	n/a	12 Fr OD (6 Fr ID) optional adjunctive device
Guidance	TEE and fluoroscopic echocardiography; angiography	TEE and fluoroscopic echocardiography; angiography
Costs	EUR 4.990 (device: EUR 4.800; delivery system: EUR 110)	EUR 4.900

Sources: Khattab AA et Meier B. Transcatheter devices for left atrial appendage occlusion. Cardiovascular Medicine 2010; 13(4):130-4 [15]

Information provided by Atritech, Inc. [2011, January 31] and AGA Medical Corp. [2011, February 8]

AGA Medical Corporation. AMPLATZER® Cardiac Plug. Available from: <http://international.amplatzer.com/InternationalProducts/LAADevice/tabid/815/Default.aspx> [Accessed March 14, 2011] [16]

Atritech. Watchman® Technology. Available from: <http://www.atritech.net/watchman.html> [Accessed March 14, 2011] [17]

Abbreviations:

ASD = atrial septal defect

CE = Conformité Européenne, European Conformity

EUR = Euro

Fr = French

ID = inner diameter

IDE = Investigational Device Exemption

mm = millimetre

n/a = not applicable

OD = outer diameter

TEE = transoesophageal echocardiography

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

wenn OAK schwierig/
kontraindiziert

Der perkutane, chirurgische Verschluss des linken Vorhofohres wäre eine mögliche Alternative für PatientInnen mit Vorhofflimmern (ICD⁹-10 Code: I48), bei welchen eine Langzeit-Antikoagulationstherapie aufgrund von Nebenwirkungen und/ oder mangelnder Compliance schwierig oder kontraindiziert ist.

man erhofft sich
weniger Hirnblutungen

Man erhofft sich mit diesem Verfahren ein geringeres Komplikationsrisiko für die PatientInnen, insbesondere in Hinblick auf Hirnblutungen.

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

in Österreich bisher
nicht durchgeführt

Laut dem Vorschlag (Änderungs- und Ergänzungsvorschläge zum Leistungskatalog des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)) der einreichenden Krankenanstalt wurde der chirurgische Verschluss des linken Vorhofohres in Österreich bisher nicht durchgeführt. Die jährliche Häufigkeit wird österreichweit auf 15 Interventionen geschätzt. Für die Intervention wird ein Herzkatheterlabor, das gesamte Team eines Herzkatheterlabors sowie eine Fachärztin/ ein Facharzt für Kardiologie mit Erfahrung in der interventionellen Kardiologie benötigt. Die Leistung wird vollstationär erbracht, wobei die durchschnittliche Aufenthaltsdauer 3 Tage (2 – 6 Tage) beträgt.

geschätzte Frequenz: 15
Interventionen/ Jahr

kostet ca. 5.000 Euro

Die Kosten für das Watchman[®] System belaufen sich auf EUR 4.900¹⁰, jene für das Amplatzer[®] System auf EUR 4.990¹¹. Weiters fallen Kosten für die chirurgische Intervention, den Krankenhausaufenthalt sowie die Begleitmedikation an. Zusätzliche Kosten können auf Kontrollen sowie auf die Behandlung eventuell auftretender Komplikationen entfallen.

Vitamin-K Antagonisten
ca. 3 – 10 Euro

Demgegenüber betragen die Kosten für Vitamin-K Antagonisten (Acenocoumarol, Phenprocoumon) in Österreich zwischen EUR 2,65 und 2,95 für 25 Stück bzw. EUR 3,60 für 30 Stück und zwischen EUR 9,30 und 10,00 für 100 Stück [18]. Weiters fallen Kosten für die regelmäßigen ärztlichen Kontrolltermine inklusive INR-Bestimmung an, welche im Durchschnitt alle 4 - 6 Wochen durchgeführt werden. Laut Auskunft der Abteilung für Medizinische und Chemische Labordiagnostik des AKH Wien¹² beträgt der finanzielle Aufwand einer INR-Bestimmung aus Kapillarblut bzw. venösem Blut EUR 3,76 bzw. EUR 2,18, kann aber in Abhängigkeit verschiedener Tests sowie verwendeter Reagenzien durchaus variieren.

INR-Bestimmung
ca. 2 – 4 Euro (alle 4 – 6
Wo),

ÄrztInnenhonorar

⁹ ICD-10 = International Classification of Diseases, 10th Revision

¹⁰ Information von Atritech, Inc., am 31.1.2011

¹¹ Information von AGA Medical Corp., am 8.2.2011

¹² laut telefonischer Auskunft am 21.2.2011

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist der perkutane, transeptale Verschluss des linken Vorhofohres zur Schlaganfallprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern wirksamer und sicherer als die orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria

Population		Patients with atrial fibrillation (AF)/ flutter/ cardiac arrhythmia/ abnormal heart rhythm
Intervention		Percutaneous (transcatheter transeptal) Left Atrial Appendage (LAA) Occlusion/ Obliteration/ Exclusion <u>Devices:</u> AMPLATZER® Cardiac Plug (company: AGA Medical, Corp., North Plymouth, MN, USA) WATCHMAN® Left Atrial Appendage Closure Technology/ Device/ System (company: Atritech, Inc., North Plymouth, MN, USA) PLAATO™ Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (company: Appriva Medical, Inc., Sunnyvale, CA) ¹³ Coherex WaveCrest™ LAA Occluder System (company: Coherex Medical, Inc., Salt Lake City, Utah, USA) ¹⁴
Control		Oral anticoagulation: vitamin K antagonist (brand names: Warfarin, Coumadin, Marcumar, Jantoven, Marevan, Lawarin, Waran)
Outcomes	Efficacy	Reduction in thromboembolic events: transient ischemic attack (TIA), stroke, intracranial haemorrhage, other neurological event, myocardial infarction, systemic thrombo-embolic events
	Safety	Reduction in mortality: Cardiac or neurological death Morbidity: cardiac tamponade, cardiac arrest, device embolisation, delivery wire fracture, pericardial effusion, open heart surgery (emergency surgery), perforation of femoral artery, persistent atrial septal defect
Study design	Efficacy	Mortality Prospective controlled studies, >50 patients
	Safety	Prospective studies, >50 patients

¹³ Withdrawn 2006

¹⁴ Not commercially available, pre-clinical studies only

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 01.02.2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ NHS EED-DARE-HTA (INAHTA)

Darüber hinaus wurde am 01.02.2011 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ NIHR Health Technology Assessment programme
(<http://www.hta.ac.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://www.nice.org.uk/>)
- ✿ WHO Health Evidence Network
(<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen>)

**Literatursuche: keine
Limits, 784 Zitate**

Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 784 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie findet sich im Anhang.

**Handsuche: insgesamt
45 Arbeiten identifiziert**

Die systematische Literatursuche wurde durch eine Handsuche mittels SCOPUS am 23.02.2011 ergänzt, welche zusätzlich 45 Arbeiten identifizierte, was die Gesamtzahl der Treffer auf 829 erhöhte.

**zusätzliche Anfrage an
Hersteller: 11 Quellen**

Durch die Handsuche und aus den von den Herstellern der gängigsten Produkte Watchman® LAA Closure Technology sowie Amplatzer® Cardiac Plug bereitgestellten Informationen wurden weitere 11 Quellen identifiziert.

2.4 Literatursauswahl

Insgesamt standen 840 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet (MW, IS). Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst (PM). Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

**Literatursauswahl aus
840 Quellen**

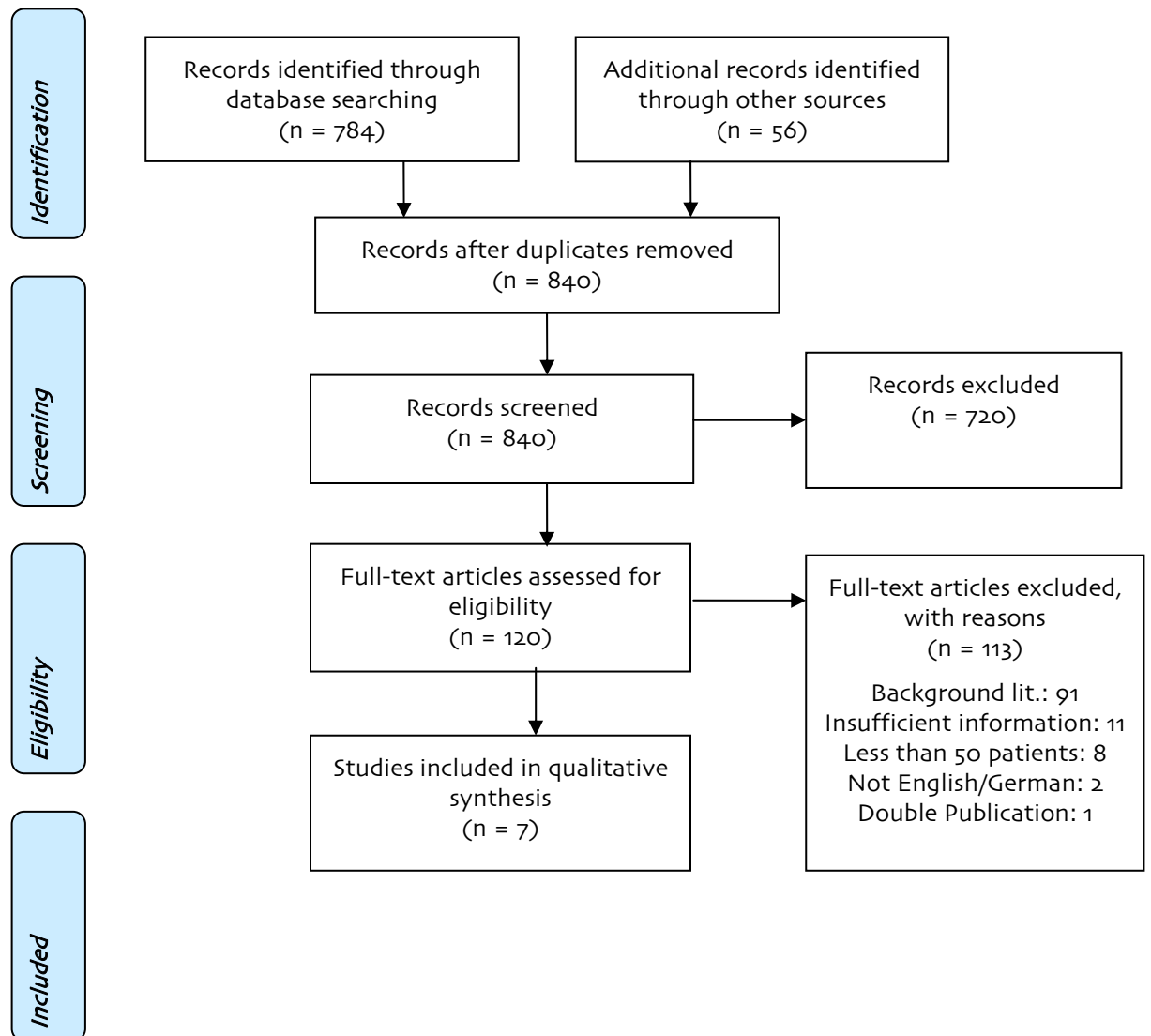


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Qualitätsbeurteilung der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen (MW, IS), unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst (PM). Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [19].

4 Datenextraktion

Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt (MW). Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten (IS).

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

7 Studien: 1 RCT, 6 Fallserien...
...mit Watchman bzw. PLAATO,

Insgesamt wurden anhand der PIKO-Kriterien sieben Studien eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie (non-inferiority trial) [20] sowie um sechs Fallserien [21-26]. In der randomisiert kontrollierten Studie [20] sowie in zwei weiteren Fallserien [25, 26] wurden PatientInnen mit dem *Watchman-System* behandelt, während PatientInnen in den vier verbleibenden Fallserien [21-24] das *PLAATO-System* implantiert wurde.

nicht jedoch Amplatzer

Im Hinblick auf den perkutanen Verschluss des linken Vorhofohres mit dem *Amplatzer-System* konnten weder kontrollierte, noch unkontrollierte, prospektive Studien identifiziert werden und daher kann auch keine Aussage bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit dieses Systems getroffen werden.

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der ausgewählten Einzelstudien zur Wirksamkeit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres sind in Tabelle 4.1-1, jene zur Sicherheit in Tabelle 4.1-2 zusammengefasst.

wichtige Endpunkte für Wirksamkeit

Folgende wichtige Endpunkte zur *Wirksamkeit* wurden extrahiert [20]:

- ✿ Zusammengesetzter Endpunkt für Wirksamkeit (Auftreten eines ischämischen/ hämorrhagischen Schlaganfalls, kardiovaskulären/ unerklärten Todesfalles oder systemischen Embolus)
 - ✿ Ischämischer Schlaganfall
 - ✿ Hämorrhagischer Schlaganfall
 - ✿ Kardiovaskulärer/ unerklärter Todesfall
 - ✿ Systemischer Embolus
- ✿ Schlaganfall
- ✿ Mortalität

Folgende wichtige Endpunkte zur *Sicherheit* wurden extrahiert [20-26]:

wichtige Endpunkte für Sicherheit

- ✿ Zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit¹⁵
- ✿ Transiente ischämische Attacke
- ✿ Schlaganfall
- ✿ Hirnblutung
- ✿ Herzinfarkt
- ✿ Perikarderguss/ -tamponade
- ✿ Kardiovaskuläre Operation
- ✿ Luftembolie
- ✿ Implantat-Embolisation
- ✿ Thrombusbildung am Implantat
- ✿ Andere¹⁵
- ✿ Geschätzte vs. tatsächliche jährliche TIA-/ Schlaganfallrate
- ✿ Mortalität

Die Evidenzprofile der Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres für die Empfehlung sind in Tabelle 5-1 abgebildet.

Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung wurden folgende *entscheidende* Endpunkte für die *Wirksamkeit* herangezogen:

entscheidende Endpunkte für Wirksamkeit

- ✿ Zusammengesetzter Endpunkt für Wirksamkeit (Auftreten eines ischämischen/ hämorrhagischen Schlaganfalls, kardiovaskulären/ unerklärten Todesfalles oder systemischen Embolus)
 - ✿ Ischämischer Schlaganfall
 - ✿ Hämorrhagischer Schlaganfall
 - ✿ Kardiovaskulärer/ unerklärter Todesfall
 - ✿ Systemischer Embolus
- ✿ Schlaganfall
- ✿ Mortalität

Weiters wurden als Evidenzgrundlage für die Empfehlung folgende *entscheidende* Endpunkte für die *Sicherheit* herangezogen:

entscheidende Endpunkte für Sicherheit

- ✿ Zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit (Auftreten von exzessiven Blutungen (z. B. zerebrovaskuläre/ gastrointestinale Blutungen) und operations-assoziierten Komplikationen (z. B. Perikarderguss, Embolisation des Vorhofohr-Verschluss-Systems, operations-assoziiertes Schlaganfall)
- ✿ Jährliche TIA-/ Schlaganfallrate
- ✿ Zerebrovaskuläres Geschehen
- ✿ Operations-assoziierte Komplikationen
- ✿ Implantat-assoziierte Komplikationen

¹⁵ Unterschiedliche Definitionen in den verschiedenen Studien, siehe Tabellen 4.1-1 und 4.1-2.

Tabelle 4.1-1: Results from studies assessing the efficacy of percutaneous left atrial appendage closure

Author, year, reference number	Holmes et al (2009) [20] [†]
Country	Europe, USA: 59 sites
Sponsor	Atritech, Inc.
Product	WATCHMAN
Intervention	Percutaneous closure of LAA
Comparator	Warfarin (target INR 2–3)
Study design	RCT: non-inferiority trial; no blinding of participants/ clinicians
Number of pts randomised	707 (463 vs 244)
Device implanted n (%)	408/463 (88)
Age of pts (yr)	Ø 72 ± 9 (46 - 95) vs Ø 73 ± 9 (41 - 95)
CHADS₂ – Score (%)	
0	0 vs 0
1	34 vs 27
2	34 vs 36
3	19 vs 21
4	8 vs 10
5	4 vs 4
6	1 vs 2
Eligible for Warfarin	yes
Additional antithrombotic therapy	
VKA (INR 2-3)	for 45 days after implantation vs for the duration of the study
Clopidogrel	75 mg/d (from discontinuation of VKA until 6 months) vs none
Acetylsalicylic acid (indefinitely)	81 – 325 mg/d from discontinuation of VKA vs none
Follow up (months)	Ø 18 ± 10
Outcomes: Efficacy	n = 463 vs 244
Composite endpoint for efficacy¹	3.0 (1.9 – 4.5) vs 4.9 (2.8 – 7.1); RR = 0.6 (0.4 – 1.3)
Ischaemic stroke ²	2.2 (1.2 – 3.5) vs 1.6 (0.6 – 3.0); RR = 1.3 (0.6 – 4.3)
Haemorrhagic stroke ²	0.1 (0.0 – 0.5) vs 1.6 (0.6 – 3.1); RR = 0.1 (0.0 – 0.5)
Cardiovascular/ unexplained death ²	0.7 (0.2 – 1.5) vs 2.7 (1.2 – 4.4); RR = 0.3 (0.1 – 0.8)
Systemic embolism ²	0.3 (0.0 – 0.8) vs 0; RR = n/a
All stroke	2.3 (1.3 – 3.6) vs 3.2 (1.6 – 5.2); RR = 0.7 (0.4 – 1.6)
All-cause mortality²	3.0 (1.9 – 4.5) vs 4.8 (2.8 – 7.1); RR = 0.6 (0.3 – 1.2)
Outcomes: Safety	n = 463 vs 244
Composite endpoint for safety³	7.4 (5.5 – 9.7) vs 4.4 (2.5 – 6.7); RR = 1.7 (1.0 – 3.2)
Serious pericardial effusion ⁴ n (%)	22 (4.8) vs 0
Major bleeding ⁵ n (%)	16 (3.5) vs 10 (4.1)
Procedure-related ischaemic stroke n (%)	5 (1.1) vs 0
Device embolisation n (%)	3 (0.6) vs 0
Haemorrhagic stroke ⁶ n (%)	1 (0.2) vs 6 (2.5)
Other ⁷	2 (0.4) vs 0

¹ Composite endpoint for efficacy = occurrence of ischaemic/ haemorrhagic stroke, cardiovascular/ unexplained death, systemic embolism: number of events per 100 patient-years (95% credible interval)

² number of events per 100 patient-years (95% credible interval)

³ Composite endpoint for safety = excessive bleeding (e.g. intracranial/ gastrointestinal bleeding), procedure-related complications (e.g. serious pericardial effusion, device embolisation, procedure-related stroke): number of events per 100 patient-years (95% credible interval)

⁴ defined as the need for percutaneous or surgical drainage

⁵ defined as bleeding event that required at least 2 units of packed red blood cells or surgery to correct

⁶ number (%) of deaths related to haemorrhagic stroke: I vs C = 1/1 (100%) vs 5/6 (83%)

⁷ one oesophageal tear and one procedure-related arrhythmia

Abbreviations:

C = Control

pts = patients

CHADS = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack

RCT = randomised controlled trial

I = Intervention

RR = Relative Risk

INR = International Normalized Ratio

VKA = vitamin-K antagonist

LAA = left atrial appendage

vs = versus

mg/d = milligram per day

yr = year(s)

n = number

$\bar{O} \pm SD$ (range) = mean \pm standard deviation (range)

Tabelle 4.1-2: Results from studies assessing the safety of percutaneous left atrial appendage closure

Author, year, reference number	Reddy et al (2011) [25] [†]	Bayard et al 2010 [21] [‡]	Block et al (2009) [22] [‡]	Park et al (2009) [24]	Sick et al (2007) [26]	Ostermayer et al (2005) [23] [‡]
Country	Protect AF trial: Europe, USA: 59 sites CAP Registry: 26 centres	Europe: 18 sites	Canada, USA: 10 sites	Germany: 1 centre	Europe, USA: 7 sites	Europe, Canada, USA: multi-centre
Sponsor	Atritech, Inc.	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Product	WATCHMAN	PLAATO	PLAATO	PLAATO	WATCHMAN	PLAATO
Intervention	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure
Comparator	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Study design	Protect AF: RCT CAP: nonrandomised, ongoing registry; non-consecutive (n/a); posthoc analysis	Case-series: prospective, non-randomised, non-consecutive (n/a)	Case-series: observational, multicentre, prospective; non-consecutive (n/a)	Registry: single-centre, prospective; consecutive	Case-series: open-label pilot study; non-consecutive (n/a)	Case-series: prospective, non-randomised; non-consecutive(n/a)
Number of pts						
Total	Protect AF: 542 (including both roll-in and randomised device pts) CAP: 460	180	64	73	75	111
Implanted n (%)	Protect AF: 485 (89) CAP: 437 (95)	162 (90)	61 (95)	71 (97)	66 (88)	108 (97)
Age of pts (yr)	Protect AF: $\bar{0}$ 72 \pm 9 CAP: 74 \pm 8	$\bar{0}$ 70 \pm 10 (32 – 90)	$\bar{0}$ 73 (43 – 90)	$\bar{0}$ 73 \pm 10	$\bar{0}$ 69 (47 – 83)	$\bar{0}$ 71 \pm 9 (42 – 90)
CHADS₂-Score (0 – 6)	Protect AF: $\bar{0}$ 2 \pm 1 CAP: $\bar{0}$ 2 \pm 1	$\bar{0}$ 3 \pm 1	$\bar{0}$ 3	3 \pm 1	$\bar{0}$ 2 \pm 1 (0 – 5)	$\bar{0}$ 3 \pm 1
Eligible for Warfarin	Protect AF: yes CAP: yes	no	no	no	yes	no
Additional antithrombotic therapy						
VKA (INR 2-3)	Protect AF: for at least 45 days	no	no	no	for at least 45days	no
Clopidogrel	Protect AF: 75 mg/d (from discontinuation of VKA until 6 months)	75 mg/d for 6 months at the investigators' discretion	75 mg/d for 4 – 6 weeks	75 mg/d for 6 months	n/a	75 mg/d for 4 – 6 weeks (North America) or at the investigators' discretion (Europe)
Acetylsalicylic acid (indefinitely)	Protect AF: 81 – 325 mg/d	300 – 325 mg/d	325 mg/d	100 mg/d	81 – 100 mg/d	300 – 325 mg/d

Author, year, reference number	Reddy et al (2011) [25] [†]	Bayard et al 2010 [21] [‡]	Block et al (2009) [22] [‡]	Park et al (2009) [24]	Sick et al (2007) [26]	Ostermayer et al (2005) [23] [‡]
Follow-up (months)	Protect AF: M 30 (0 – 56) CAP: M 5 (0 – 19)	Ø 10 ± 7	Ø 45	24	Ø 24 ± 11	Ø 10
Outcomes	Protect AF n = 542 CAP n = 460	in 129 patient-years	n = 64	n = 73	n = 66	n = 111
MAE n (%)	AE ¹ within 7 days: Protect AF: 42 (7.7) CAP: 17 (3.7)	MAE ² per year: 16 (12.4), 8 (6.2) of which were procedure-related; AE ³ per year: 22.4%	MAE ⁴ within hospital stay/ 30 days/ 6 months/ study period: 1 (1.6)/ 1 (1.6)/ 1 (1.6)/ 18 (28.1)	MAE ⁵ during procedure: 3 (4.1)	MAE ⁶ : n/a	MAE ⁴ : 7 (6.3) SAE ⁷ (procedure-related): 9 (8.1)
TIA n (%)	n/a	n/a	1 (1.6)	n/a	2 (3.0)	3 (2.7)
Stroke n (%)	Protect AF: 5 (0.9) ⁸ CAP: 0	3 (2.3)	8 (12.5)	1 (1.4)	0	2 (1.8)
Cerebral haemorrhage n (%)	n/a	n/a	1 (1.6)	n/a	n/a	n/a
Myocardial infarction n (%)	n/a	0	1 (1.6)	n/a	n/a	0
Pericardial effusion/ tamponade n (%)	Protect AF: 28 (5.2) CAP: 10 (2.2)	11 (8.5)	1 (1.6)	1 (1.4)	5 (7.6)	2 (1.8)
Cardiovascular surgery n (%)	Protect AF: 9 (1.7) CAP: 1 (0.2)	2 (1.6)	2 (3.1)	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (0.9)
Air embolism n (%)	Protect AF: 3 (0.6) CAP: n/a	n/a	n/a	n/a	1 (1.5)	n/a
Device embolisation n (%)	Protect AF: 3 (0.6) CAP: 0	1 (0.8)	n/a	2 ⁹ (2.7)	2 (3.0)	n/a
Device thrombus n (%)	Protect AF: 20/478 (4.2) CAP: n/a	4 (2.2)	n/a	n/a	4 (6.1)	0
Other n (%)	Protect AF: 11 ¹⁰ (2.0) CAP: 11 ¹¹ (2.4)	n/a (1.2) ¹²	n/a	n/a	4 ¹³ (6.1)	n/a
Expected vs actual annual TIA/ stroke rate (%)	n/a	6.6 vs 2.3	6.6 vs 3.8	5 vs 1.4	1.9 vs 0	6.3 vs. 2.2
Mortality n (%)	Protect AF: 2 (0.4%) CAP: n/a	7 (5.4), 2 (1.6) of which were procedure-related	17 ¹⁴ (26.6)	11 ¹⁵ (15.1)	2 ^{14,16} (3.0)	6 ^{14,17} (5.4)

[†] Concerning the Protect AF trial, the studies by Reddy et al (2011) [25] and Holmes et al (2009) [20] include the same patient population/ similar patients, whereby Reddy et al (2011) [25] includes both roll-in and randomised device patients and the study by Holmes et al (2009) [20] only includes randomised device patients.

[‡] The studies by Bayard et al (2010) [21] and Block et al (2009) [22] likely include the same patient population/ similar patients as the study by Ostermayer et al (2005) [23].

- ¹ defined as both procedure-/ device-related (pericardial effusion/ tamponade, stroke, device embolisation) adverse events and excessive bleeding events (intracranial/ gastrointestinal bleeding requiring transfusion)
- ² defined as cardiac/ neurologic death, stroke, myocardial infarction, cardiac tamponade or cardiovascular surgery related to the PLAATO procedure
- ³ not defined
- ⁴ defined as new major/ minor stroke, cardiac or neurologic death, myocardial infarction, or requirement for cardiovascular surgery related to the PLAATO procedure
- ⁵ including one death due to device embolisation, one open-heart surgery and one minor stroke
- ⁶ defined as death, stroke, systemic embolism, major bleeding (requiring invasive treatment or blood transfusion)
- ⁷ including one pleural effusion and one dyspnea requiring reintubation, two pericardial effusions, two cardiac tamponades, one left-sided haemothorax, one right leg deep vein thrombosis, one brachial plexus palsy
- ⁸ three strokes were due to air embolism
- ⁹ leading to one death and one open-heart surgery
- ¹⁰ including bleeding (n=4), bruising/ haematoma (n=2), arteriovenous fistula (n=1), arrhythmia (n=1), oesophageal tear (n=1), elective device removal (n=1), haemopericardium requiring transfusion (n=1)
- ¹¹ including bleeding (n=3), arrhythmia (n=2), pseudoaneurysm (n=1), other (n=5: tongue laceration, airway trauma, postprocedure respiratory failure)
- ¹² including major vascular complications (haematoma >5cm requiring surgery or blood transfusion, false aneurysm, arteriovenous fistula, retroperitoneal bleed, peripheral ischaemia/ nerve injury requiring intervention, procedure-related blood transfusion, vascular surgical repair); only percentage stated
- ¹³ including core wire failure without consequences (n=1), internal bleeding due to retrieval after device embolisation (n=1), femoral pseudoaneurysm (n=2)
- ¹⁴ all unrelated to the device/ procedure
- ¹⁵ one sudden cardiac death due to device embolisation, six deaths in the hospital due to lung cancer, colon cancer, stomach perforation, acute right-heart failure due to pulmonary embolism, cardiac arrest (2 pts), four deaths at home
- ¹⁶ one death due to ascending aortic dissection, one death due to multiorgan failure following bowel surgery
- ¹⁷ four cardiac/ neurologic deaths, one complicated gastrointestinal bleeding, one incarcerated hernia

Abbreviations:

<i>AE</i> = adverse event	<i>mg/d</i> = milligram per day	<i>TIA</i> = transient ischaemic attack
<i>CAP</i> = Continued Access Protocol	<i>n</i> = number	<i>VKA</i> = vitamin-K antagonist
<i>CHADS</i> = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/ transient ischaemic attack	<i>n/a</i> = not applicable	<i>vs</i> = versus
<i>INR</i> = International Normalized Ratio	<i>pts</i> = patients	<i>yr</i> = year(s)
<i>LAA</i> = left atrial appendage	<i>RCT</i> = randomised controlled trial	$\bar{O} \pm SD$ (range) = mean \pm standard deviation (range)
<i>MAE</i> = major adverse event	<i>SAE</i> = serious adverse event	<i>M</i> (range) = median (range)

4.2 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprohylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern mit dem *Watchman-System* konnte eine randomisiert kontrollierte Studie (non-inferiority trial) identifiziert werden, in der insgesamt 707 PatientInnen behandelt wurden, davon 463 in der Interventionsgruppe und 244 in der Kontrollgruppe [20]. Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug 72 - 73 Jahre. Alle kamen für eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten infrage. Mehr als ein Drittel (34%) der PatientInnen in der Interventionsgruppe hatte einen CHADS₂-Score von 1, ein weiteres Drittel (34%) eine CHADS₂-Score von 2 und die verbleibenden 32% einen CHADS₂-Score von 3 - 6. Rund 88% der PatientInnen in der Interventionsgruppe wurde ein Watchman-System implantiert. Als Zusatzmedikation wurden Vitamin-K Antagonisten, Clopidogrel sowie Azetylsalizylsäure verabreicht. PatientInnen in der Kontrollgruppe wurden ausschließlich Vitamin-K Antagonisten verabreicht, wobei ein INR von 2 – 3 angestrebt wurde. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsperiode betrug 18 Monate [20].

Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigte sich, dass PatientInnen in der Interventionsgruppe insgesamt eine fast halb so hohe Wahrscheinlichkeit (Relatives Risiko (RR) = 0,6) wie PatientInnen in der Kontrollgruppe hatten, einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, einen kardiovaskulären oder ungeklärten Todesfall sowie eine systemische Embolie zu erleiden, wobei dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant war. Das jeweilige Relative Risiko betrug 1,3 (nicht signifikant) für den ischämischen Schlaganfall, 0,1 (signifikant) für den hämorrhagischen Schlaganfall sowie 0,3 (signifikant) für einen kardiovaskulären/ ungeklärten Todesfall. Für eine systemische Embolie konnte kein Relatives Risiko (RR) berechnet werden, weil diese zwar in der Interventionsgruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe auftrat.

Weiters zeigten PatientInnen in der Interventionsgruppe eine 0,7-mal so hohe Wahrscheinlichkeit wie PatientInnen in der Kontrollgruppe, einen Schlaganfall zu erleiden, wobei es sich um ein nicht signifikantes Ergebnis handelte [20].

In Bezug auf die Mortalität hatten PatientInnen in der Interventionsgruppe eine fast halb so hohe Wahrscheinlichkeit zu versterben (RR = 0,6) wie PatientInnen in der Kontrollgruppe, aber auch dieses Ergebnis war nicht signifikant [20].

Zur Wirksamkeit des *PLAATO-Systems* kann keine Aussage getroffen werden, weil ausschließlich unkontrollierte, prospektive Studien identifiziert werden konnten.

Zur Wirksamkeit des *Amplatzer-Systems* kann keine Aussage getroffen werden, weil keine kontrollierten, prospektiven Studien identifiziert werden konnten.

1 RCT, 707
PatientInnen:
Watchman vs. OAK
(463 vs. 244)

72 – 73 Jahre
2/3: CHADS₂-Score 1 -2
implantiert in 88%
18 Monate follow-up
keine Kontraindikation
für OAK

geringeres Risiko für
Schlaganfall/
systemische Embolie/
Todesfall in der
Interventionsgruppe,
nicht signifikant

keine Aussage zur
Wirksamkeit von
PLAATO

und Amplatzer möglich

4.3 Sicherheit

<p>7 Studien: 1 RCT, 6 Fallserien</p> <p>1.749 PatientInnen (1.505 vs. 244)</p> <p>71% Watchman</p> <p>29% PLAATO</p> <p>Intervention: 64 – 542 PatientInnen</p> <p>69 – 74 Jahre</p> <p>CHADS₂-Score 2 – 3</p> <p>5 – 45 Monate follow-up</p> <p>keine Kontraindikation für OAK</p> <p>höheres Risiko für exzessive Blutung oder operations-assoziierte Komplikationen, signifikant</p> <p>jährliche TIA-/ Schlaganfallrate 0 – 3,8%</p> <p>zerebrovaskuläres Geschehen 0 – 12,5%</p> <p>operations-assoziierte Komplikationen 0,2 – 8,5%</p>	<p>Zum Nachweis der Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprohylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern wurden insgesamt sieben Studien identifiziert, davon eine randomisiert, kontrollierte Studie (non-inferiority trial) [20] und sechs Fallserien [21-26], in welchen insgesamt maximal 1.749¹⁶ PatientInnen behandelt wurden, davon rund 1.505 (86%) in der Interventionsgruppe und 244 (14%) in der Kontrollgruppe. Bei rund 92% aller PatientInnen in der Interventionsgruppe wurde ein Vorhofohrverschlussystem implantiert. Dabei handelte es sich in 71% der Fälle um das <i>Watchman-System</i> [20, 25, 26] und in 29% der Fälle um das <i>PLAATO-System</i> [21-24].</p> <p>In der Interventionsgruppe wurden jeweils zwischen 64 und 542 PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 69 – 74 Jahre und einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 2 – 3 behandelt [20-26]. Alle PatientInnen, welche ein Watchman-System implantiert bekamen, kamen auch für eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten infrage [20, 25, 26], während keine der PatientInnen, welchen ein PLAATO-System implantiert wurde, für eine solche Therapie geeignet war [21-24]. PatientInnen, welchen ein Watchman-System implantiert wurde, erhielten als Zusatzmedikation Vitamin-K Antagonisten, Clopidogrel und Azetylsalizylsäure [20, 25, 26]. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsperiode in allen Studien betrug 5 – 45 Monate [20-26].</p> <p>Ein zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit zeigte, dass PatientInnen in der Interventionsgruppe eine 1,7-mal so hohe Wahrscheinlichkeit wie PatientInnen in der Kontrollgruppe hatten, eine exzessive Blutung, wie eine zerebrovaskuläre oder gastrointestinale Blutung, oder operations-assoziierte Komplikationen, wie einen Perikarderguss, eine Embolisation des Vorhofohr-Verschluss-Systems oder einen operations-assoziierten Schlaganfall, zu erleiden. Hierbei handelte es sich um ein statistisch signifikantes Ergebnis [20].</p> <p>Die jährliche TIA-/ Schlaganfallrate in den Studien betrug 0 – 3,8% über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 10 - 45 Monaten [21-24, 26].</p> <p>Ein zerebrovaskuläres Geschehen wurde insgesamt bei 0 – 12,5% der PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 10 - 45 Monaten beobachtet [20-26]. Davon trat eine transiente ischämische Attacke in 1,6 – 3% der PatientInnen über einen Beobachtungszeitraum von 10 – 45 Monaten auf [22, 23, 26], ein Schlaganfall bei 0 – 12,5% der PatientInnen über einen Zeitraum von 5 – 45 Monaten [20-26] sowie eine Hirnblutung bei 0,2 – 1,6% der PatientInnen über einen Zeitraum von 18 - 45 Monaten [20, 22].</p> <p>Operations-assoziierte Komplikationen traten bei insgesamt 0,2 – 8,5% der PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 10 - 45 Monaten auf [20-26]. In diesem Zeitraum kam es in 1,4 – 8,5% der Fälle zu einem Perikarderguss bzw. zu einer Perikardtamponade [20-26] und bei</p>
--	--

¹⁶ Die Gesamtzahl der behandelten PatientInnen ist höchstwahrscheinlich geringer, weil in mehreren Studien dieselbe Studienpopulation erhoben wurde (siehe auch Tabellen 4.1-1 und 4.1-2).

0,2 – 3,1% der PatientInnen zu einem weiteren kardiovaskulären, chirurgischen Eingriff [21-26]. Weiters trat bei 0,6 – 1,5% der PatientInnen über einen Zeitraum von 5 - 24 Monaten eine Luftembolie auf [25, 26].

Implantat-assoziierte Komplikationen betrafen insgesamt 0 – 6,1% der PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 10 - 24 Monaten [20, 21, 23-26]. Davon zeigten 0 – 3% der PatientInnen eine Embolisation des Implantats über einen Zeitraum von 5 - 24 Monaten [20, 21, 24-26] sowie 0 – 6,1% der PatientInnen die Ausbildung eines Thrombus auf der Implantatoberfläche über einen Zeitraum von 10 – 30 Monaten [21, 23, 25, 26].

Zur Sicherheit des *Amplatz-Systems* kann keine Aussage getroffen werden, weil weder kontrollierte, noch unkontrollierte, prospektive Studien identifiziert werden konnten.

**implantat-assoziierte
Komplikationen
0 – 6,1%**

**keine Aussage zur
Sicherheit von
Amplatzern möglich**

5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [19]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ✿ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in der Tabellen 5.1 dargestellt. Die vorliegende Evidenz der randomisiert kontrollierten Studie [20] ist als moderat bis hoch, jene der sechs Fallserien [21-26] als sehr niedrig zu bewerten.

Qualität der Evidenz nach GRADE

RCT: moderat bis hoch

Fallserien: sehr niedrig

Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of left atrial appendage closure

No of studies/ pts	Design	Limitations	Consistency of re- sults	Directness	Effect size	Other modifying factors ¹	Quality of evidence
Efficacy outcome: composite endpoint for efficacy²							
1/ 707 (463 vs 244)	RCT	no serious limitation	only one trial	direct	RR = 0.6 in favour of LAA closure; not significant	lack of precise data (-1)	moderate
Efficacy outcome: ischaemic stroke							
1/ 707 (463 vs 244)	RCT	no serious limitation	only one trial	direct	RR = 1.3 against LAA closure; not significant	lack of precise data (-1)	moderate
Efficacy outcome: haemorrhagic stroke							
1/ 707 (463 vs 244)	RCT	no serious limitation	only one trial	direct	RR = 0.1 in favour of LAA closure; significant	no	high
Efficacy outcome: cardiovascular/ unexplained death							
1/ 707 (463 vs 244)	RCT	no serious limitation	only one trial	direct	RR = 0.3 in favour of LAA closure; significant	no	high
Efficacy outcome: systemic embolism							
1/ 707 (463 vs 244)	RCT	no serious limitation	only one trial	direct	RR = n/a (0.3 vs 0 ³)	no	high
Efficacy outcome: all stroke							
1/ 707 (463 vs 244)	RCT	no serious limitation	only one trial	direct	RR = 0.7 in favour of LAA closure; not significant	lack of precise data (-1)	moderate
Efficacy outcome: all-cause mortality							
1/ 707 (463 vs 244)	RCT	no serious limitation	only one trial	direct	RR = 0.6 in favour of LAA closure; not significant	lack of precise data (-1)	moderate
Safety outcome: composite endpoint for safety⁴							
1/ 707 (463 vs 244)	RCT	no serious limitation	only one trial	direct	RR = 1.7 against LAA closure; significant	no	high
Safety outcome: annual TIA/ stroke rate (%)							
5/ 443	5 Case-series	serious limitation (-1)	no important inconsistency	direct	0 – 3.8 ⁵ at 0 10±7 to 45 months	publication bias likely (-1)	very low
Safety outcome: cerebrovascular events⁶ (%)							
2/ 527 ⁷ – 7/ 1,445	1 RCT, 6 Case-series	RCT: no serious limitation Case-series: serious limitation (-1)	important inconsistency (-1)	direct	0 – 12.5 at 0 10±7 to 45 months	publication bias likely (-1)	RCT: high Case-series: very low
Safety outcome: procedure-related adverse events⁸ (%)							
2/ 608 – 7/ 1,445	1 RCT, 6 Case-series	RCT: no serious limitation Case-series: serious limitation (-1)	no important inconsistency	direct	0.2 – 8.5 at 0 10±7 to 45 months	publication bias likely (-1)	RCT: high Case-series: very low
Safety outcome: device-related adverse events⁹ (%)							
4/ 784 – 5/ 1,270	1 RCT, 4 Case-series	RCT: no serious limitation Case-series: serious limitation (-1)	no important inconsistency	direct	0 – 6.1 at 0 10±7 to 24±11 months	publication bias likely (-1)	RCT: high Case-series: very low

¹ such as low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

² including ischaemic/ haemorrhagic stroke, cardiovascular/ unexplained death and systemic embolism

³ number of events per 100 patient-years (95% credible interval)

⁴ including excessive bleeding (e.g. intracranial/ gastrointestinal bleeding) and procedure-related complications (e.g. serious pericardial effusion, device embolisation, procedure-related stroke)

⁵ \emptyset CHADS₂-Score from 2±1 to 3±1

⁶ including transient ischaemic attack, stroke and cerebral haemorrhage (not all outcomes were assessed in all studies)

⁷ The outcome transient ischaemic attack was assessed in 3 studies in which 241 patients were treated.

⁸ including pericardial effusion/ tamponade, cardiovascular surgery, air embolism (not all outcomes were assessed in all studies)

⁹ including device embolisation and device thrombus (not all outcomes were assessed in all studies)

Abbreviations:

LAA = left atrial appendage

pts = patients

RR = Relative Risk

vs = versus

n/a = not applicable

RCT = randomised controlled

TIA = transient ischaemic attack

\emptyset = mean

trial

6 Diskussion

Der perkutane Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern stellt neben verschiedenen offenen bzw. thorakoskopischen chirurgischen Verfahren (z.B. im Rahmen von Herzklappen- oder Bypassoperationen) des Vorhofohrverschlusses eine neue Methode der Ausschaltung des linken Vorhofohres von der systemischen Zirkulation dar, welche in Europa seit dem Jahr 2002 angewendet wird.

Derzeit gibt es zwei kommerziell erhältliche Systeme, nämlich das Watchman[®]-System und das Amplatzer[®]-System. Das PLAATO[™]-System hingegen wurde im Jahr 2006 vom Markt zurückgezogen, wofür neben ökonomischen Gründen auch erhebliche Komplikationen in Zusammenhang mit dem Verschluss-System genannt werden [15, 27]. Wir konnten insgesamt sieben Studien identifizieren [20-26], welche unseren Einschlusskriterien entsprachen, von denen drei Studien die Wirksamkeit und/ oder Sicherheit des Watchman[®]-Systems [20, 25, 26] und vier Studien die Sicherheit des PLAATO[™]-Systems [21-24] erhoben. Ein Sponsor wurde nur in zwei [20, 25] von sieben Studien genannt [20-26], wobei es sich hierbei um Atritech, Inc., den Hersteller des Watchman[®]-Systems handelte.

Insgesamt weist die Literatur darauf hin, dass der perkutane Vorhofohrverschluss im Hinblick auf einen zusammengesetzten Endpunkt der Wirksamkeit (ischämischer/ hämorrhagischer Schlaganfall, kardiovaskulärer/ ungeklärter Todesfall und systemische Embolie) der OAK mit Vitamin-K Antagonisten nicht unterlegen ist, gleichzeitig jedoch weniger sicher ist als die OAK, was hauptsächlich auf operations- und implantatassoziierte Komplikationen zurückgeführt werden kann.

Die in unserer Literaturrecherche identifizierte Evidenz zur *Wirksamkeit* des perkutanen Vorhofohrverschlusses zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern weist folgende Limitationen auf:

- ✱ In Bezug auf die Wirksamkeit des Vorhofohrverschlusses konnte nur eine randomisiert kontrollierte Studie identifiziert werden, welche das Watchman-System evaluierte [20]. Dabei handelte es sich um einen non-inferiority trial, welcher zum Ziel hatte, zu beweisen, dass der perkutane Vorhofohrverschluss mittels Watchman-System gleich wirksam ist wie eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten.
- ✱ Aufgrund des Fehlens kontrollierter, prospektiver Studien zum Amplatzer-System und zum PLAATO-System kann keine Aussage bezüglich Wirksamkeit dieser beiden Systeme getroffen werden.
- ✱ In der identifizierten randomisiert kontrollierten Studie hatten mehr als ein Drittel der PatientInnen (34%) einen CHADS₂-Score von 1 [20] und wären somit bei Fehlen von TIA/Schlaganfall/Thrombembolie in der Anamnese sowie Alter <75 Jahre auch für eine Therapie mit Azetylsalizylsäure (75 – 325 mg) infrage gekommen [1], wobei der Anteil dieser PatientInnen unbekannt ist. Weiters sollte laut den neuen Leitlinien zur Behandlung des Vorhofflimmerns auch in diesem Fall die OAK der Therapie mit Azetylsalizylsäure vorgezogen werden [1].

perkutaner Vorhofohrverschluss ist eine neue Methode

7 Studien

Watchman: 3 Studien zur Wirksamkeit und/ oder Sicherheit

PLAATO: 4 Studien zur Sicherheit

perkutaner Vorhofohrverschluss ist der OAK in Bezug auf Wirksamkeit nicht unterlegen, jedoch weniger sicher

Limitationen zur Wirksamkeit

1 RCT: non-inferiority trial

keine Aussage zur Wirksamkeit von Amplatzer und PLAATO möglich

1/3: CHADS₂-Score 1

ASS 75 – 325mg möglich, jedoch OAK zu bevorzugen

<p>zusammengesetzter Endpunkt</p> <p>weite Konfidenzintervalle</p> <p>Kontrollgruppe: INR bei 66% der Kontrollen im therapeutischen Bereich</p> <p>1/3: erhöhtes Thrombembolie-/Blutungsrisiko</p> <p>PatientInnen in der Interventionsgruppe nahmen OAK ein:</p> <p>86% für 45 Tage</p> <p>14% >45 Tage</p> <p>lebenslange antithrombotische Therapie mit ASS notwendig</p> <p>kurzes follow-up von durchschnittlich 18 Monaten</p> <p>ca. 90% der Thromben im linken Herzohr, aber auch in linker Herzkammer, Aorta, Karotiden, Vertebralarterien, etc. sowie an der Oberfläche des Vorhofohr-Verschluss-Systems;</p> <p>Vorhofohr-Verschluss-System selbst kann embolisieren</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Beim primären Endpunkt zur Wirksamkeit handelte es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt. Dieser zeigte zwar, dass der Vorhofohr-Verschluss der OAK nicht unterlegen ist, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant [20]. In der Literatur wird vor allem aufgrund der weiten Konfidenzintervalle infrage gestellt, ob die Studie ausreichend groß war, um zu beweisen, dass der Vorhofohr-Verschluss der OAK nicht unterlegen ist [28, 29]. ✿ Zur Wirksamkeit ist anzumerken, dass bei PatientInnen in der Kontrollgruppe, welche Vitamin-K Antagonisten einnahmen, der INR-Wert in nur 66% aller Kontrollen im therapeutischen Bereich zwischen 2 und 3 lag [20]. Dies bedeutet, dass mehr als ein Drittel der PatientInnen in der Kontrollgruppe während der Studie einem erhöhten Thrombembolie- bzw. Blutungsrisiko (die jeweiligen Anteile sind nicht bekannt) ausgesetzt waren, was zu einem besseren Ergebnis der Wirksamkeit und Sicherheit des Vorhofohr-Verschlusses geführt haben könnte. Allerdings wurde daraufhingewiesen, dass der Anteil der INR-Kontrollen im therapeutischen Bereich ungefähr jenem entspricht, welcher in der klinischen Praxis erreicht wird [20]. ✿ In der identifizierten Studie kamen alle PatientInnen für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten infrage. Von den insgesamt 408 PatientInnen, welchen ein perkutaner Vorhofohr-Verschluss implantiert wurde, nahmen 86% bzw. 14% Vitamin-K Antagonisten für 45 Tage bzw. länger als 45 Tage ein [20]. Daher können die Ergebnisse dieser Studie nicht automatisch auch auf PatientInnen übertragen werden, für welche eine OAK aufgrund unterschiedlicher Ursachen (Nebenwirkungen, mangelnde Compliance, Ablehnung der Therapie) kontraindiziert ist. Aufgrund dessen kann zur Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Vorhofohr-Verschlusses zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern, welche nicht für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten infrage kommen, keine Aussage getroffen werden. ✿ PatientInnen, welche ein perkutanes Vorhofohr-Verschluss-System implantiert bekommen, müssen dennoch lebenslang eine tägliche antithrombotische Therapie in Form von Azetylsalizylsäure erhalten [20-26]. ✿ Die Nachbeobachtungszeit ist mit durchschnittlich 18 Monaten kurz, nachdem es sich beim Vorhofflimmern um eine chronische Erkrankung mit lebenslang notwendiger Therapie handelt. ✿ Als Ursachen der Ausbildung von Thromben gelten laut Virchow-Trias: 1. Verminderte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (Stase); 2. Schäden der Gefäßwand; 3. Veränderungen der Viskosität des Blutes [30]. Man geht davon aus, dass sich rund 90% aller Thromben des linken Herzens im linken Herzohr (aufgrund einer Stase) formieren [13, 30]. Es können jedoch auch weitere Ursachen, wie eine systemische Arteriosklerose, Blutgerinnungsstörungen und andere Begleiterkrankungen zur Ausbildung von Thromben in der linken Herzkammer, der Aorta, den Karotiden, den Vertebralarterien oder anderen Lokalisationen (über einen Rechts-Links-Shunt) führen bzw. diese begünstigen. Somit nimmt zumindest jeder zehnte Thrombus seinen Ursprung nicht im linken Herzohr und kann dadurch durch einen perkutanen Vorhofohr-Verschluss auch nicht verhindert werden. Weiters hat sich auch gezeigt, dass sich durchaus Thromben an der Oberfläche des Vorhofohr-Verschluss-Systems bilden (0 – 6,1% [21, 23, 25,
---	---

26]) und zu Thrombembolien führen können und das Vorhofohr-Verschluss-System selbst ebenfalls embolisieren (0 – 3% [20, 21, 24-26]) und somit zu Schlaganfällen führen kann.

Die in unserer Literaturrecherche identifizierte Evidenz zur *Sicherheit* des perkutanen Vorhofohr-Verschlusses zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern weist folgende Limitationen auf:

- ✿ Der primäre Endpunkt zur Sicherheit in der randomisiert kontrollierten Studie zeigte, dass der Vorhofohr-Verschluss der OAK unterlegen ist und dieses Ergebnis war statistisch signifikant, wobei es sich hierbei um einen zusammengesetzten Endpunkt handelte [20].
- ✿ Zwei [20, 25] von insgesamt drei [20, 25, 26] Publikationen zum Watchman-System sowie drei [21-23] von insgesamt vier [21-24] Publikationen zum PLAATO-System präsentierten mit hoher Wahrscheinlichkeit – zumindest teilweise - Daten aus derselben Studienpopulation, sodass die Gesamtzahl behandelter PatientInnen mit großer Sicherheit weniger als 1.505 betrug.
- ✿ Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug in der Mehrzahl der Studien weniger als zwei Jahre [20, 21, 23, 25] und in nur drei Studien zwei Jahre oder mehr [22, 24, 26]. Dadurch fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit des Vorhofohr-Verschlusses.
- ✿ In der Literatur wird beschrieben, dass der Ausschluss des linken Vorhofohres auch negative hämodynamische und physiologische Effekte mit sich bringen könnte, weil dieses für die Sekretion großer Mengen¹⁷ von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) und damit für die Kontrolle des Wasserhaushalts (Initiation von Durst, Regulation der Wasserausscheidung) verantwortlich zeichnet [2, 31, 32]. Dies wurde in den zitierten Studien jedoch nicht untersucht.
- ✿ Daten zur Sicherheit zeigen, dass es sich beim perkutanen Vorhofohr-Verschluss um eine technisch aufwendige Intervention handelt, in deren Rahmen es gehäuft zum Auftreten von Komplikationen kommen kann. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass die Anzahl von Komplikationen mit zunehmender Erfahrung des Operateurs abnahm.
- ✿ Aufgrund des Fehlens prospektiver Studien zum Amplatzer-System kann keine Aussage bezüglich der Sicherheit dieses Systems getroffen werden. Zum Amplatzer Cardiac Plug (ACP) konnte eine Studie identifiziert werden, die jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht unseren Einschlusskriterien entsprach und daher nicht eingeschlossen werden konnte [33]. In dieser Studie wurden 143 PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 74 ± 9 Jahren in zehn europäischen Zentren behandelt. Ein ACP wurde in 92% der Fälle implantiert und die PatientInnen bis zu 24 Stunden nach der Intervention beobachtet. Dabei traten bei insgesamt 12% der PatientInnen Komplikationen auf: Verlorengehen des Implantats im venösen System (1%), Embolisation des Implantats (1%), Luftembolie (1%), Schlaganfall (2%), Perikarderguss (3%) und Perikardtamponade (4%) [33].

Limitationen zur Sicherheit

Vorhofohr-Verschluss ist der OAK unterlegen, signifikant

Gesamtzahl der behandelten PatientInnen unbekannt

kurzes follow-up von durchschnittlich <2 Jahren

nachteilige Effekte möglich, jedoch nicht untersucht

technisch aufwendige Intervention, Komplikationsrate abh. von der Erfahrung des Operateurs

keine Aussage zur Sicherheit von Amplatzer möglich

1 retrospektive Studie, nicht eingeschlossen

¹⁷ Im linken Vorhofohr wird ANP in einer 40-fach höheren Konzentration als im restlichen linken Vorhof sezerniert.

6 laufende Studien

Unter www.clinicaltrials.gov¹⁸ sind derzeit sechs Studien zum perkutanen Vorhofohr-Verschluss bei Vorhofflimmern registriert:

- ✿ [NCT01182441](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01182441): USA; RCT, prospektiv, multizentrisch; Watchman vs. OAK mit Vitamin-K Antagonisten; 475 PatientInnen; Fertigstellung November 2015
- ✿ [NCT01196897](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01196897): Deutschland, Tschechische Republik; Fallserie, keine Kontrollgruppe; Evaluation des Watchman (next generation)-Systems; 50 PatientInnen; Fertigstellung Dezember 2011
- ✿ [NCT00851578](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00851578): Deutschland, Tschechische Republik; Fallserie, keine Kontrollgruppe; Feasibility-Studie des Watchman-Systems in PatientInnen mit Kontraindikationen gegen OAK mit Vitamin-K Antagonisten; 150 PatientInnen; Fertigstellung Februar 2012
- ✿ [NCT00129545](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00129545): USA, Deutschland, Tschechische Republik; RCT, prospektiv, multizentrisch; Watchman vs OAK mit Vitamin-K Antagonisten; 1.550 PatientInnen; Fertigstellung Oktober 2014
- ✿ [NCT00841529](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00841529): USA; Fallserie, keine Kontrollgruppe; Evaluation des Cardioblase-Systems (Firma Medtronic, Inc.); 60 PatientInnen; Fertigstellung August 2010
- ✿ [NCT01118299](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01118299): USA; RCT, safety study; Amplatzer Cardiac Plug vs. OAK mit Vitamin-K Antagonisten; 45 PatientInnen; Fertigstellung Dezember 2010

Amplatzer® Cardiac Plug: laufendes europäisches Register

Weiters läuft laut Auskunft der Firma AGA Medical Corp. vom 2. Februar 2011 derzeit zu dem Produkt Amplatzer® Cardiac Plug ein europäisches Register mit dem Ziel, bis Juni 2011 200 PatientInnen einschließen. Die Datenauswertung wird für August 2011 erwartet.

RCT: PatientInnen mit Kontraindikationen für OAK, Evaluation von Langzeitdaten notwendig

Nachdem der perkutane Verschluss des linken Vorhofohres vor allem für PatientInnen eine Alternative darstellen würde, welche für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten nicht infrage kommen – zum Beispiel aufgrund eines hohen Blutungsrisikos bzw. fehlender Compliance - oder einer solchen ablehnend gegenüberstehen, besteht ein Bedarf an randomisiert, kontrollierten Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Vorhofohr-Verschlusses vor allem für diese Gruppe von PatientInnen unter besonderer Berücksichtigung von Langzeitdaten evaluieren.

¹⁸ Zugriff am 15. März 2011

7 Empfehlung

Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird *derzeit* nicht empfohlen. In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung:

Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass die untersuchte Intervention „perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern“ gleich wirksam, aber weniger sicher ist als die Vergleichsintervention „orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern“. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben. Eine neuerliche Evaluierung wird empfohlen.

gleich wirksam, aber weniger sicher

neuerliche Evaluierung empfohlen

8 Literaturverzeichnis

- [1] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2010;31:2369-429.
- [2] Park JW, Leithauser B, Rittger H, Brachmann J, Park J-W, Leithauser B, et al. Treatment strategies for prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation. *Clinical Hemorheology & Microcirculation*. 2010;46(4):251-64.
- [3] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
- [4] Yan BP, Kiernan TJ, Gonzales-Cruz I, Lam YY, Yan BP, Kiernan TJ, et al. Left atrial appendage-occluding devices for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Expert Review of Medical Devices*. 2009 Nov;6(6):611-20.
- [5] Ederhy S, Dufaitre G, Boyer-Chatenet L, Meuleman C, Di Angelantonio E, Lang S, et al. Should all patients with non-valvular atrial fibrillation be anticoagulated? *International Journal of Cardiology*. 2010 Aug 6;143(1):8-15.
- [6] Weber R, Diener HC, Weimar C, Weber R, Diener H-C, Weimar C. Prevention of cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2010 Oct;8(10):1405-15.
- [7] Pamukcu B, Lane DA, Lip GYH. The assessment of stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: Where are we now? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2010;8(12):1703-10.
- [8] Onalan O, Crystal E, Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke*. 2007 Feb;38(2 Suppl):624-30.
- [9] Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(1):41-6.
- [10] Aguilar Maria I, Hart R, Pearce Lesly A. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2007.
- [11] Medi C, Hankey GJ, Freedman SB, Medi C, Hankey GJ, Freedman SB. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2705-13.
- [12] Lam YY, Ma TKW, Yan BP. Alternatives to chronic warfarin therapy for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2010.
- [13] Hara H, Virmani R, Holmes DR, Jr., Buchbinder M, Lesser JR, Van Tassel RA, et al. Is the left atrial appendage more than a simple appendage? *Catheterization & Cardiovascular Interventions*. 2009 Aug 1;74(2):234-42.
- [14] Park JW, Leithauser B, Jung F. Transcatheter occlusion of left atrial appendage for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. 2009;13(4):300-6.
- [15] Khattab AA, Meier B. Transcatheter devices for left atrial appendage occlusion. *Cardiovascular Medicine*. 2010;13(4):130-4.
- [16] AGA Medical Corporation. AMPLATZER® Cardiac Plug. 2011 [cited 2011 March 14]; Available from:

- <http://international.amplatzer.com/InternationalProducts/LAADevice/ta/bid/815/Default.aspx>
- [17] Atritech. Watchman® Technology. 2011 [cited 2011 March 14]; Available from: <http://www.atritech.net/watchman.html>
- [18] Arzneispezialitäten und Wirkstoffe. ami-Arzneimittelinformation. Arzneisuche & Interaktionen. 2011 [cited 2011 February 14]; Available from: <http://www.ami-info.at/>
- [19] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2. HTA-Projektbericht Nr 006 2007 [cited 2011 March 9]; Available from: http://eprints.hta.lbg.ac.at/cgi/search/simple?screen=Public%3A%3AEPrint-Search&_action_search=Suchen&q_merge=ALL&q=Manual&order=-date%2Fcreators_name%2Ftitle
- [20] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2009;374(9689):534-42.
- [21] Bayard YL, Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M, Rowland E, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *Eurointervention*. 2010 Jun;6(2):220-6.
- [22] Block PC, Burstein S, Casale PN, Kramer PH, Teirstein P, Williams DO, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *Jacc: Cardiovascular Interventions*. 2009 Jul;2(7):594-600.
- [23] Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Jul 5;46(1):9-14.
- [24] Park JW, Leithauser B, Gerk U, Vrsansky M, Jung F, Park J-W, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes. *Journal of Invasive Cardiology*. 2009 Sep;21(9):446-50.
- [25] Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continued access registry. *Circulation*. 2011;123:417-24.
- [26] Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, Grube E, Yakubov S, Turi ZG, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Apr 3;49(13):1490-5.
- [27] Goette A. Techniques for occlusion of the left atrial appendage - Chances and risks. *Nervenarzt*. 2011:1-6.
- [28] Maisel WH, Maisel WH. Left atrial appendage occlusion--closure or just the beginning? *New England Journal of Medicine*. 2009 Jun 18;360(25):2601-3.
- [29] Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ, Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation*. 2009 Nov 10;120(19):1927-32; discussion 32.

- [30] Holmes DR, Jr., Schwartz RS, Holmes DR, Jr., Schwartz RS. Left atrial appendage occlusion eliminates the need for warfarin. *Circulation*. 2009 Nov 10;120(19):1919-26; discussion 26.
- [31] Qamruddin S, Shinbane J, Shriki J, Naqvi TZ, Qamruddin S, Shinbane J, et al. Left atrial appendage: structure, function, imaging modalities and therapeutic options. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2010 Jan;8(1):65-75.
- [32] Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J, Stollberger C, Schneider B, Finsterer J. Elimination of the left atrial appendage to prevent stroke or embolism? Anatomic, physiologic, and pathophysiologic considerations. *Chest*. 2003 Dec;124(6):2356-62.
- [33] Park J-W, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, et al. Left Atrial Appendage Closure With Amplatzer Cardiac Plug in Atrial Fibrillation: Initial European Experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2010.

9 Anhang

9.1 Literatursuche

Appendix 1: Electronic search strategy for Embase

Embase			
Session Results			
No.	Query Results	Results	Date
#22.	#6 AND #21	755	1 Feb 2011
#21.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20	2,494	1 Feb 2011
#20.	coherex:dn	4	1 Feb 2011
#19.	wavecrest:dn		1 Feb 2011
#18.	coherex:df	9	1 Feb 2011
#17.	plaato:dn	29	1 Feb 2011
#16.	watchman:dn	46	1 Feb 2011
#15.	'cardiac plug':dn	8	1 Feb 2011
#14.	amplatzer:dn	1,180	1 Feb 2011
#13.	laa	1,208	1 Feb 2011
#12.	transcatheter NEAR/4 'atrial appendage'	46	1 Feb 2011
#11.	'left atrial appendage exclusion'	29	1 Feb 2011
#10.	'left atrial appendage obliteration'	11	1 Feb 2011
#9.	'left atrial appendage occlusion'	51	1 Feb 2011
#8.	percutaneous NEAR/5 'atrial appendage'	103	1 Feb 2011
#7.	percutaneous NEAR/5 'left atrial appendage'	104	1 Feb 2011
#6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	51,536	1 Feb 2011
#5.	'left atrial appendage'	1,857	1 Feb 2011
#4.	'heart atrium appendage'/exp	1,310	1 Feb 2011
#3.	'non-valvular atrial fibrillation'	291	1 Feb 2011
#2.	'heart atrium flutter'/exp	6,933	1 Feb 2011
#1.	'heart atrium fibrillation'/exp	47,251	1 Feb 2011

Appendix 2: Electronic search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to January Week 3 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 31, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <January 31, 2011>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

- 1 exp Atrial Fibrillation/ (25845)
 - 2 exp Atrial Flutter/ (4473)
 - 3 non-valvular atrial fibrillation.mp. (198)
 - 4 exp Atrial Appendage/ (737)
 - 5 Left Atrial Appendage.mp. (1452)
 - 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (29052)
 - 7 (percutaneous adj4 left atrial appendage).mp. (63)
 - 8 (percutaneous adj4 atrial appendage).mp. (46)
 - 9 left atrial appendage occlusion.mp. (31)
 - 10 left atrial appendage obliteration.mp. (8)
 - 11 left atrial appendage exclusion.mp. (22)
 - 12 (transcatheter adj3 Atrial Appendage).mp. (25)
 - 13 LAA.mp. (800)
 - 14 AMPLATZER.mp. (1248)
 - 15 Cardiac Plug.mp. (7)
 - 16 WATCHMAN.mp. (38)
 - 17 PLAATO.mp. (33)
 - 18 Coherex.mp. (2)
 - 19 WaveCrest.mp. (1)
 - 20 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 (2140)
 - 21 6 and 20 (479)
- 01.02.2011

Appendix 3: Electronic search strategy for CRD

MeSH Atrial Appendage EXPLODE 1

"Left Atrial Appendage"

#1 OR #2

4 Hits

01.02.2011

Appendix 4: Electronic search strategy for The Cochrane Library

Search Name: LAA Occlusion

Comments: MEL 2011 (MW)

Save Date: 2011-02-01 13:45:32.583

ID Search

#1 MeSH descriptor Atrial Fibrillation explode all trees

#2 MeSH descriptor Atrial Flutter explode all trees

#3 non-valvular atrial fibrillation

#4 MeSH descriptor Atrial Appendage explode all trees

#5 Left Atrial Appendage

#6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)

#7 percutaneous NEAR left atrial appendage

#8 percutaneous NEAR atrial appendage

#9 left atrial appendage occlusion

#10 left atrial appendage obliteration

#11 left atrial appendage exclusion

#12 transcatheter NEAR atrial appendage

#13 LAA

#14 AMPLATZER

#15 Cardiac Plug

#16 WATCHMAN

#17 PLAATO

#18 Coherex

#19 WaveCrest

#20 (#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)

#21 (#6 AND #20)

31 Hits