

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

Systematischer Review

1. Update 2014



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 44/1. Update
ISSN online: 1998-0469

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

Systematischer Review

1. Update 2014



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2014

Projektteam

Projektleitung: Dr.ⁱⁿ med. Anna Nachtnebel, MSc

Projektbearbeitung: Mag.^a rer. nat. Inanna Reinsperger, MPH
Dr.ⁱⁿ med. Anna Nachtnebel, MSc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Priv. Doz. Dr. med. Herwig Schuchlenz, Abteilung für Innere Medizin,
Department für Kardiologie und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Graz West

Interne Begutachtung: Dr.ⁱⁿ rer. nat. Agnes Kisser, Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Claudia Wild

Korrespondenz

Inanna Reinsperger, inanna.reinsperger@hta.lbg.ac.at

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

Reinsperger I, Nachtnebel A. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern – 1. Update 2014. Decision Support Dokument Nr. 44/Update 2014. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

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
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/themen/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

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

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 44/1. Update 2014

ISSN-online: 1998-0469

© 2014 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary.....	6
1 Zusammenfassung des Reviews 2011.....	7
1.1 Hintergrund	7
1.2 Leistungsbeschreibung	9
1.3 Fragestellung, Einschlusskriterien	10
1.4 Wirksamkeit und Sicherheit.....	11
1.5 Empfehlung.....	11
2 Update 2014	13
2.1 Literatursuche und -auswahl.....	13
2.1.1 Fragestellung.....	13
2.1.2 Einschlusskriterien	14
2.1.3 Literatursuche	14
2.1.4 Literaturauswahl.....	15
2.2 Darstellung der Studienergebnisse	16
2.3 Wirksamkeit.....	23
2.4 Sicherheit	24
2.5 Qualität der Evidenz	26
2.6 Diskussion.....	29
3 Empfehlung.....	35
4 Literaturverzeichnis	37
Anhang	41
Literatursuche	41
Appendix 1: Electronic search strategy for Embase.....	41
Appendix 2: Electronic search strategy for Medline via Ovid	42
Appendix 3: Electronic search strategy for CRD	43
Appendix 4: Electronic search strategy for The Cochrane Library	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	15
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.3-1: Inclusion criteria – Review 2011	10
Tabelle 2.1-1: Inclusion criteria.....	14
Tabelle 2.2-1: Results from studies assessing the efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure.....	18
Tabelle 2.2-2: Results from studies assessing the safety of percutaneous left atrial appendage closure	20
Tabelle 2.5-1: Evidence profile: efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure.....	27
Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	35

Abkürzungsverzeichnis

ACP	Amplatzer Cardiac Plug
AV-Knoten.....	Atrioventrikularknoten
BMG.....	Bundesministerium für Gesundheit
CHADS ₂	cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack
CHA ₂ DS ₂ VASC	congestive heart failure, hypertension, age > 75, diabetes mellitus, stroke/TIA, vascular disease, age 65-74, sex category (i.e. female sex)
FDA.....	U.S. Food and Drug Administration
INR.....	International Normalized Ratio
LAA.....	left atrial appendage (linkes Herzohr)
NOAK	neue orale Antikoagulantien
RCT.....	randomisiert kontrollierte Studie
SF-12v2	Short Form 12 Health Survey, version 2
TIA	transiente ischämische Attacke
VKA.....	Vitamin-K Antagonist

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die häufigste Komplikation bei Vorhofflimmern sind Thrombembolien, welche in rund 90 % der Fälle aus dem linken Vorhofohr 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 Vorhofohres ist eine nicht-pharmakologische Methode, um der Entstehung von Thromben im linken Vorhof sowie dem Auftreten von Schlaganfällen vorzubeugen. Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern mit jener der OAK mit Vitamin-K Antagonisten zu vergleichen. Es handelt sich um ein Update des im Jahr 2011 erstellten systematischen Reviews.

Methode

Eine systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken wurde durch eine Handsuche mittels SCOPUS ergänzt. Die Literatursuche sowie der Studienein- bzw. -ausschluss erfolgte durch zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion wurde von einer Autorin durchgeführt und von einer zweiten Autorin kontrolliert. In beiden Fällen wurden Differenzen durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Neben randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur Bewertung der Wirksamkeit wurden zusätzlich prospektive (unkontrollierte) Beobachtungsstudien zur Bewertung der Sicherheit eingeschlossen. Die Qualität der Evidenz wurde anhand von GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden drei Publikationen zu einem RCT mit einem Nicht-Unterlegenheits-Design sowie sechs unkontrollierte Beobachtungsstudien identifiziert, welche die vorab definierten Einschlusskriterien erfüllten. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass der perkutane Vorhofohr-Verschluss der OAK im Hinblick auf einen zusammengesetzten Endpunkt der Wirksamkeit nicht unterlegen ist, jedoch vor allem aufgrund Operations- und Implantat-assoziiertes Komplikationen weniger sicher ist als die OAK. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit beruhen lediglich auf einem RCT, der eine Nicht-Unterlegenheitsstudie ist und einige Limitationen aufweist.

Schlussfolgerung und Empfehlung

Die Intervention könnte für jene PatientInnen eine Alternative darstellen, welche für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten nicht infrage kommen. Zu dieser PatientInnen-Gruppe liegen jedoch bisher keine Daten zur Wirksamkeit vor. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen. Eine neuerliche Evaluierung wird vorgeschlagen, sobald Ergebnisse aus neuen RCTs vorliegen (voraussichtlich 2018).

häufigste Komplikation bei Vorhofflimmern = Schlaganfall

Thromben stammen zu 90 % aus dem linken Vorhofohr

perkutaner Vorhofohr-Verschluss vs. OAK

Update des Reviews von 2011

systematische Literaturrecherche

SCOPUS-Handsuche

GRADE-Beurteilung der Qualität der Evidenz

7 Studien: 1 RCT, 6 unkontrollierte Beobachtungsstudien

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

Aufnahme in den Leistungskatalog derzeit nicht empfohlen

Re-Evaluierung nach Vorliegen weiterer RCTs

Executive Summary

Background and research question

most frequent complication in atrial fibrillation = stroke

thrombi originate from left atrial appendage in 90 %

percutaneous LAA closure vs. OAC

update from systematic review from 2011

The most frequently occurring complication in patients with atrial fibrillation 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. This systematic review is the update of the systematic review published in 2011.

Methods

systematic literature search

hand search in SCOPUS

quality of evidence according to GRADE

A systematic literature search in several databases was complemented by a hand search using SCOPUS. 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. We assessed the quality of evidence according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach.

Results

7 studies: 1 RCT, 6 observational studies without control groups

percutaneous LAA closure non-inferior to OAC in terms of efficacy, but less safe

Overall, we identified seven studies: one randomized controlled trial (RCT) with a non-inferiority design and six observational studies without control groups. 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. The results regarding the efficacy of the intervention are based on one RCT that has a non-inferiority design and shows some limitations.

Conclusion and recommendation

inclusion into hospital benefit catalogue not recommended at present

re-evaluation when further RCTs available

Percutaneous left atrial appendage closure could be an appropriate alternative for patients who are not eligible for OAC with vitamin-K antagonists. However, there are currently no studies available that have assessed the efficacy within this population. At present, the inclusion of left atrial appendage closure into the hospital benefit catalogue is not recommended. We propose a re-evaluation when further results from RCTs are available (probably in 2018).

1 Zusammenfassung des Reviews 2011

Der systematische Review „Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern“ wurde im Jahr 2011 vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) im Auftrag des österreichischen Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) erarbeitet und evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern im Vergleich zur oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten [1]. Der systematische Review aus dem Jahr 2011 stellt die Grundlage für das vorliegende Update dar. Es werden nachfolgend Hintergrund, Leistungsbeschreibung, Fragestellung und Einschlusskriterien sowie die Empfehlung aus dem Bericht 2011 zusammengefasst.

Intervention bereits 2011 evaluiert

Review aus 2011 = Grundlage für das vorliegende Update

1.1 Hintergrund

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. Es wird geschätzt, dass rund 1-2 % der Bevölkerung an Vorhofflimmern leidet, 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 [2].

Vorhofflimmern: unregelmäßiges, schnelles Schlagen der Vorhöfe

Prävalenz 1-2 %, steigt mit zunehmendem Alter

Die häufigste Komplikation bei Vorhofflimmern ist die Bildung von Thromben, 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 [3]. Das jährliche Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern beträgt rund 5 % und ist damit drei- bis fünfmal höher als bei Sinusrhythmus [4].

Komplikationen: Thrombembolien

Das Schlaganfallrisiko im Rahmen von Vorhofflimmern kann mit Hilfe unterschiedlicher Scores erhoben werden, wobei der CHADS₂-Score (cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke) das derzeit gebräuchlichste Instrument ist. Dabei wird für jeden vorhandenen von 5 Risikofaktoren (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter >75 Jahre, Diabetes mellitus, vorangegangener Schlaganfall bzw. transiente ischämische Attacke (TIA)) ein Punkt berechnet wird bzw. 2 Punkte für Schlaganfall/TIA. Das Schlaganfallrisiko nimmt mit steigender Punkteanzahl (0-6 Punkte) kontinuierlich zu. CHA₂DS₂-VASc stellt eine modifizierte Version dar, in der eine TIA, ein Schlaganfall oder eine Thrombembolie in der Anamnese sowie Alter ≥75 Jahre als Hauptrisikofaktoren gelten [2, 3].

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

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

Therapie: Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle, in Kombination mit antithrombotischer Therapie	Derzeit bestehen zwei Optionen zur Therapie des Vorhofflimmerns: die Rhythmuskontrolle, welche durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion sowie durch medikamentöse Rückfallprophylaxe erzielt wird, und die Frequenzkontrolle (ohne Kardioversion) mittels Beta-Blockern, Kalziumantagonisten, Digoxin oder deren Kombinationen [5, 6]. In Abhängigkeit vom thrombembolischen Risiko erfolgt bei beiden Optionen zusätzlich eine antithrombotische Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) oder Thrombozytenaggregationshemmern [6].
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 Thrombembolie in Abhängigkeit von etwaigen Kontraindikationen, des Blutungsrisikos sowie der PatientInnenpräferenz in Erwägung gezogen werden [2].
Nachteile: geringe therapeutische Breite, Interaktion mit Medikamenten/ Nahrungsmitteln, schlechte Compliance	Das Ziel der OAK ist ein INR ² von 2,5 (range 2,0-3,0) [2]. Nachteile der OAK sind die geringe therapeutische Breite der Kumarin-Derivate, wodurch häufige Kontrollen notwendig sind, die Interaktion mit anderen Medikamenten und (Vitamin K-haltigen) Nahrungsmitteln sowie die oft schlechte Compliance der PatientInnen. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen, nämlich einerseits zur Thrombenbildung mit thrombembolischen Komplikationen, und andererseits zu Blutungen (gefürchtet sind vor allem intrazerebrale Blutungen) [2, 6]. Bei einer OAK muss daher das Risiko einer Hirnblutung mit dem Vorteil der Verminderung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall abgewogen werden. Risikofaktoren für eine Blutung sind unter anderem Alter >75 Jahre, zerebrovaskuläre Erkrankungen, gastrointestinale/intrakranielle Blutung sowie Myokardinfarkt in der Anamnese, koronare Herzkrankheit, unkontrollierter Bluthochdruck, Anämie, Medikamenteneinnahme (Aspirin, NSAR ³), schlecht eingestellte INR sowie Nierenfunktionsstörung [3, 7].
Nebenwirkungen: v. a. Hirnblutungen	
in der Praxis erhalten nur 15-66 % der PatientInnen OAK	In der klinischen Praxis erhalten nur rund 15-66 % der PatientInnen mit Vorhofflimmern und hohem Risiko thrombembolischer Komplikationen eine OAK, selbst bei fehlenden Kontraindikationen, z. B. aus Angst vor Blutungskomplikationen, aufgrund fehlender Möglichkeiten für regelmäßige INR-Kontrollen oder aufgrund unzureichender Compliance [8]. Kontraindikationen bestehen bei etwa 14-44 % der PatientInnen mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko [4, 9, 10]. Als Kontraindikationen für eine OAK werden unter anderem folgende Faktoren genannt: Blutungsneigung (z. B. akute Magengeschwüre, gastrointestinale Blutungen in der Anamnese, zerebrale Aneurysmen etc.), PatientInnen mit Demenz und/oder erhöhter Sturzgefahr, Überempfindlichkeit gegen das Medikament etc. [11].
bei 14-44 % OAK kontraindiziert	
ASS, Clopidogrel: Mono- oder Kombinationstherapie	Des Weiteren kommen für eine antithrombotische Therapie Thrombozytenaggregationshemmer als Mono- oder Kombinationstherapie infrage. Bei PatientInnen mit Vorhofflimmern sind sowohl die Monotherapie mit Azetylsalicylsäure (ASS) [12, 13], als auch die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten unterlegen [5, 13].

² INR = International Normalized Ratio = Verhältnis der Prothrombinzeit der Patientin/des Patienten zur Prothrombinzeit eines standardisierten Kontroll-Serums.

³ NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika

Neuere Antikoagulantien umfassen direkte Thrombininhibitoren (Ximelagatran, Dabigatran) sowie Faktor Xa-Inhibitoren (Idraparinux, Apixaban, Rivaroxaban) [5, 13, 14]. Die bereits zugelassenen neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban werden im Update der Guideline der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (2012) [15] als Alternative zur OAK mit Vitamin-K Antagonisten empfohlen. Im Vergleich zur Behandlung mit Vitamin-K Antagonisten führte die Therapie mit NOAKs in den Zulassungsstudien zu einem ähnlichen oder geringeren Risiko für das Auftreten sowohl von Schlaganfällen als auch von Blutungen (v. a. intrakranielle Blutungen). Die Vorteile der NOAKs sind zudem die fehlende Notwendigkeit regelmäßiger INR-Kontrollen und die geringere Anfälligkeit für Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln. Als Nachteile der NOAKs werden u. a. das fehlende Antidot, höhere Kosten und das Fehlen von Langzeitdaten zur Sicherheit genannt [16].

**neue orale
Antikoagulantien
(NOAK)**

1.2 Leistungsbeschreibung

Der perkutane Verschluss des linken Vorhofohres ist eine nicht-pharmakologische Intervention zur Prävention thrombembolischer Komplikationen, wie Schlaganfällen, bei PatientInnen mit Vorhofflimmern. Dieses Verfahren stützt sich auf die Annahme, dass als Ursprung von Thrombembolien im Rahmen von Vorhofflimmern primär⁴ das linke Vorhofohr anzusehen ist [2]. Das Prinzip der beschriebenen Intervention beruht in der Ausschaltung des linken Vorhofohres von der systemischen Zirkulation.

**perkutaner Verschluss
des linken Vorhofohres
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 transeptale Schleuse vom rechten Vorhof in den linken Vorhof vorgeschoben, wo das Implantat schließlich im linken Vorhofohr platziert, expandiert und dadurch fixiert wird und der Katheter wieder entfernt werden kann.

**Implantation im
Herzkatheterlabor,
TEE-Kontrolle**

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.

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

⁴ Man geht davon aus, dass bei PatientInnen mit Vorhofflimmern mehr als 90 % aller Thromben, welche im linken Vorhof entstehen, aus dem linken Vorhofohr stammen.

1.3 Fragestellung, Einschlusskriterien

PIKO-Frage Das Ziel des systematischen Reviews aus dem Jahr 2011 [1] war, folgende Forschungsfrage beantworten:

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?

Einschlusskriterien für Studien In Tabelle 1.3-1 sind die Einschlusskriterien für relevante Studien des Berichts 2011 [1] zusammengefasst.

Tabelle 1.3-1: Inclusion criteria – Review 2011

Population	Patients with atrial fibrillation (AF)/flutter/cardiac arrhythmia/ abnormal heart rhythm
Intervention	<p>Percutaneous (transcatheter transeptal) Left Atrial Appendage (LAA) Occlusion/Obliteration/Exclusion</p> <p>Devices:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ 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)⁵ ⊛ Coherex WaveCrest™ LAA Occluder System (company: Coherex Medical, Inc., Salt Lake City, Utah, USA)⁶
Control	Oral anticoagulation: vitamin K antagonist (<i>brand names: Warfarin, Coumadin, Marcumar, Jantoven, Marevan, Lawarin, Waran</i>)
Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> ⊛ Reduction in thromboembolic events: transient ischemic attack (TIA), stroke, intracranial haemorrhage, other neurological event, myocardial infarction, systemic thrombo-embolic events ⊛ Reduction in mortality: Cardiac or neurological death
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ⊛ 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 ⊛ Mortality
Study design	
Efficacy	Prospective controlled studies, > 50 patients
Safety	Prospective studies, > 50 patients

⁵ Withdrawn 2006

⁶ Not commercially available, pre-clinical studies only

1.4 Wirksamkeit und Sicherheit

In dem Bericht von 2011 [1] wurden insgesamt 7 Studien eingeschlossen, wobei es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) (non-inferiority trial) [17] sowie um 6 Beobachtungsstudien [18-23] handelte. Im RCT und in 2 Beobachtungsstudien wurden PatientInnen mit dem *Watchman-System* behandelt; in den 4 verbleibenden Beobachtungsstudien wurde den PatientInnen das *PLAATO-System* implantiert. Bezüglich des Vorhofohr-Verschlusses durch das *Amplatzer-System* wurden im Rahmen des ersten Reviews 2011 keine Studien identifiziert.

**Bericht 2011:
Insges. 7 Studien
eingeschlossen**

**1 RCT und
6 Beobachtungsstudien**

1.5 Empfehlung

Die zum Zeitpunkt des ersten Berichts vorhandene Evidenz deutete darauf hin, dass die analysierte Intervention gleich wirksam, aber weniger sicher sei als die Vergleichsintervention. Eine Aufnahme des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern in den Leistungskatalog wurde im Review 2011 *nicht* empfohlen; es wurde jedoch eine neuerliche Evaluierung vorgeschlagen, da neue Studien einen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben könnten.

**Evidenz deutete darauf
hin, dass Intervention
gleich wirksam, aber
weniger sicher ist**

**neuerliche Evaluierung
empfohlen**

2 Update 2014

Die Suchstrategie sowie die Einschlusskriterien des Reviews aus dem Jahr 2011 [1] wurden größtenteils beibehalten und dessen Ergebnisse mit den Resultaten der seither publizierten Studien ergänzt. Lediglich ein weiterer Endpunkt, nämlich Lebensqualität (*Quality of life*), wurde in den Einschlusskriterien für das vorliegende Update ergänzt. Weiters wurden Studien, welche das *PLAATO*TM-System evaluierten, nicht mehr berücksichtigt, da das Produkt von der Herstellerfirma Appriva Medical, Inc. im Jahr 2006 vom Markt genommen wurde, wofür neben ökonomischen Gründen auch erhebliche Komplikationen in Zusammenhang mit dem Verschluss-System genannt werden [24, 25].

Daher gibt es derzeit drei kommerziell erwerbliche Produkte:

- ✧ AmplatzerTM Cardiac Plug (ACP):
hergestellt durch St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA
- ✧ Watchman[®] LAA Closure Technology:
hergestellt durch Boston Scientific, Corp., Natick, MA, USA
- ✧ Coherex WaveCrestTM LAA Occlusion System:
hergestellt durch Coherex Medical, Inc., Salt Lake City, Utah, USA

**Suchstrategie von
Bericht 2011 beibehalten**

**Einschlusskriterien
ergänzt: Quality of life**

**Studien zu PLAATO
nicht mehr
berücksichtigt**

**derzeit 3 kommerziell
erhältliche Produkte**

2.1 Literatursuche und -auswahl

2.1.1 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist es, folgende Forschungsfrage zu beantworten:

PIKO-Frage

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?

2.1.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für Studien Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.1-1 zusammengefasst.

Tabelle 2.1-1: Inclusion criteria

Population	Patients with atrial fibrillation (AF)/flutter/cardiac arrhythmia/abnormal heart rhythm
Intervention	<p>Percutaneous (transcatheter transseptal) Left Atrial Appendage (LAA) Occlusion/Obliteration/Exclusion</p> <p>Devices:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ AMPLATZER™ Cardiac Plug (company: St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) ✦ WATCHMAN® LAA Closure Device (company: Boston Scientific, Corp., Natick, MA, USA) ✦ Coherex WaveCrest™ LAA Occluder System (company: Coherex Medical, Inc., Salt Lake City, Utah, USA)
Control	Oral anticoagulation: vitamin K antagonist (<i>brand names: Warfarin, Coumadin, Marcumar, Jantoven, Marevan, Lawarin, Waran</i>)
Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Reduction in thromboembolic events: transient ischemic attack (TIA), stroke, intracranial haemorrhage, other neurological event, myocardial infarction, systemic thrombo-embolic events ✦ Reduction in mortality: Cardiac or neurological death ✦ Quality of life
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✦ 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 ✦ Mortality
Study design	
Efficacy	Prospective controlled studies
Safety	Prospective studies, >50 patients

2.1.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 10./11.12.2013 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✦ Medline via Ovid
- ✦ Embase
- ✦ The Cochrane Library
- ✦ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

Literatursuche eingeschränkt auf Zeitraum 2011 bis 2013, 310 Zitate

Da die systematische Suche des Berichts aus 2011 [1] im Februar 2011 stattfand, wurde die Literatursuche des vorliegenden Updates auf den Zeitraum 2011-2013 beschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 310 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

Die systematische Literatursuche wurde durch eine Handsuche mittels SCOPUS am 30.01.2014 ergänzt, welche 100 Arbeiten identifizierte.

Scopus-Handsuche:
100 Arbeiten identifiziert

Im Dezember 2013 wurde mit den Herstellern der 3 derzeit erhältlichen Produkte per E-Mail Kontakt aufgenommen und nach (noch unpublizierten) Daten gefragt. Aus den von den Herstellern bereitgestellten Informationen wurden 26 Arbeiten identifiziert.

**zusätzliche Anfrage
an Hersteller:**
26 Arbeiten

2.1.4 Literatúrauswahl

Insgesamt standen 392 Quellen für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (IR, AN) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.1-1 dargestellt:

Literatúrauswahl

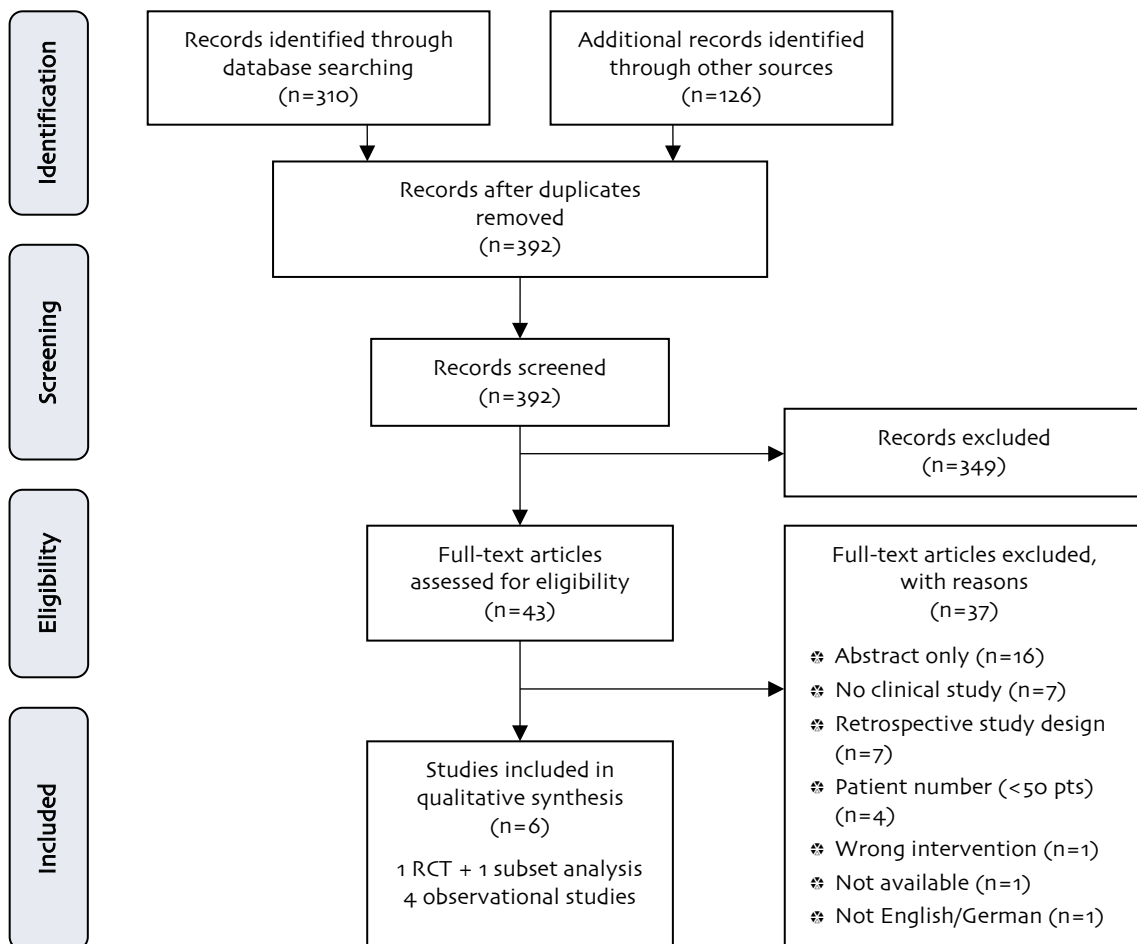


Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

2.2 Darstellung der Studienergebnisse

Datenextraktion	Die Datenextraktion wurde von einer Person (IR) durchgeführt. Eine zweite Person (AN) überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.
2 weitere Publikationen zu PROTECT-AF und 4 unkontrollierte prospektive Beobachtungsstudien durch Update-Suche	Im Zuge des vorliegenden Updates 2014 wurden zu dem im Review 2011 bereits eingeschlossenen RCT („PROTECT-AF“) [17] zwei weitere Publikationen identifiziert: eine Publikation präsentiert Follow-up Ergebnisse nach 2,3 Jahren [26], ein weiterer Artikel liefert Quality of life-Ergebnisse einer Subgruppe der Studienpopulation des RCTs [27]. Weiters wurden durch die Update-Suche 4 unkontrollierte prospektive Beobachtungsstudien [11, 28-30] identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten.
PLAATO: aus ökonom. Gründen und aufgrund erheblicher Komplikationen nicht mehr erhältlich, daher wurden Studien zu PLAATO aus Bericht 2011 nicht berücksichtigt	Für den Review aus dem Jahr 2011 [1] wurden 4 Beobachtungsstudien eingeschlossen, die das <i>PLAATO-System</i> untersuchten [20-23]. Das <i>PLAATO-System</i> wurde von der Firma Appriva Medical, Inc. hergestellt, im Jahr 2006 aber vom Markt genommen, wofür neben ökonomischen Gründen auch erhebliche Komplikationen in Zusammenhang mit dem Verschluss-System genannt werden [24, 25]. Da durch die Update-Suche keine neuen Studien identifiziert wurden und das Produkt seit 2006 nicht mehr erhältlich ist, wurden die 4 Beobachtungsstudien des Berichts 2011 im vorliegenden Update nicht mehr berücksichtigt. Die Ergebnisse können aber im Review 2011 [1] nachgelesen werden.
insgesamt inkludiert:	Zur Beantwortung der Fragestellung liegen somit insgesamt 3 Publikationen zu einer randomisiert kontrollierten Studie (non-inferiority trial) [17, 26, 27] sowie 6 Beobachtungsstudien (2 Studien, die bereits im Bericht 2011 inkludiert wurden [18, 19] sowie 4 seit 2011 publizierte Studien [11, 28-30]) vor. Eine der beiden Studien [19], die bereits in den Bericht von 2011 eingeschlossen wurden, berichtete Ergebnisse eines Watchman-Registers (Continued Access Protocol Registry, CAP) und der PROTECT-AF Studie (sowohl randomisierte als auch „roll-in“ PatientInnen). Da die PatientInnen der PROTECT-AF Studie großteils dieselben PatientInnen sind wie in den Publikationen von Holmes [17] und Reddy [26] bzw. die PatientInnen-Auswahl unklar ist, wurden nur die Daten des CAP-Registers extrahiert.
3 Publikationen zu einem RCT (non-inferiority trial)	
6 Beobachtungsstudien	Die Studiencharakteristika und Ergebnisse des RCTs, der die Wirksamkeit und Sicherheit des <i>Watchman-Systems</i> untersuchte, sind in Tabelle 2.2-1 dargestellt. In Tabelle 2.2-2 sind die Studiencharakteristika und Ergebnisse der 6 Beobachtungsstudien zusammengefasst, die das <i>Watchman-System</i> bzw. das <i>Amplatzer-System</i> analysierten.
wichtige Endpunkte für Wirksamkeit	Folgende <i>wichtige</i> Endpunkte zur <i>Wirksamkeit</i> wurden aus den Studien extrahiert: <ul style="list-style-type: none"> ✿ Zusammengesetzter Endpunkt für Wirksamkeit (Auftreten eines ischämischen/hämorrhagischen Schlaganfalls, kardiovaskulären/unerklärten Todesfalles oder systemischen Embolus) <ul style="list-style-type: none"> ✿ Ischämischer Schlaganfall ✿ Hämorrhagischer Schlaganfall ✿ Kardiovaskulärer/unerklärter Todesfall ✿ Systemischer Embolus ✿ Schlaganfall ✿ Mortalität ✿ Lebensqualität

Zur *Sicherheit* wurden folgende *wichtige* Endpunkte extrahiert:

- ✿ Zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit⁷
- ✿ Transiente ischämische Attacke (TIA)
- ✿ Schlaganfall
- ✿ Hirnblutung
- ✿ Herzinfarkt
- ✿ Perikarderguss/-tamponade
- ✿ Kardiovaskuläre Operation
- ✿ Luftembolie
- ✿ Implantat-Embolisation
- ✿ Thrombusbildung am Implantat
- ✿ Andere⁷
- ✿ Geschätzte vs. tatsächliche jährliche TIA-/Schlaganfallrate
- ✿ Mortalität

**wichtige Endpunkte
für Sicherheit**

Die Evidenzprofile der Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres für die Empfehlung sind in Tabelle 2.5-1 abgebildet.

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

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
- ✿ Lebensqualität

**entscheidende
Endpunkte für
Wirksamkeit**

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

**entscheidende
Endpunkte für
Sicherheit**

⁷ Unterschiedliche Definitionen in den verschiedenen Studien, siehe Tabelle 2.2-1 und Tabelle 2.2-2.

Tabelle 2.2-1: Results from studies assessing the efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure

Author, year, reference number	Holmes et al (2009) [17]	Reddy et al (2013) [26]	Alli et al (2013) [27]
	18 months follow-up	2.3 years follow-up	Quality of life results
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 (PROTECT-AF trial)		Subset of patients from PROTECT-AF trial: non-inferiority trial
Number of pts randomised	707 (463 vs 244)		547 (361 vs 186) ⁸
Device implanted, n (%)	408/463 (88)		n/a ⁹
Age of pts (yr)	Ø 72 ± 9 (46-95) vs Ø 73 ± 9 (41-95)		Ø 72 ± 9 vs Ø 73 ± 9
CHADS ₂ – Score (%)			Ø 2 ± 1 vs Ø 2 ± 1
0	0 vs 0		0 vs 0
1	34 vs 27		33 vs 26
2	34 vs 36		35 vs 37
3	19 vs 21		18 vs 22
4	8 vs 10		9 vs 9
5	4 vs 4		4 vs 5
6	1 vs 2		1 vs 2
Eligible for Warfarin	yes		
Additional antithrombotic therapy			
VKA (INR 2-3)	for at least 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	Ø 18 ± 10 months	Ø 28 ± 13 (range 0-71) months	12 months
Outcomes: Efficacy	n = 463 vs 244		n = 361 vs 186
Composite endpoint for efficacy¹⁰	3.0 (1.9-4.5) vs 4.9 (2.8-7.1); RR = 0.6 (0.4-1.3)	ITT: 3.0 (2.1-4.3) vs 4.3 (2.6-5.9); RR = 0.7 (0.4-1.3), posterior probability: non-inferiority: >0.99; superiority: 0.85 Per-protocol: 2.3 (1.5-3.5) vs 4.1 (2.5-5.7); RR = 0.6 (0.3-1.1), posterior probability: non-inferiority: >0.99; superiority: 0.96	n/a
Ischaemic stroke ¹¹	2.2 (1.2-3.5) vs 1.6 (0.6-3.0); RR = 1.3 (0.6-4.3)	1.9 (1.1-2.9) vs 1.4 (0.6-2.4); RR = 1.3 (0.7-3.6)	n/a
Haemorrhagic stroke ¹¹	0.1 (0.0-0.5) vs 1.6 (0.6-3.1); RR = 0.1 (0.0-0.5)	0.3 (0.1-0.7) vs 1.2 (0.5-2.3); RR = 0.2 (0.0-0.8)	n/a

⁸ Randomized patients excluded from the analysis include the following: patients who did not provide a baseline QoL, patients who did not provide a 12-month QoL (exception made for patients who died before 12 months), and patients with an unsuccessful implant of the device as they were required by protocol to exit the study at 45 days post-implant attempt, therefore not providing a 12-month QoL [22].

⁹ Patients with an unsuccessful implant of the device were required by protocol to exit the study at 45 days post-implant attempt, therefore not providing a 12-month QoL and excluded from the analysis [22].

¹⁰ Composite endpoint for efficacy = occurrence of ischaemic/haemorrhagic stroke, cardiovascular/unexplained death, systemic embolism: number of events per 100 patient-years (95 % credible interval)

¹¹ number of events per 100 patient-years (95 % credible interval)

Author, year, reference number	Holmes et al (2009) [17]	Reddy et al (2013) [26]	Alli et al (2013) [27]
	18 months follow-up	2.3 years follow-up	Quality of life results
Cardiovascular/unexplained death ¹¹	0.7 (0.2-1.5) vs 2.7 (1.2-4.4); RR = 0.3 (0.1-0.8)	1.0 (0.5-1.8) vs 2.8 (1.5-4.2); RR = 0.4 (0.2-0.9)	n/a
Systemic embolism ¹¹	0.3 (0.0-0.8) vs 0; RR = n/a	0.3 (0.1-0.7) vs 0; RR = n/a	n/a
All stroke¹¹	2.3 (1.3-3.6) vs 3.2 (1.6-5.2); RR = 0.7 (0.4-1.6)	2.0 (1.3-3.1) vs 2.7 (1.5-4.1); RR = 0.8 (0.4-1.6)	n/a
All-cause mortality¹¹	3.0 (1.9-4.5) vs 4.8 (2.8-7.1); RR = 0.6 (0.3-1.2)	3.2 (2.3-4.5) vs 4.5 (2.8-6.2); RR = 0.7 (0.5-1.3)	n/a
Quality of life (SF-12v2)			
Total physical score, mean ± SD	n/a	n/a	Baseline: Ø 42.7 ± 10.2 vs Ø 42.8 ± 9.8 12 months: Ø 43.3 ± 11.0 vs Ø 40.8 ± 10.3 p = 0.0015
Total mental score, mean ± SD	n/a	n/a	Baseline: Ø 53.1 ± 9.2 vs Ø 53.9 ± 8.9 12 months: Ø 53.1 ± 8.7 vs Ø 53.1 ± 9.7 p = 0.64
Outcomes: Safety	n = 463 vs 244		n/a
Composite endpoint for safety¹²	7.4 (5.5-9.7) vs 4.4 (2.5-6.7); RR = 1.7 (1.0-3.2)	ITT: 5.5 (4.2-7.1) vs 3.6 (2.2-5.3); RR = 1.5 (1-2.7) Per-protocol: 1.5 (0.9-2.5) vs. 3.6 (2.2-5.3); RR = 0.4 (0.2-0.9)	n/a
Serious pericardial effusion ¹³ , n (%)	22 (4.8) vs 0	n/a	n/a
Major bleeding ¹⁴ , n (%)	16 (3.5) vs 10 (4.1)	n/a	n/a
Procedure-related ischaemic stroke, n (%)	5 (1.1) vs 0	n/a	n/a
Device embolization, n (%)	3 (0.6) vs 0	n/a	n/a
Haemorrhagic stroke ¹⁵ , n (%)	1 (0.2) vs 6 (2.5)	n/a	n/a
Other	2 (0.4) vs 0 ¹⁶	AEs over extended follow-up: at 1 yr: 10.1 % vs 4.3 % at 2 yrs: 10.4 % vs 6.7 % at 3 yrs: 13.6 % vs 8.9 %	n/a

Abbreviations: AE = adverse event; LAA = left atrial appendage; SF-12v2 = Short-Form 12 Health Survey, version 2; C = Control; mg/d = milligram per day; VKA = vitamin-K antagonist; CHADS = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack; n = number; vs = versus; pts = patients; yr = year(s); I = Intervention; QoL = quality of life; Ø ± SD (range) = mean ± standard deviation (range); INR = International Normalized Ratio; RCT = randomised controlled trial; ITT = intention-to-treat; RR = Rate Ratio

¹² 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)

¹³ defined as the need for percutaneous or surgical drainage

¹⁴ defined as bleeding event that required at least 2 units of packed red blood cells or surgery to correct

¹⁵ number (%) of deaths related to haemorrhagic stroke: I vs C = 1/1 (100 %) vs 5/6 (83 %)

¹⁶ one oesophageal tear and one procedure-related arrhythmia

Tabelle 2.2-2: Results from studies assessing the safety of percutaneous left atrial appendage closure

Author, year, reference number	Chun et al (2013) [28]	Reddy et al (2013) [11]	Urena et al (2013) [30]	Guerios et al (2012) [29]	Reddy et al (2011) [19] [†]	Sick et al (2007) [18]
Country	Germany: 1 centre	Europe: 4 centres	Canada: 7 centres	Switzerland: 1 centre	CAP Registry: 26 centres	Europe, USA: 7 sites
Sponsor	n/a	Boston Scientific, Corp.	n/a	no external funding	Atritech, Inc.	n/a
Product	WATCHMAN and AMPLATZER Cardiac Plug (ACP)	WATCHMAN	AMPLATZER Cardiac Plug	AMPLATZER Cardiac Plug	WATCHMAN	WATCHMAN
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	prospective, non-randomized study	prospective, non-randomized study	case series	case series	CAP: nonrandomised, ongoing registry; non-consecutive (n/a)	Case-series: open-label pilot study; non-consecutive (n/a)
Number of pts						
Total	80 (Watchman: 40, ACP: 40)	150	52	86	CAP: 460	75
Implanted n (%)	78 (98) (Watchman: 38 (95), ACP: 40 (100))	142 (95)	51 (98)	85 (99)	CAP: 437 (95)	66 (88)
Age of pts (yr)	Watchman: \bar{O} 76 \pm 8 ACP: \bar{O} 76 \pm 9	\bar{O} 73 \pm 7	\bar{O} 74 \pm 8	\bar{O} 72 \pm 10	CAP: \bar{O} 74 \pm 8	\bar{O} 69 (47-83)
CHADS ₂ -Score (0-6)	n/a (CHA ₂ DS ₂ VASC score: Watchman \bar{O} 4.1 \pm 1.5; ACP \bar{O} 4.5 \pm 1.8)	\bar{O} 3 \pm 1	M 3 (2-4)	\bar{O} 3 \pm 1	CAP: \bar{O} 2 \pm 1	\bar{O} 2 \pm 1 (0-5)
Eligible for Warfarin	no (contraindication or not willing to accept long-term OAC)	no (contraindication for even short-term OAC)	no (contraindication to OAC)	no (contraindication or aversion to chronic OAC)	CAP: yes	yes
Additional antithrombotic therapy						
VKA (INR 2-3)	either pre-existing OAC or dual platelet inhibition (ASA + clopidogrel)	n/a	n/a	n/a	for at least 45 days	for at least 45days
Clopidogrel	75 mg/d for 6 weeks	clopidogrel or ticlopidine for 6 months	75 mg/d for 30-180 days according to the operator's discretion	75 mg/d for 1 month	75 mg/d (from discontinuation of VKA until 6 months)	n/a

Author, year, reference number	Chun et al (2013) [28]	Reddy et al (2013) [11]	Urena et al (2013) [30]	Guerios et al (2012) [29]	Reddy et al (2011) [19] [†]	Sick et al (2007) [18]
Acetylsalicylic acid (ASA)	100 mg/d for 6 weeks	lifelong aspirin	80-325 mg/d for 30-180 days according to the operator's discretion	100 mg for 3-4 months or lifelong if there was significant coronary artery disease	81-325 mg/d indefinitely	81-100 mg/d indefinitely
Follow-up	M 12 (9-18) months	Ø 14 ± 9 months	Ø 20 ± 5 months (≥ 12 months in all patients)	25.9 patient-years	CAP: M 5 (0-19) months	Ø 24 ± 11 months
Outcomes	Watchman n = 40 ACP n = 40	n = 150	n = 52	n = 86	CAP n = 460	n = 66
MAE, n (%)	major complications, procedure-related: 4 (5) (Watchman 2 (5); ACP 2 (5)) ¹⁷	procedure- and device-related SAEs: 13 (8.7)	MAE ¹⁸ in hospital: 3 (5.8)	major complications: 4 (4.7)	AE ¹⁹ within 7 days: CAP: 17 (3.7)	MAE ²⁰ : n/a
TIA, n (%)	0	n/a	2 (3.8)	2 (2.3) ²¹	n/a	2 (3.0)
Stroke, n (%)	0	4/176 ²² (2.3) (3 ischemic stroke, 1 haemorrhagic stroke)	1 (1.9)	0	CAP: 0	0
Cerebral haemorrhage, n (%)	0	1/179 ²² (0.6)	n/a	n/a	n/a	n/a
Myocardial infarction, n (%)	n/a	n/a	0	n/a	n/a	n/a
Pericardial effusion/tamponade, n (%)	delayed tamponades: 2 (2.6) (Watchman: 1 (1.3), ACP: 1 (1.3))	5 (3.3) ²³	1 (1.9)	Pericardial effusion: 1 (1.1) Cardiac tamponade: 1 (1.1)	CAP: 10 (2.2)	5 (7.6)
Cardiovascular surgery, n (%)	n/a	0	n/a	n/a	CAP: 1 (0.2)	1 (1.5)

¹⁷ Watchman: air embolization and ventricular fibrillation (n=1), delayed tamponade (n=1); ACP: air embolization and ST-segment elevation (n=1), delayed tamponade (n=1)

¹⁸ defined as cardiovascular death, device embolization, stroke, systemic embolism, myocardial infarction, cardiac tamponade, major bleeding, and need for cardiovascular surgery

¹⁹ defined as both procedure-/device-related (pericardial effusion/tamponade, stroke, device embolisation) adverse events and excessive bleeding events (intracranial/gastrointestinal bleeding requiring transfusion)

²⁰ defined as death, stroke, systemic embolism, major bleeding (requiring invasive treatment or blood transfusion)

²¹ both TIA were periprocedural cerebral events, one due to air embolism, the other thromboembolic

²² entire cohort events per 100 patient-years

²³ two pericardial effusions with tamponade (percutaneous drainage), three pericardial effusions without tamponade (no intervention required)

Author, year, reference number	Chun et al (2013) [28]	Reddy et al (2013) [11]	Urena et al (2013) [30]	Guerios et al (2012) [29]	Reddy et al (2011) [19] [†]	Sick et al (2007) [18]
Air embolism, n (%)	2 (2.6) (Watchman: 1 (1.3), ACP: 1 (1.3))	n/a	n/a	1 (1.1)	CAP: n/a	1 (1.5)
Device embolization, n (%)	n/a	2 (1.3)	1 (1.9)	1 (1.1)	CAP: 0	2 (3.0)
Device thrombus, n (%)	after 6 wk: 4 (5.1) (Watchman 3 (7.9); ACP 1 (2.5)) after 12 wk: 0	6 (4), of which 1 (0.7) was associated with a stroke and therefore considered as SAE	0	6 (7)	CAP: n/a	4 (6.1)
Other, n (%)	1 (1.3) ²⁴ (ACP)	6 (4) ²⁵	3 (5.8) ²⁶	2 (2.3) ²⁷	CAP: 11 ²⁸ (2.4)	4 ²⁹ (6.1)
Expected vs actual annual TIA/stroke rate (%)	n/a	7.3 vs 1.7	8.6 vs 1.1	n/a	n/a	1.9 vs 0
Mortality, n (%)	3 (3.8) (Watchman 1 (2.6); ACP 2 (5)) ³⁰	9/180 (5) ^{22, 31}	3 (5.8) ^{31, 32}	3 (3.5) ³³	CAP: n/a	2 ^{31, 34} (3.0)

[†] The study by Reddy et al (2011) [19] included patients of the CAP registry as well as patients of the PROTECT-AF trial (randomized and roll-in patients). Only CAP registry data are presented here, because patients from PROTECT-AF were already analysed by Holmes et al (2009)[17] and Reddy et al (2013) [26].

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

²⁴ one case of device dislodgment

²⁵ including femoral hematoma/bleeding (n=2), oral bleeding (n=1), intraprocedural hypotension (n=2), femoral pseudoaneurysm: (n=1)

²⁶ in total 3 cases of major bleeding, of which 2 were in-hospital and 1 during follow-up

²⁷ including one non-significant atrial septal defect evidenced at follow-up, and one acute renal failure with spontaneous recovery

²⁸ including bleeding (n=3), arrhythmia (n=2), pseudoaneurysm (n=1), other (n=5: tongue laceration, airway trauma, postprocedure respiratory failure)

²⁹ including core wire failure without consequences (n=1), internal bleeding due to retrieval after device embolisation (n=1), femoral pseudoaneurysm (n=2)

³⁰ two deaths due to congestive heart failure, one death due to gastrointestinal bleeding off any antithrombotic therapy

³¹ all unrelated to the device/procedure

³² including one death due to heart failure

³³ one death due to gastrointestinal tumour, one due to bronchopneumonia and one death due to coronary artery disease

³⁴ one death due to ascending aortic dissection, one death due to multiorgan failure following bowel surgery

2.3 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern mit dem *Watchman-System* konnten 3 Publikationen zu einer randomisiert kontrollierten Studie (non-inferiority trial) identifiziert werden, in der insgesamt 707 PatientInnen behandelt wurden, davon 463 in der Interventionsgruppe und 244 in der Kontrollgruppe [17, 26]. Als Nicht-Unterlegenheits-Grenze wurde definiert, dass die Ereignisrate in der Interventionsgruppe weniger als doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe ist (Hazard Ratio, HR = 2,0). Die Nichtunterlegenheit gilt als bestätigt, wenn die Einhaltung der Grenze eine Wahrscheinlichkeit von mindestens 97,5 % hat. Die Überlegenheit gilt als bestätigt, wenn HR mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 95 % <1 ist. 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 2,3 Jahre [26].

1 RCT,
707 PatientInnen:
Watchman vs. OAK
(463 vs. 244)
non-inferiority trial
72-73 Jahre
2/3: CHADS₂-Score 1-2
implantiert in 88 %
2,3 Jahre follow-up
keine Kontraindikation
für OAK

Zusammengesetzter Endpunkt für Wirksamkeit

Für den primären, zusammengesetzten Endpunkt (ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, kardiovaskulärer oder ungeklärter Todesfall, systemische Embolie) wurde in der Studie der Nachweis der Nichtunterlegenheit erbracht (Relatives Risiko (RR) von 0,7; 95 % Credible Interval (CrI): 0,4-1,3; posteriore Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit: >0,99/für Überlegenheit: 0,88), wobei der Nachweis einer Überlegenheit hauptsächlich durch das vermehrte Auftreten von ischämischen Schlaganfällen in der Interventionsgruppe nicht erbracht wurde (RR 1,3; 95 %CrI 0,7-3,6, posteriore Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit: 0,76/für Überlegenheit: 0,18). Für den hämorrhagischen Schlaganfall (RR 0,2; 95 %CrI 0,0-0,8, posteriore Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit: >0,99/für Überlegenheit: 0,99), sowie für einen kardiovaskulären/ungeklärten Todesfall (RR 0,4; 95 %CrI 0,2-0,9; posteriore Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit: >0,99/für Überlegenheit: 0,99) hingegen wurden auch die vorab definierten Grenzwerte für Überlegenheit erreicht. Für eine systemische Embolie konnte kein Relatives Risiko berechnet werden, weil diese zwar in der Interventionsgruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe auftrat [26].

primärer zusammengesetzter Endpunkt:
Schlaganfall/systemische Embolie/Todesfall
geringeres Risiko in der Interventionsgruppe
Nachweis der Nicht-Unterlegenheit erbracht

Schlaganfall

Weiters zeigten PatientInnen in der Interventionsgruppe eine 0,8-mal so hohe Wahrscheinlichkeit wie PatientInnen in der Kontrollgruppe, einen Schlaganfall zu erleiden (95 % CrI 0,4-1,6) wobei auch hier die Nichtunterlegenheit etabliert wurde (posteriore Wahrscheinlichkeit p>0,99) [26].

Schlaganfall:
Nachweis der Nicht-Unterlegenheit erbracht

Mortalität

**Mortalität:
Nachweis der Nicht-
Unterlegenheit erbracht**

In Bezug auf die Mortalität hatten PatientInnen in der Interventionsgruppe eine 0,7-mal so hohe Wahrscheinlichkeit zu versterben wie PatientInnen in der Kontrollgruppe, (95 % CrI 0,5-1,3) und auch dieses Ergebnis belegt damit die Nichtunterlegenheit (posteriore Wahrscheinlichkeit >0,99) [26].

Lebensqualität

**Analyse der
Lebensqualität in
Subgruppe der
PROTECT-AF
Studienpopulation
mittels SF-12v2

statistisch signifikanter
Unterschied zwischen
Interventions- und
Kontrollgruppe auf der
Skala „total physical
score“, jedoch nur
minimal klinisch
relevant**

Hinsichtlich der Lebensqualität wurde eine Publikation identifiziert, welche eine Subgruppe der PROTECT-AF Studienpopulation analysierte. Die Subgruppe umfasste 547 PatientInnen, davon 361 in der Interventionsgruppe und 186 in der Kontrollgruppe [27]. Folgende randomisierte PatientInnen wurden von der Analyse ausgeschlossen: PatientInnen, von denen kein Baseline-Wert erhoben wurde, PatientInnen, die keine Werte nach 12 Monaten vorwiesen (mit Ausnahme jener, die vor Ablauf der 12 Monate verstarben) und PatientInnen, bei denen die Implantation des *Watchman-Systems* nicht erfolgreich war, da diese per Studienprotokoll 45 Tage nach dem Implantationsversuch ausgeschlossen wurden und daher die Lebensqualität nach 12 Monaten nicht erhoben wurde. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels „Short Form 12 Health Survey, version 2“ (SF-12v2) gemessen. Es handelt sich um einen generischen, validierten Fragebogen mit 12 Fragen in 8 Dimensionen, aus denen 2 Skalen gebildet wurden: „total physical score“ und „total mental score“. Hinsichtlich der Veränderung der physischen Parameter („total physical score“) zwischen Baseline und 12 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe, der durch eine Verschlechterung der Kontrollgruppe zu erklären ist, während es in der Interventionsgruppe keine Veränderung gab. Die Verschlechterung in der Kontrollgruppe betrug durchschnittlich 2 Punkte, wobei die AutorInnen angaben, dass ein Unterschied von 2-2,5 Punkten relevant sei („minimally important difference“). Bezüglich der psychischen Parameter („total mental score“) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen [27].

**keine Aussage zur
Wirksamkeit von
Amplatzer möglich**

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

2.4 Sicherheit

**7 Studien: 1 RCT,
6 Beobachtungsstudien**

**1.610 PatientInnen
(1.366 vs 244)**

**87 % Watchman
13 % Amplatzer**

Zum Nachweis der Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern wurden insgesamt 7 Studien identifiziert, davon eine randomisiert kontrollierte Studie (non-inferiority trial) [17, 26] und 6 Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe [11, 18, 19, 28-30]. In den inkludierten Studien wurden insgesamt 1.610 PatientInnen behandelt, davon rund 1.366 (85 %) in der Interventionsgruppe und 244 (15 %) in der Kontrollgruppe. Bei rund 93 % aller PatientInnen in der Interventionsgruppe wurde ein Vorhofohrverschlussystem implantiert. Das *Watchman-System* wurde bei rund 87 % der PatientInnen in der Interventionsgruppe [11, 17-19, 26-28] verwendet und das *Amplatzer-System* bei rund 13 % [28-30].

In der Interventionsgruppe wurden jeweils zwischen 52 und 463 PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 69-76 Jahre und einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 2-3 [11, 17-19, 26, 29, 30] bzw. einem durchschnittlichen CHA₂DS₂VASC-Score von 4 [28] behandelt. 998 PatientInnen in der Interventionsgruppe, welchen ein *Watchman-System* implantiert werden sollte, kamen für eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten infrage [17-19, 26]. Sie erhielten als Zusatzmedikation Vitamin-K Antagonisten, Clopidogrel und Azetylsalizylsäure. Weitere 190 PatientInnen, die mittels *Watchman-System* behandelt werden sollten, waren für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten ungeeignet [11, 28], ebenso wie jene 178 PatientInnen, denen ein *Amplatzer-System* implantiert werden sollte [28-30]. Für die OAK ungeeignete PatientInnen (aufgrund von Kontraindikationen oder Abneigung) erhielten als Zusatzmedikation Clopidogrel und Azetylsalizylsäure. Die Nachbeobachtungsperiode in den Studien betrug zwischen 5-28 Monate. In einer Studie [29] wurden die Ergebnisse nach einem Follow-up von 26 PatientInnen-jahren berichtet.

**Interventionsgruppe:
52-463 PatientInnen**

69-76 Jahre

CHADS₂-Score: 2-3

**Follow-up:
5-30 Monate**

Zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit

Ein zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit zeigte, dass PatientInnen in der Interventionsgruppe eine 1,5-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 (95 % CrI 1,0-2,7) wobei die meisten Komplikationen unmittelbar nach dem Eingriff selbst beobachtet wurden, im weiteren zeitlichen Verlauf allerdings weniger Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe auftraten [26].

**höheres Risiko für
exzessive Blutung oder
operations-assoziierte
Komplikationen in der
Interventionsgruppe**

Jährliche TIA-/Schlaganfallrate

Die jährliche TIA-/Schlaganfallrate in 3 Beobachtungsstudien betrug 0-1,7 % über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 14-24 Monaten [11, 18, 30].

**jährliche TIA-/
Schlaganfallrate
0-1,7 %**

Zerebrovaskuläres Geschehen

Ein zerebrovaskuläres Geschehen wurde insgesamt bei 0-3,8 % der PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5-28 Monaten [11, 17-19, 26, 28, 30] bzw. bei 0-2,3 % nach einem Follow-up von 26 PatientInnen-jahren [29] beobachtet. Davon trat eine transiente ischämische Attacke in 0-3,8 % der PatientInnen über einen Beobachtungszeitraum von 12-24 Monaten [18, 28, 30] bzw. bei 2,3 % nach 26 PatientInnen-jahren auf [29], ein Schlaganfall bei 0-2,3 % der PatientInnen über einen Zeitraum von 5-28 Monaten [11, 17-19, 28, 30] bzw. bei 0 PatientInnen nach 26 PatientInnen-jahren [29] sowie eine Hirnblutung bei 0-0,6 % der PatientInnen über einen Zeitraum von 12-18 Monaten [11, 17, 26, 28].

**zerebrovaskuläres
Geschehen
0-3,8 %**

Operations-assoziierte Komplikationen

Operations-assoziierte Komplikationen traten bei insgesamt 0-7,6 % der PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5-24 Monaten auf [11, 17-19, 28, 30] bzw. bei 1,1-2,2 % über ein Follow-up von 26 PatientInnen-jahren [29]. Davon kam es über einen Beobachtungszeitraum von

**operations-assoziierte
Komplikationen
0-7,6 %**

5-24 Monaten in 1,9-7,6 % der Fälle zu einem Perikarderguss bzw. zu einer Perikardtampnade [11, 17-19, 28, 30] und bei 0-1,5 % der PatientInnen zu einem weiteren kardiovaskulären, chirurgischen Eingriff [11, 18, 19]. Nach einem Follow-up von 26 Patientenjahren traten bei 2,2 % der PatientInnen ein Perikarderguss oder eine Perikardtampnade auf [29]. Weiters kam es bei 1,5-2,6 % der PatientInnen über einen Zeitraum von 12-24 Monaten [18, 28] bzw. bei 1,1 % nach 26 Patientenjahren [29] zu einer Luftembolie.

Implantat-assoziierte Komplikationen

**implantat-assoziierte
Komplikationen
0-7 %**

Implantat-assoziierte Komplikationen betrafen insgesamt 0-6,1 % der PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5-24 Monaten [11, 17-19, 28, 30] bzw. 1,1-7 % nach 26 Patientenjahren [29]. Davon zeigten 0-3 % der PatientInnen eine Embolisation des Implantats über einen Zeitraum von 5-24 Monaten [11, 17-19, 29, 30] bzw. 1,1 % nach 26 Patientenjahren [29]. Weiters kam es bei 0-6,1 % der PatientInnen zur Ausbildung eines Thrombus auf der Implantatoberfläche über einen Zeitraum von 12-24 Monaten [11, 18, 19, 28, 30] bzw. bei 7 % über ein Follow-up von 26 Patientenjahren [29].

2.5 Qualität der Evidenz

**Qualität der Evidenz
nach GRADE**

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte für jeden Endpunkt und jede Studie durch zwei WissenschaftlerInnen (IR, AN) unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der Qualität der Evidenz verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA [31] zu finden, bzw. den Empfehlungen der GRADE Working Group [32] zu entnehmen. Die Ergebnisse der Qualitätsprüfung sind im Evidenzprofil zusammengefasst (Tabelle 2.5-1) ein.

Die Gesamtbeurteilung der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [32] mit folgenden Kategorien:

- ✿ *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

RCT: moderat bis hoch

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in der Tabelle 2.5-1 dargestellt. Die vorliegende Evidenz der randomisiert kontrollierten Studie [17, 26] ist als moderat bis hoch, jene der 6 Beobachtungsstudien [11, 18, 19, 28-30] als sehr niedrig zu bewerten.

**Beobachtungsstudien:
sehr niedrig**

Tabelle 2.5-1: Evidence profile: efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors ³⁵	Strength of evidence
Efficacy							
Composite endpoint for efficacy³⁶							
1/707	RCT	RR = 0.7 (95 %CrI 0.4-1.3), non-inferior	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1)**	moderate
Ischaemic stroke							
1/707	RCT	RR = 1.3 (95 %CrI 0.7-3.6), non-inferiority not met	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1)**	moderate
Haemorrhagic stroke							
1/707	RCT	RR = 0.2 (95 %CrI 0.0-0.8); non-inferior and superior	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1)**	moderate
Cardiovascular/unexplained death							
1/707	RCT	RR = 0.4 (95 %CrI 0.2-0.9); non-inferior and superior	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1)**	moderate
Systemic embolism							
1/707	RCT	RR = n/a (0.3 vs 0 ³⁷), n/a	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1)**	moderate
All stroke							
1/707	RCT	RR = 0.8 (95 %CrI 0.4-1.6); non-inferior	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1)**	moderate
All-cause mortality							
1/707	RCT	RR = 0.7 (95 %CrI 0.5-1.3); non-inferior	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1)**	moderate
Quality of life at 12 months							
1/547	non randomized controlled study	total physical score: \bar{x} 43.3 \pm 11.0 vs \bar{x} 40.8 \pm 10.3; p=0.0015 (significant difference) total mental score: \bar{x} 53.1 \pm 8.7 vs \bar{x} 53.1 \pm 9.7; p=0.64 (no significant difference)	serious limitations (-1) [†]	only one trial	direct	no	very low

³⁵ such as publication bias likely (-1), imprecise data (-1), strong or very strong association (+1 or +2), dose-response gradient (+1), plausible confounding (+1)

³⁶ including ischaemic/haemorrhagic stroke, cardiovascular/unexplained death and systemic embolism

³⁷ number of events per 100 patient-years

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors ³⁵	Strength of evidence
Safety							
Composite endpoint for safety³⁸							
1/707	RCT	RR = 1.5 (95 %CrI 1.0-2.7), n/a	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1)**	moderate
Annual TIA/stroke rate (%)							
3/277	3 observational studies	o-1.7 ³⁹	serious limitation (-1)*	no important inconsistency	direct	publication bias likely (-1)	very low
Cerebrovascular events⁴⁰ (%)							
RCT: 1/707 Observational studies: 6/903	1 RCT, 6 observational studies	RCT: I 0.2-1.1 vs C 0-2.5 Observational studies: 0-3.8	RCT: no serious limitation observational studies: serious limitation (-1)*	no important inconsistency	direct	publication bias likely (-1)	RCT: high observational studies: very low
Procedure-related adverse events⁴¹ (%)							
RCT: 1/707 Observational studies: 6/903	1 RCT, 6 observational studies	RCT: I 4.8 vs C 0 Observational studies: 0-7.6	RCT: no serious limitation observational studies: serious limitation (-1)*	no important inconsistency	direct	publication bias likely (-1)	RCT: high observational studies: very low
Device-related adverse events⁴² (%)							
RCT: 1/707 Observational studies: 6/903	1 RCT, 6 observational studies	RCT: I 0.6 vs C 0 Observational studies: 0-7	RCT: no serious limitation observational studies: serious limitation (-1)*	no important inconsistency	direct	publication bias likely (-1)	RCT: high observational studies: very low

† no predefined endpoint for QoL, analysis not blinded, minimal important difference = 2-2.5 points

* all observational studies were downgraded from low to very low quality because of lack of control group

** due to small number of events

Abbreviations: C = Control; n/a = not applicable; RCT = randomised controlled trial; vs = versus; I = Intervention; pts = patients; RR = Rate Ratio; Ø = mean; LAA = left atrial appendage; QoL = Quality of life; TIA = transient ischaemic attack; M (range) = median (range)

³⁸ including excessive bleeding (e.g. intracranial/gastrointestinal bleeding) and procedure-related complications (e.g. serious pericardial effusion, device embolisation, procedure-related stroke)

³⁹ Ø CHADS₂-Score from 2±1 to 3±1

⁴⁰ including transient ischaemic attack, stroke and cerebral haemorrhage (not all outcomes were assessed in all studies)

⁴¹ including pericardial effusion/tamponade, cardiovascular surgery, air embolism (not all outcomes were assessed in all studies)

⁴² including device embolisation and device thrombus (not all outcomes were assessed in all studies)

2.6 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 in klinischer Erprobung ist.

Derzeit gibt es in Europa 3 kommerziell erhältliche Systeme für den perkutanen Vorhofohr-Verschluss, nämlich das *Watchman*[®]-System, das *Amplatzer*TM-System und das *Coherex WaveCrest*TM-System. Alle 3 Produkte sind CE-zertifiziert, das *Watchman*-System seit 2005, der *Amplatzer Cardiac Plug* seit 2008 und das *WaveCrest*-System seit 2013. Das *PLAATO*TM-System, das in den ersten Berichten zur Implantation eines Vorhofohr-Verschlussystems zum Einsatz kam, wurde im Jahr 2006 von der Herstellerfirma Appriva Medical, Inc. vom Markt zurückgezogen, wofür neben ökonomischen Gründen auch erhebliche Komplikationen in Zusammenhang mit dem Produkt sowie technische Unausgereiftheit genannt wurden [24, 25, 33]. Im Rahmen der Literaturrecherche des vorliegenden Updates wurden keine neuen Studien zum *PLAATO*-System identifiziert. Die 4 Beobachtungsstudien [20-23] aus dem Review 2011, die das *PLAATO*-System untersuchten, wurden aus diesen Gründen im vorliegenden Update nicht mehr berücksichtigt, können aber im Review 2011 [1] nachgelesen werden.

Es wurden insgesamt 6 Studien identifiziert, die seit dem Review 2011 publiziert wurden und den Einschlusskriterien entsprachen: 2 Publikationen [26, 27] zu dem bereits 2011 inkludierten RCT [17] sowie 4 Beobachtungsstudien [11, 28-30]. Zusätzlich standen aus dem Review 2011 2 weitere Beobachtungsstudien [18, 19] zur Beantwortung der Fragestellung zur Verfügung. Von den im Update präsentierten Studien untersuchten der RCT [17, 26, 27] und 4 Beobachtungsstudien [11, 18, 19, 28] die Wirksamkeit und/oder Sicherheit des *Watchman*-Systems und 3 Beobachtungsstudien [28-30] die Sicherheit des *Amplatzer*-Systems. Bezüglich der Wirksamkeit und/oder Sicherheit des *Coherex WaveCrest*-System konnten keine relevanten Studien identifiziert und somit keine Aussagen getroffen werden.

Insgesamt weist die Literatur darauf hin, dass der perkutane Vorhofohr-Verschluss 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 Implantat-assoziierte Komplikationen zurückgeführt werden kann.

Die Aussagen zur Wirksamkeit des Vorhofohr-Verschlusses beruhen jedoch auf den Ergebnissen lediglich einer randomisiert kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie (PROTECT-AF), die das *Watchman*-System evaluierte. Die Studie hatte das Ziel, zu beweisen, dass der perkutane Vorhofohr-Verschluss der OAK mit Vitamin-K Antagonisten nicht unterlegen ist. Dieser RCT weist jedoch mehrere Limitationen auf:

perkutaner Vorhofohr-Verschluss: neue Methode, seit 2002 in Europa in klinischer Erprobung

derzeit in Europa 3 kommerziell erhältliche Systeme: Watchman, Amplatzer, Coherex WaveCrest (alle CE-zertifiziert)

PLAATO seit 2006 nicht mehr am Markt

insgesamt 3 Publikationen zu 1 RCT sowie 6 Beobachtungsstudien

untersuchte Systeme: Watchman und Amplatzer

keine Studien zu Coherex WaveCrest

perkutaner Vorhofohr-Verschluss ist der OAK in Bezug auf Wirksamkeit nicht unterlegen, jedoch weniger sicher

zur Wirksamkeit jedoch lediglich Ergebnisse von einem RCT (non-inferiority trial)

<p>non-inferiority margin bei 2,0 angesetzt (größer als bei OAK-Medikamentenstudien üblich)</p>	<p>✦ Die <i>non-inferiority margin</i> für den primären Endpunkt für die Wirksamkeit (Schlaganfall, systemische Embolie, kardiovaskulärer/unerklärter Todesfall) wurde bei 2,0 angesetzt. Das bedeutet, dass selbst bei 2-mal so hoher Ereignisrate in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe, die Intervention als nicht-unterlegen bezeichnet werden kann. Diese Margin ist jedoch laut FDA-Bericht größer als die <i>non-inferiority margins</i>, die üblicherweise bei Nicht-Unterlegenheitsstudien mit OAK-Kontrollgruppen verwendet werden [34].</p>
<p>1/3: CHADS₂-Score von 1</p> <p>Behandlung mit Aspirin statt OAK möglich</p> <p>PatientInnen nicht repräsentativ</p> <p>größter klinischer Nutzen für PatientInnen mit höherem CHADS₂ Score und bei Sekundärprävention</p>	<p>✦ 34 % der Interventionsgruppe und 27 % der Kontrollgruppe in PROTECT-AF wiesen einen CHADS₂-Score von 1 auf und hätten somit, bei Abwesenheit von weiteren Risikofaktoren, entsprechend der (zur Zeit der Studie) vorhandenen Leitlinien auch mit Aspirin statt mit OAK behandelt werden können. Diese PatientInnen (mit geringerem Risiko) sind somit nicht repräsentativ für eine Population, die für eine <i>Watchman</i>-Implantation in Betracht gezogen würde [34]. PatientInnen mit einem höheren CHADS₂-Score und somit höherem Schlaganfallrisiko sind potentiell diejenigen, die von einer <i>Watchman</i>-Implantation am meisten profitieren können: zu diesem Schluss kamen Gangireddy et al (2012) [35], die in einer Posthoc-Analyse von PROTECT-AF-Daten den größten Net Clinical Benefit für PatientInnen mit höheren CHADS₂-Score und für jene, denen das <i>Watchman-System</i> als Sekundärpräventionsmaßnahme (also bei Anamnese einer Thromboembolie) implantiert wurde, errechneten.</p>
<p>Aspirin/Clopidogrel in beiden Gruppen verabreicht</p>	<p>✦ Die PROTECT-AF Studie ließ zu, dass PatientInnen sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe dauerhaft Aspirin und/oder Clopidogrel nach Ermessen des/der behandelnden Arztes/Ärztin erhielten. Dadurch ist die Beurteilung, welchen Beitrag die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern bezüglich des Auftretens von Schlaganfällen und Blutungen leistete, erschwert [34].</p>
<p>Kontrollgruppe: INR bei 66 % im therapeutischen Bereich, Beendigung oder Unterbrechung der OAK bei 1/4 der Kontrollen im Laufe des follow-ups</p>	<p>✦ INR-Messungen waren während der per Protokoll vorgegebenen Zeit in der Kontrollgruppe nur zu 66 % im therapeutischen Bereich zwischen 2 und 3. Zusätzlich erhielt eine beträchtliche Anzahl der StudienteilnehmerInnen in Bezug auf die Warfarin-Therapie nicht die für sie vorgesehene Behandlung: In der Interventionsgruppe erhielten 26 % nach den vorgesehenen 45 Tagen weiterhin Warfarin (14 % aufgrund von Thromben auf der Device-Oberfläche, Device-Embolisation, Präferenz des Arztes/der Ärztin etc.; bei 12 % der in die Interventionsgruppe randomisierten PatientInnen war die Implantation nicht erfolgreich), während in der Kontrollgruppe 27 % der PatientInnen die Warfarin-Einnahme im Laufe des Follow-ups einstellten oder unterbrachen. Obwohl auch in der klinischen Praxis häufig Schwierigkeiten mit der Compliance und dem Monitoring auftreten, kam die FDA zu dem Schluss, dass durch diese Kritikpunkte die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit des <i>Watchman-Systems</i> erschwert würde [34].</p>
<p>Interventionsgruppe: 1/4 erhielt OAK auch nach den vorgesehenen 45 Tagen</p>	<p>✦ Im identifizierten RCT 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 [17]. Daher können die Ergebnisse des identifizierten RCTs nicht automatisch auch auf PatientInnen übertragen werden, für welche eine OAK aufgrund unterschiedlicher Ursachen (Nebenwirkungen, mangelnde Compliance, Ablehnung der Therapie)</p>
<p>PROTECT-AF: alle PatientInnen für OAK geeignet</p> <p>Ergebnisse können nicht auf PatientInnen mit Kontraindikation für OAK übertragen werden</p>	<p>✦ Im identifizierten RCT 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 [17]. Daher können die Ergebnisse des identifizierten RCTs nicht automatisch auch auf PatientInnen übertragen werden, für welche eine OAK aufgrund unterschiedlicher Ursachen (Nebenwirkungen, mangelnde Compliance, Ablehnung der Therapie)</p>

kontraindiziert ist. Aufgrund dessen kann zur Wirksamkeit 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. Die 4 durch das vorliegende Update neu identifizierten unkontrollierten Beobachtungsstudien inkludierten PatientInnen, welche für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten aufgrund von Kontraindikationen oder Ablehnung nicht in Frage kamen. Sie erhielten Clopidogrel für 1-6 Monate [11, 28-30] und Aspirin für 1-6 Monate [28-30] oder lebenslang [11] (bzw. lebenslang bei koronarer Herzkrankheit [29]). Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen kann jedoch bezüglich der Wirksamkeit der Intervention bei dieser PatientInnengruppe keine Aussage getroffen werden.

- ❖ Das Ziel des *Watchman-Systems* ist die Verringerung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall, indem die Embolisation von Thromben aus dem linken Vorhofohr verhindert wird. In der PROTECT-AF Studie war die Rate der ischämischen Schlaganfälle in der Interventionsgruppe jedoch höher, was vor allem auf peri-prozedurale Schlaganfälle im Rahmen der *Watchman-Implantation* zurückzuführen ist. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit beinhaltete sowohl ischämische als auch hämorrhagische Schlaganfälle. In der Kontrollgruppe war die Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen höher als in anderen klinischen Studien zur OAK bei Vorhofflimmern [34]. Durch diese beiden Aspekte ist die abschließende Bewertung, dass die Intervention hinsichtlich des Schlaganfallrisikos vergleichbar mit Warfarin sei, erschwert [34].
- ❖ Man geht davon aus, dass sich rund 90 % aller Thromben des linken Herzens im linken Herzohr formieren [36, 37]. Es können jedoch auch weitere Ursachen zur Ausbildung von Thromben führen bzw. diese begünstigen; zumindest jeder zehnte Thrombus nimmt seinen Ursprung nicht im linken Herzohr und kann daher durch einen perkutanen Vorhofohr-Verschluss auch nicht verhindert werden. Weiters zeigte sich, dass sich Thromben durchaus an der Oberfläche des Vorhofohr-Verschluss-Systems bilden (0-7 % [11, 18, 19, 28-30]) und zu Thrombembolien führen können; auch das Vorhofohr-Verschluss-System selbst kann embolisieren (0-3 % [11, 17-19, 29, 30]) und somit zu Schlaganfällen führen.
- ❖ Hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen mit dem SF12v2-Instrument), für die eine Teilauswertung der PROTECT-AF Studienpopulation publiziert wurde [27], zeigte sich für physische Parameter („total physical score“) nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zugunsten der Interventionsgruppe, der aber nur minimal klinisch relevant erscheint. Für psychische Parameter („total mental score“) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.
- ❖ Aufgrund des Fehlens kontrollierter, prospektiver Studien zum *Amplatzer-System* und zum *WaveCrest-System* kann keine Aussage bezüglich der Wirksamkeit dieser beiden Systeme getroffen werden.

4 Beobachtungsstudien inkludierten PatientInnen mit Kontraindikationen für OAK,

aufgrund fehlender Kontrollgruppen keine Aussage zur Wirksamkeit

Ziel der Intervention: Verringerung des Risikos für ischämischen Schlaganfall

PROTECT-AF: Rate der ischämischen Schlaganfälle in der Interventionsgruppe höher, v. a. aufgrund periprozeduraler Schlaganfälle

ca. 90 % der Thromben im linken Herzohr, mind. jeder 10. Thrombus kann durch Vorhofohr-Verschluss nicht verhindert werden

Thromben können sich an Device-Oberfläche bilden, Device selbst kann embolisieren

Lebensqualität: statistisch signifikanter Unterschied für physische Parameter; nur minimal klinisch relevant

keine Aussage zur Wirksamkeit von Amplatzer & WaveCrest

<p>Limitationen zur Sicherheit</p> <p>zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit: Ereignisrate in Interventionsgruppe 1,5-mal so hoch</p> <p>Großteil der Komplikationen in der Interventionsgruppe am Tag des Eingriffes</p> <p>kurzes follow-up von durchschnittlich <2 Jahren</p> <p>technisch aufwändige Intervention, Komplikationsrate abhängig von Erfahrung der OperateurInnen</p>	<p>Die im Rahmen unserer Literaturrecherche identifizierte Evidenz zur <i>Sicherheit</i> des perkutanen Vorhofohr-Verschlusses zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern weist folgende Limitationen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie [26] deuten hinsichtlich des primären Endpunkts für Sicherheit darauf hin, dass die Ereignisrate in der Interventionsgruppe höher ist (RR=1,5; 95 % CrI 0,95-2,7). Es handelte sich dabei um einen zusammengesetzten Endpunkt (Aufreten von exzessiven Blutungen und operations-assoziierten Komplikationen). Es wurde keine formale Hypothese bezüglich dieses Outcomes vorab definiert und daher auch keine posteriore Wahrscheinlichkeit hinsichtlich der Nicht-Unterlegenheit berechnet. ✦ Mehr als die Hälfte der Komplikationen in der Interventionsgruppe trat am Tag des Eingriffes auf, es wurde jedoch in der PROTECT-AF Studie auch keine statistische Hypothese bezüglich der (kurzfristigen) Operations-assoziierten Sicherheit der Intervention vorab definiert [34]. ✦ Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug in der Mehrzahl der Studien weniger als zwei Jahre [11, 19, 28-30] und in nur zwei Studien zwei Jahre oder mehr [18, 26]. Dadurch fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit des Vorhofohr-Verschlusses. ✦ Daten zur Sicherheit zeigen, dass es sich beim perkutanen Vorhofohr-Verschluss um eine technisch aufwändige Intervention handelt, in deren Rahmen es gehäuft zum Auftreten von Komplikationen kommen kann. Die Ergebnisse des PROTECT-AF Trials lassen vermuten, dass eine Lernkurve stattgefunden hat, dass also die Anzahl an Komplikationen mit zunehmender Erfahrung der OperateurInnen abnahm [34].
<p>Watchman: 2009 von FDA abgelehnt</p> <p>PREVAIL adressiert Limitationen von PROTECT-AF: Margin bei 1,75</p> <p>Einschluss von PatientInnen mit CHADS₂-Score ≥2</p> <p>Ausschluss von PatientInnen mit dauerhafter Clopidogrel-Therapie</p> <p>verbessertes Monitoring und INR-Kontrollen</p> <p>2. primärer Endpunkt: ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien ab 7 Tage nach Randomisierung</p>	<p>Das <i>Watchman-System</i> wurde bereits im Jahr 2009 bei der FDA (U.S. Food and Drug Administration) eingereicht, jedoch aufgrund verschiedener Kritikpunkte bezüglich der PROTECT-AF Studie [17, 26] abgelehnt. Gemeinsam mit der FDA erarbeitete die Herstellerfirma das Design für die derzeit noch laufende Studie PREVAIL, in der einige Limitationen von PROTECT-AF adressiert wurden [34]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Für die PREVAIL Studie wurde die <i>non-inferiority margin</i> mit 1,75 etwas niedriger als in der PROTECT-AF Studie festgesetzt [34]. ✦ Es wurden nur PatientInnen mit höherem Risiko eingeschlossen, die einen CHADS₂-Score von 2 oder höher bzw. einen CHADS₂-Score von 1 und zusätzliche Risikofaktoren für Schlaganfall aufwiesen [34]. ✦ PatientInnen, bei denen eine dauerhafte Clopidogrel-Therapie indiziert ist, wurden ausgeschlossen [34]. ✦ In der PREVAIL-Studie soll das Monitoring erhöht werden, um die Compliance im Zusammenhang mit der OAK-Therapie und die INR-Kontrollen zu verbessern [34]. ✦ Es wird ein zweiter primärer Endpunkt erhoben, der sich aus den Raten von ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien ab 7 Tage nach der Randomisierung zusammensetzt, um operationsassoziierte Komplikationen auszuschließen. Dadurch soll evaluiert werden, ob die Intervention langfristig eine akzeptable Alternative zur OAK in Bezug auf eine Reduktion des Risikos für ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien darstellt [34].

- ✱ Weiters wurde ein dritter primärer Endpunkt inkludiert, der verschiedene Komplikationen zwischen Randomisierung und innerhalb von 7 Tagen nach dem Eingriff bzw. bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus zusammenfasst, um eine valide Aussage hinsichtlich der Operations- und Implantats-assoziierten Sicherheit treffen zu können [34].
- ✱ Um die Lernkurve zu evaluieren, sollen mind. 20 % der PatientInnen an neuen (unerfahrenen) Zentren und mind. 25 % von unerfahrenen OperateurInnen behandelt werden [34].

Die PREVAIL-Studie hat die PatientInnen-Rekrutierung (n=461) beendet, es wurden jedoch noch keine Daten publiziert. Der FDA liegen erste Ergebnisse nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 11,8 Monaten vor, wobei erst 28 % der PatientInnen 18 Monate oder länger nachbeobachtet wurden [34]. Das Medical Devices Advisory Committee der FDA sprach sich im Dezember 2013 mehrheitlich (13 zu 1) dafür aus, dass der Nutzen des *Watchman-Systems* die Risiken überwiegt; die endgültige Entscheidung der FDA steht jedoch noch aus und wird für die erste Hälfte des Jahres 2014 erwartet.⁴³ Laut Studienregistrierung auf www.clinicaltrials.gov ist die Fertigstellung des PREVAIL-RCTs für Juni 2017 geplant.

Das Update der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (2012) enthält erstmals eine Empfehlung bezüglich der Implantation eines Vorhofohr-Verschlussystems. Der perkutane Vorhofohrverschluss wird mit einem Evidenzlevel von „B“⁴⁴ als Klasse-IIb-Empfehlung⁴⁵ berücksichtigt und kann demnach für PatientInnen mit hohem Schlaganfallrisiko und Kontraindikationen für eine dauerhafte OAK in Betracht gezogen werden⁴⁶. Die Leitlinie weist jedoch darauf hin, dass zu dieser PatientInnengruppe bisher keine Daten aus kontrollierten Studien vorliegen [15].

Es besteht daher ein Bedarf an randomisiert kontrollierten Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Vorhofohr-Verschlusses vor allem für PatientInnen mit Kontraindikationen für eine dauerhafte OAK unter besonderer Berücksichtigung von Langzeitdaten evaluieren.

In einem rezenten Artikel des deutschen Arznei-Telegramms [38] wird aufgrund der zahlreichen Kritikpunkte an PROTECT-AF bei derzeitigem Kenntnisstand von einem Einsatz des Vorhofohr-Verschlussystems außerhalb von Studien abgeraten.

Aufgrund des Fehlens relevanter Studien zum *Coherex WaveCrest™-System* kann keine Aussage bezüglich der Wirksamkeit und/oder Sicherheit dieses Produkts getroffen werden. Laut Auskunft der Hersteller vom 10.12.2013 wurde das *WaveCrest-System* im August 2013 CE-zertifiziert; eine (unveröffentlichte) Studie evaluierte den prozeduralen Erfolg und die Sicherheit nach 45 Tagen. Derzeit sei ein RCT mit voraussichtlichem Beginn im Jahr 2014 in Planung.

**3. primärer Endpunkt:
Operations- und
Implantats-assoziierte
Sicherheit**

**Evaluierung der
Lernkurve**

**PREVAIL: PatientInnen-
Rekrutierung beendet
(n=461)**

**Fertigstellung für
2017 geplant**

**FDA-Entscheidung
noch ausstehend**

**Leitlinien der Europ.
KardiologInnen:
Klasse IIb-Empfehlung
bei hohem
Schlaganfallrisiko und
Kontraindikationen**

**Bedarf an randomisiert
kontrollierten Studien
zu PatientInnen mit
Kontraindikationen**

**Arznei-Telegramm:
gegen Einsatz außerhalb
von Studien**

**keine Aussage zur
Wirksamkeit/Sicherheit
des WaveCrest-Systems
aufgrund fehlender
relevanter Studien**

⁴³ Siehe: <http://news.bostonscientific.com/2013-12-11-FDA-Advisory-Panel-Votes-Favorably-on-the-Boston-Scientific-WATCHMAN-Left-Atrial-Appendage-Closure-Device>, Zugriff am 05. Februar 2014

⁴⁴ Level of evidence B: „Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies“

⁴⁵ Class of recommendation IIb: „Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion“

⁴⁶ „Interventional, percutaneous LAA closure may be considered in patients with a high stroke risk and contraindications for long-term oral anticoagulation.“

3 Empfehlung

In Tabelle 3-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X	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 Re-Evaluierung wird nach Vorliegen der Daten der PREVAIL-Studie empfohlen, welche laut Studienregistrierung im Juni 2017 fertig gestellt wird.

derzeit nicht empfohlen

Re-Evaluierung nach Vorliegen der PREVAIL-Daten (voraussichtlich 2018)

Unter www.clinicaltrials.gov⁴⁷ sind derzeit 11 Studien zum perkutanen Vorhofohr-Verschluss bei Vorhofflimmern registriert:

- ❖ **NCT01182441:** USA; RCT, multizentrisch; Watchman vs. OAK mit Vitamin-K Antagonisten; 475 PatientInnen; Sponsor: Boston Scientific; Fertigstellung Juni 2017 (PREVAIL)
- ❖ **NCT01196897:** Deutschland, Tschechische Republik; Fallserie, keine Kontrollgruppe; Evaluation des Watchman (next generation)-Systems; 50 PatientInnen; Sponsor: Boston Scientific; Fertigstellung Dezember 2013 (EVOLVE)
- ❖ **NCT01695564:** USA; Register, retrospektiv; LARIAT und Watchman-System; 150 PatientInnen; Fertigstellung Mai 2018
- ❖ **NCT01972282:** BE, CZ, FR, DE, IE, IT, NL, PL, PT, RU, ES, Saudi-Arabien, Vereinigte Arabische Emirate; Register, prospektiv, multizentrisch; Watchman-System; 1.000 PatientInnen; Sponsor: Boston Scientific; Fertigstellung November 2017 (Registry on WATCHMAN Outcomes in Real-Life Utilization, EWOLUTION)
- ❖ **NCT01972295:** Australien, Hong Kong, Indonesien, Korea, Malaysia, Thailand; Watchman-System; Register, prospektiv, 300 PatientInnen, Sponsor: Boston Scientific; Fertigstellung Oktober 2017 (WATCHMAN Asia Pacific Registry)
- ❖ **NCT01695824:** Russland; RCT; Watchman + Radiofrequenzablation vs. Warfarin + Radiofrequenzablation; 120 PatientInnen; Fertigstellung Dezember 2014

⁴⁷ Zugriff am 05. Februar 2014

- ❖ **NCT01760291:** USA; Beobachtungsstudie, keine Kontrollgruppe; Watchman; 1.500 PatientInnen; Sponsor: Boston Scientific; Fertigstellung Februar 2019 (Continued Access to PREVAIL, CAP2)
- ❖ **NCT02039167:** Deutschland; RCT, safety study; Watchman vs. OAK mit Vitamin-K Antagonisten in PatientInnen mit Vorhofflimmern und chronischer Nierenkrankheit; 300 PatientInnen; Fertigstellung Juni 2017
- ❖ **NCT01786486:** CZ, DE, IE, ES, UK; Register, prospektiv; Amplatzer Cardiac Plug; 204 PatientInnen; Sponsor: AGA Medical Corporation; Fertigstellung Dezember 2013 (AMPLATZER Cardiac Plug Registry-Long Term Follow-up Protocol, ACPR)
- ❖ **NCT01628068:** Spanien; RCT, multizentrisch; Amplatzer vs. OAK in PatientInnen mit Vorhofflimmern, Anamnese einer gastrointestinalen Blutung und hohem Embolie-Risiko; 120 PatientInnen; Fertigstellung Juli 2014 (Efficacy of Left Atrial Appendage Closure After Gastrointestinal Bleeding, ELIGIBLE)
- ❖ **NCT02029014:** China; Interventionsstudie, keine Kontrollgruppe; LAmbre-System (Firma Lifetech Scientific (Shenzhen) Co., Ltd.) bei PatientInnen mit Vorhofflimmern und Kontraindikationen für OAK; 154 PatientInnen; Fertigstellung April 2016

4 Literaturverzeichnis

- [1] Warmuth M, Schumacher I. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern. Systematischer Review. Decision Support Document Nr.44. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, 2011.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [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;6(6):611-20.
- [5] 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;8(10):1405-15.
- [6] 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;143(1):8-15.
- [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] Israel CW, Ridjab D, Tschishow WN, Buddecke J. [Patient selection for the implantation of a left atrial appendage occluder in primary and secondary prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation]. *Herzschrittmach*. 2013;24(1):25-32. Patientenauswahl für die Implantation eines Vorhofohr-Okkluders in der Primär- und Sekundärprävention des kardioembolischen Schlaganfalls bei Vorhofflimmern.
- [9] Onalan O, Crystal E, Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):624-30.
- [10] 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.
- [11] Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2551-6.
- [12] 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 [Internet]*. 2007. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006186.pub2/abstract>.
- [13] Medi C, Hankey GJ, Freedman SB, Medi C, Hankey GJ, Freedman SB. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke*. 2010;41(11):2705-13.
- [14] 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.
- [15] John Camm A, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
- [16] Manning WJ, Singer DE, Lip GYH. Antithrombotic therapy to prevent embolization in atrial fibrillation. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.; [Accessed on 18/03/2014].
- [17] 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.

- [18] 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. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(13):1490-5.
- [19] 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.
- [20] 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;21(9):446-50.
- [21] 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. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):9-14.
- [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;2(7):594-600.
- [23] 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;6(2):220-6.
- [24] Goette A. Techniques for occlusion of the left atrial appendage – Chances and risks. *Nervenarzt.* 2011;1-6.
- [25] Khattab AA, Meier B. Transcatheter devices for left atrial appendage occlusion. *Cardiovascular Medicine.* 2010;13(4):130-4.
- [26] Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation.* 2013;127(6):720-9.
- [27] Alli O, Doshi S, Kar S, Reddy V, Sievert H, Mullin C, et al. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(17):1790-8.
- [28] Chun KRJ, Bordignon S, Urban V, Perrotta L, Dugo D, Fürnkranz A, et al. Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: A prospective single-center experience. *Heart Rhythm.* 2013;10:1792-9.
- [29] Guerios EE, Schmid M, Gloekler S, Khattab AA, Wenaweser PM, Windecker S, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(6):528-36.
- [30] Urena M, Rodes-Cabau J, Freixa X, Saw J, Webb JG, Freeman M, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(2):96-102.
- [31] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. 2009.
- [32] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2011;64:383-94.
- [33] Geis NA, Katus HA, Hardt SE. Percutaneous occlusion of the left atrial appendage: Alternative to oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Kardiologie.* 2013;7(2):122-9.

- [34] U.S. Food and Drug Administration. FDA Executive Summary: Boston Scientific WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Therapy. Prepared for the December 11, 2013 meeting of the Circulatory System Devices Panel. 2013 [06.02.2014]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM377356.pdf>.
- [35] Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V, Reddy VY. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2700-8.
- [36] 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;74(2):234-42.
- [37] Holmes DR, Jr., Schwartz RS, Holmes DR, Jr., Schwartz RS. Left atrial appendage occlusion eliminates the need for warfarin. *Circulation*. 2009;120(19):1919-26; discussion 26.
- [38] Michels G. Herzohrverschluss statt Antikoagulation bei Vorhofflimmern? *Arznei-Telegramm*. 2014;45:21-2.

Anhang

Literatursuche

Appendix 1: Electronic search strategy for Embase

No	Query Results	Results	Date
#3.	'heart atrium fibrillation'/exp OR 'heart atrium flutter'/exp OR 'non-valvular atrial fibrillation' OR 'heart atrium appendage'/exp OR 'left atrial appendage' AND (percutaneous NEAR/5 'left atrial appendage' OR percutaneous NEAR/5 'atrial appendage' OR 'left atrial appendage occlusion' OR 'left atrial appendage obliteration' OR 'left atrial appendage exclusion' OR transcatheter NEAR/4 'atrial appendage' OR laa OR amplatzer:dn OR 'cardiac plug':dn OR watchman:dn OR plaato:dn OR coherex:df OR coherex:dn) AND [2-2-2011]/sd AND ('clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'feasibility study'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'methodology'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de) AND 'human'/de	287	11 Dec 2013
#2.	'heart atrium fibrillation'/exp OR 'heart atrium flutter'/exp OR 'non-valvular atrial fibrillation' OR 'heart atrium appendage'/exp OR 'left atrial appendage' AND (percutaneous NEAR/5 'left atrial appendage' OR percutaneous NEAR/5 'atrial appendage' OR 'left atrial appendage occlusion' OR 'left atrial appendage obliteration' OR 'left atrial appendage exclusion' OR transcatheter NEAR/4 'atrial appendage' OR laa OR amplatzer:dn OR 'cardiac plug':dn OR watchman:dn OR plaato:dn OR coherex:df OR coherex:dn) AND [2-2-2011]/sd AND ('clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'feasibility study'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'methodology'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de)	305	11 Dec 2013
#1.	'heart atrium fibrillation'/exp OR 'heart atrium flutter'/exp OR 'non-valvular atrial fibrillation' OR 'heart atrium appendage'/exp OR 'left atrial appendage' AND (percutaneous NEAR/5 'left atrial appendage' OR percutaneous NEAR/5 'atrial appendage' OR 'left atrial appendage occlusion' OR 'left atrial appendage obliteration' OR 'left atrial appendage exclusion' OR transcatheter NEAR/4 'atrial appendage' OR laa OR amplatzer:dn OR 'cardiac plug':dn OR watchman:dn OR plaato:dn OR coherex:df OR coherex:dn) AND [2-2-2011]/sd	997	11 Dec 2013

Appendix 2: Electronic search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2013>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 05, 2013>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 20, 2013>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	exp Atrial Fibrillation/(34273)
2	exp Atrial Flutter/(4979)
3	non-valvular atrial fibrillation.mp. (452)
4	exp Atrial Appendage/(1222)
5	Left Atrial Appendage.mp. (2059)
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5 (38190)
7	(percutaneous adj4 left atrial appendage).mp. (141)
8	(percutaneous adj4 atrial appendage).mp. (105)
9	left atrial appendage occlusion.mp. (83)
10	left atrial appendage obliteration.mp. (9)
11	left atrial appendage exclusion.mp. (36)
12	(transcatheter adj3 Atrial Appendage).mp. (37)
13	LAA.mp. (1215)
14	AMPLATZER.mp. (1812)
15	Cardiac Plug.mp. (37)
16	WATCHMAN.mp. (82)
17	PLAATO.mp. (41)
18	Coherex.mp. (3)
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 (3183)
21	6 and 20 (815)
22	Results (PMIDs) of original search conducted on 01.02.2011 (484)
23	21 not 22 (331)
24	exp Clinical Trial/or double-blind method/or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (1206035)
25	((systematic adj3 literature) or systematic review* or meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or „cochrane database of systematic reviews“.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (202640)
26	24 or 25 (1332551)
27	23 and 26 (63)
28	remove duplicates from 27 (58)

11.12.2013

Appendix 3: Electronic search strategy for CRD

1	MeSH DESCRIPTOR Atrial Fibrillation EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Atrial Flutter EXPLODE ALL TREES
3	MeSH DESCRIPTOR Atrial Appendage EXPLODE ALL TREES
4	(non-valvular atrial fibrillation*)
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 #13 OR #14 OR #16
21	#6 AND #20
22	* WHERE LPD FROM 02/02/2011 TO 11/12/2013
23	#21 AND #22
6 Hits	

11.12.2013

Appendix 4: Electronic search strategy for The Cochrane Library

Search Name: LAA Occlusion_MEL-Update 2013	
Last Saved: 11/12/2013 13:04:19.485	
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 from 2011 to 2013 (Word variations have been searched)
16 Hits	