

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

Systematischer Review

2. Update 2015



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 44/2. Update
ISSN online: 1998-0469

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

Systematischer Review

2. Update 2015



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2015

Projektteam

Projektleitung: Dr.ⁱⁿ rer. nat. Agnes Kisser

Projektbearbeitung: Mag.^a rer. nat. Inanna Reinsperger, MPH
Dr.ⁱⁿ med. Brigitte Piso, MPH

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 med. Anna Nachtnebel, MSc

Korrespondenz

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

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

Reinsperger I, Piso B. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofes zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern – 2. Update 2015. Decision Support Dokument Nr. 44/2. Update 2015. 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://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

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.: 44/2. Update 2015

ISSN-online: 1998-0469

© 2015 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	6
1 Zusammenfassung des Reviews 2011 und des Updates 2014	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 2015	13
2.1 Literatursuche und -auswahl	13
2.1.1 Fragestellung	13
2.1.2 Einschlusskriterien	13
2.1.3 Literatursuche	13
2.1.4 Literaturauswahl	14
2.2 Darstellung der Studienergebnisse	15
2.3 Wirksamkeit	26
2.4 Sicherheit	29
2.5 Qualität der Evidenz	31
2.6 Diskussion	35
3 Empfehlung	43
4 Literaturverzeichnis	45
Anhang	49
Literatursuche	49
Appendix 1: Electronic search strategy for Embase	49
Appendix 2: Electronic search strategy for Medline via Ovid	50
Appendix 3: Electronic search strategy for CRD	51
Appendix 4: Electronic search strategy for The Cochrane Library	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	14
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.3-1: Inclusion criteria- Review 2011 and 1 st Update 2014	10
Tabelle 2.2-1: Results from studies assessing the efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure	17
Tabelle 2.2-2: Results from studies assessing the safety of percutaneous left atrial appendage closure	21
Tabelle 2.2-3: Results from studies assessing the safety of percutaneous left atrial appendage closure (continued)	24
Tabelle 2.5-1: Evidence profile: efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure	32
Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	43

Abkürzungsverzeichnis

ACP	Amplatzer Cardiac Plug
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)
CrI	Credible Interval
FDA.....	U.S. Food and Drug Administration
HR.....	Hazard Ratio
INR.....	International Normalized Ratio
ITT	Intention-to-Treat
LAA.....	left atrial appendage (linkes Herzohr)
NOAK	neue orale Antikoagulantien
OAK	orale Antikoagulation
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT.....	randomisierte kontrollierte Studie
SF-12v2	Short Form 12 Health Survey, version 2
TIA	transiente ischämische Attacke

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die häufigste Komplikation bei Vorhofflimmern sind Thrombembolien, welche in rund 90 % der Fälle aus dem linken Vorhofstrom stammen und meist zu ischämischen Schlaganfällen führen. Der derzeitige Gold-Standard der Behandlung dieser PatientInnen ist die orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K Antagonisten. Der perkutane Verschluss des linken Vorhofstroms ist eine nicht-pharmakologische Methode, um der Entstehung von Thromben im linken Vorhof sowie dem Auftreten von Schlaganfällen vorzubeugen. Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofstroms zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern mit jener der OAK mit Vitamin-K Antagonisten zu vergleichen. Es handelt sich um das 2. Update des im Jahr 2011 erstellten systematischen Reviews.

Methode

Die Fragestellung, die Einschlusskriterien und die Suchstrategie blieben unverändert. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken durchgeführt. 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. Neben randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur Bewertung der Wirksamkeit wurden zusätzlich prospektive (unkontrollierte) Beobachtungsstudien zur Bewertung der Sicherheit eingeschlossen. Die Qualität der Evidenz wurde nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden zwei RCTs mit einem Nicht-Unterlegenheits-Design sowie neun unkontrollierte Beobachtungsstudien identifiziert, welche die vorab definierten Einschlusskriterien erfüllten. Die Bewertung der Wirksamkeit ist auf Basis der derzeit vorliegenden Studien nicht eindeutig, da die beiden Nicht-Unterlegenheitsstudien zu widersprüchlichen Ergebnissen kommen. Es handelt sich bei der Intervention um einen technisch aufwändigen Eingriff, in dessen Rahmen es zu Operations- und Implantats-assoziierten Komplikationen verschiedener Schweregrade kommen kann. Die derzeit vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um zu belegen, dass der perkutane Vorhofstrom-Verschluss gleich wirksam und gleich sicher ist wie die OAK.

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 im Jahr 2018 wird vorgeschlagen.

häufigste Komplikation bei Vorhofflimmern = Schlaganfall

Thromben stammen zu 90 % aus dem linken Vorhofstrom

perkutaner Vorhofstrom-Verschluss vs. OAK

2. Update des Reviews von 2011

systematische Literaturrecherche

GRADE-Bewertung der Qualität der Evidenz

11 Studien: 2 RCTs, 9 unkontrollierte Beobachtungsstudien

widersprüchliche Ergebnisse der RCTs

derzeit vorhandene Evidenz nicht ausreichend

Aufnahme in den Leistungskatalog derzeit nicht empfohlen

Re-Evaluierung 2018

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

2nd update of 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 second update of the systematic review published in 2011.

Methods

systematic literature
search

quality of evidence
according to GRADE

The research question, the inclusion criteria and the search strategy remained unchanged. We conducted a systematic literature search in several databases. Two review authors independently selected the literature. One author extracted data from the included studies and a second author controlled the extracted data regarding completeness and accuracy. We assessed the quality of evidence according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach.

Results

11 studies: 2 RCTs,
9 observational studies
without control groups

contradictory results

currently available
evidence not sufficient

Overall, we identified two randomized controlled trials (RCTs) with a non-inferiority design and nine observational studies without control groups. The evaluation of the efficacy of the intervention on the basis of currently available studies remains unclear, because the two non-inferiority studies show contradictory results. The intervention is a technically complex procedure which can lead to procedure- and device-related complications. The currently available evidence is not sufficient to prove that the percutaneous closure of the left atrial appendage is as effective and as safe as the OAC.

Conclusion and recommendation

inclusion into hospital
benefit catalogue not
recommended at present

re-evaluation in 2018

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 in 2018.

1 Zusammenfassung des Reviews 2011 und des Updates 2014

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]. Im Jahr 2014 wurde ein Update des systematischen Reviews durchgeführt [2]. Diese beiden Berichte stellen die Grundlage für das vorliegende 2. Update dar. Es werden nachfolgend Hintergrund, Leistungsbeschreibung, Fragestellung und Einschlusskriterien sowie die Empfehlung aus dem Bericht 2011 und dem 1. Update 2014 zusammengefasst.

**Intervention bereits
2011 evaluiert**

1. Update im Jahr 2014

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 [3].

**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 [4]. Das jährliche Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern beträgt rund 5 % [5].

**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 von 5 Risikofaktoren für jeden vorhandenen (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter >75 Jahre, Diabetes mellitus, vorangegangener Schlaganfall bzw. transiente ischämische Attacke (TIA)) ein Punkt vergeben bzw. 2 Punkte für Schlaganfall/TIA. Das Schlaganfallrisiko nimmt mit steigender Punktzahl (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 [3, 4].

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

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 [6, 7]. In Abhängigkeit vom thrombembolischen Risiko erfolgt bei beiden Optionen zusätzlich eine antithrombotische Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) oder Thrombozytenaggregationshemmern [7].
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 [3].
Nachteile: geringe therapeutische Breite, Interaktion mit Medikamenten/Nahrungs- mitteln, schlechte Compliance	Das Ziel der OAK ist ein INR ² von 2,5 (range 2,0-3,0) [3]. 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) [3, 7]. 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 [4, 8].
Nebenwirkungen: v. a. Hirnblutungen	
bei 14-44 % OAK kontraindiziert	Kontraindikationen für die OAK bestehen bei etwa 14-44 % der PatientInnen mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko [5, 9, 10]. Als Kontraindikationen 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]. 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 [12].
in der Praxis erhalten nur 15-66 % der PatientInnen OAK	
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) [13, 14], als auch die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten unterlegen [6, 14].

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) [6, 14, 15]. Die bereits zugelassenen neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban werden im Update der Guideline der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (2012) [16] 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 [17].

**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 [3]. 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 2011 [1] und des 1. Updates 2014 [2] war, folgende Forschungsfrage zu 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. Für das Update 2014 wurden die Einschlusskriterien geringfügig adaptiert: ein weiterer Endpunkt, nämlich Lebensqualität (*Quality of life*), wurde in den Einschlusskriterien ergänzt. Weiters wurden Studien, welche das *PLAATO™-System* evaluierten, nicht mehr berücksichtigt⁵, 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 [18, 19].

Tabelle 1.3-1: Inclusion criteria- Review 2011 and 1st Update 2014

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))⁶ ✱ Coherex WaveCrest™ LAA Occluder System (company: Coherex Medical, Inc., Salt Lake City, Utah, USA)
Control	Oral anticoagulation: vitamin K antagonist (brand names: <i>Warfarin, Coumadin, Marcoumar, Jantoven, Marevan, Lawarin, Waran</i>)
Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> ✱ Reduction in thromboembolic events: transient ischaemic attack (TIA), stroke, intracranial haemorrhage, other neurological event, myocardial infarction, systemic thrombo-embolic events ✱ Reduction in mortality: Cardiac or neurological death ✱ <i>Quality of life</i>⁷
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✱ Morbidity: cardiac tamponade, cardiac arrest, device embolization, 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 Die Ergebnisse dieser Studien können jedoch im Bericht aus dem Jahr 2011 [1] nachgelesen werden

⁶ Withdrawn 2006; therefore already excluded in Update 2014

⁷ Outcome added in Update 2014

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) [20] sowie um 6 Beobachtungsstudien [21-26] handelte. Im RCT [20] und in 2 Beobachtungsstudien [21, 22] wurden PatientInnen mit dem *Watchman-System* behandelt; in den 4 verbleibenden Beobachtungsstudien [23-26] wurde den PatientInnen das *PLAATO-System* implantiert. Bezüglich des Vorhofuhr-Verschlusses durch das *Amplatz-System* wurden im Rahmen des ersten Reviews 2011 keine Studien identifiziert.

Durch die Literatursuche im Rahmen des 1. Updates im Jahr 2014 wurden zu dem bereits 2011 eingeschlossenen RCT 2 weitere Publikationen [27, 28] sowie 4 zusätzliche unkontrollierte prospektive Beobachtungsstudien [11, 29-31] identifiziert. Da das PLAATO-System mittlerweile vom Markt genommen wurde, wurden die 4 Beobachtungsstudien des Berichts 2011 [23-26], die das PLAATO-System untersuchten, nicht mehr berücksichtigt.

Zur Beantwortung der Fragestellung lagen somit insgesamt 3 Publikationen zu einem RCT (non-inferiority trial) [20, 27, 28] sowie 6 Beobachtungsstudien (2 Studien, die bereits im Bericht 2011 inkludiert wurden [21, 22] sowie 4 seit 2011 publizierte Studien [11, 29-31]) vor.

Bericht 2011:
1 RCT (Watchman) und
6 Beobachtungsstudien
(2 zu Watchman,
4 zu PLAATO)

1. Update 2014:
2 weitere Publikationen
zum bereits inkludierten
RCT sowie 4 zusätzliche
Beobachtungsstudien

PLAATO nicht mehr
berücksichtigt

insgesamt somit
3 Publikationen zu
einem RCT (non-
inferiority trial) und
6 Beobachtungsstudien

1.5 Empfehlung

Die zum Zeitpunkt des ersten Berichts und des 1. Updates 2014 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 *vorerst 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 2015

Ziel des Berichts war es, die Ergebnisse des Reviews aus dem Jahr 2011 [1] und des 1. Updates 2014 [2] mit den Resultaten der seither publizierten Studien zu ergänzen.

2. Update 2015

2.1 Literatursuche und -auswahl

2.1.1 Fragestellung

Die Fragestellung des 1. Berichts 2011 und des 1. Updates 2014 blieb unverändert (siehe Kapitel 1.3).

Fragestellung, ...

2.1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des 1. Updates 2014 wurden beibehalten und sind in Kapitel 1.3 in Tabelle 1.3-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien ...

2.1.3 Literatursuche

Die Suchstrategie wurde beibehalten. Die systematische Literatursuche wurde am 28.11. und 01.12.2014 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

... und Suchstrategie unverändert

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

systematische Suche in mehreren Datenbanken

Da die systematische Suche des 1. Updates [2] im Dezember 2013 stattfand, wurde die Literatursuche des vorliegenden Updates auf den Zeitraum Dezember 2013 – Dezember 2014 beschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 172 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang. Durch die Handsuche wurde ein weiterer Artikel identifiziert.

**Zeitraum eingeschränkt auf Dez. 2013 bis Dez. 2014, 172 Zitate
1 Treffer durch Handsuche**

2.1.4 Literatursauswahl

Literatursauswahl aus 173 Quellen

Insgesamt standen 173 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (IR, BP) 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:

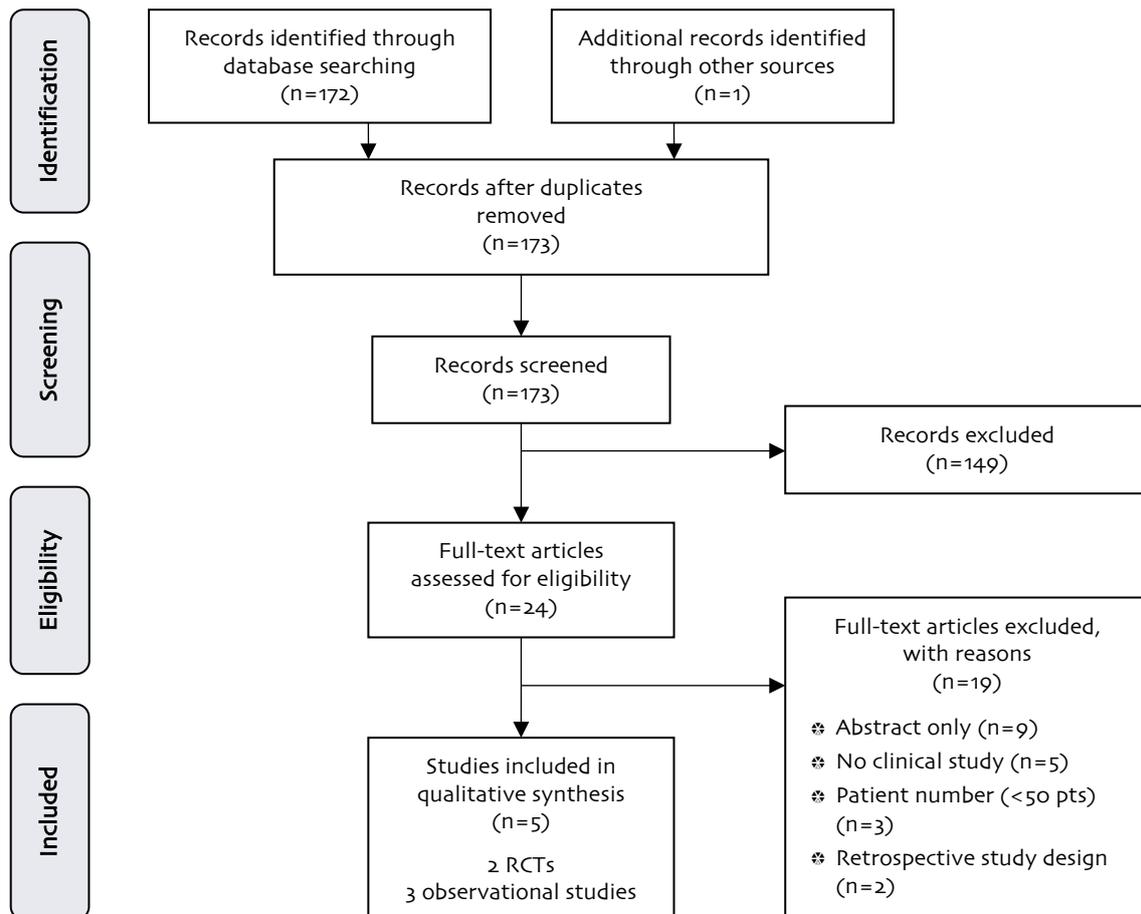


Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

2.2 Darstellung der Studienergebnisse

Die Datenextraktion wurde von einer Person (IR) durchgeführt. Eine zweite Person (BP) überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Im Zuge der Literatursuche für das vorliegende 2. Update 2015 wurde ein weiterer RCT („PREVAIL“) [32] identifiziert, welcher das *Watchman-System* evaluierte. Zu dem bereits im ursprünglichen Bericht eingeschlossenen RCT („PROTECT-AF“) wurde eine weitere Publikation inkludiert, die Follow-up Ergebnisse nach 3,8 Jahren präsentiert [33]. Zusätzlich wurden 3 unkontrollierte Beobachtungsstudien [34-36] identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten.

Insgesamt liegen nun für das 2. Update 2 RCTs (non-inferiority trials) sowie 9 unkontrollierte Beobachtungsstudien vor (6 Studien, die bereits im 1. Update 2014 berücksichtigt wurden, sowie 3 Studien, die im Rahmen des 2. Updates identifiziert wurden). Die beiden RCTs verglichen das *Watchman-System* mit der Kontrollintervention OAK. 4 der Beobachtungsstudien [11, 21, 22, 34] untersuchten (hauptsächlich) das *Watchman-System*, 4 Beobachtungsstudien [29, 30, 35, 36] liegen zum *Amplatzer-System* vor. In einer weiteren Studie [31] wurde jeweils der Hälfte der PatientInnen das *Watchman-* und das *Amplatzer-System* implantiert.

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der beiden RCTs, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des *Watchman-Systems* untersuchten, sind in Tabelle 2.2-1 dargestellt. In Tabelle 2.2-2 sind die Studiencharakteristika und Ergebnisse der 6 Beobachtungsstudien zusammengefasst, die bereits im Bericht 2011 sowie im 1. Update enthalten waren. Die 3 im Rahmen des vorliegenden Updates identifizierten Beobachtungsstudien sind in Tabelle 2.2-3 dargestellt.

Folgende *wichtige* Endpunkte zur *Wirksamkeit* wurden aus den Studien extrahiert:

- ❖ 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*

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

- ❖ Zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit (Auftreten von exzessiven Blutungen (z. B. zerebrovaskuläre/gastrointestinale Blutungen) und operations-assoziierten Komplikationen (z. B. Perikarderguss, Embolisation des Vorhoföhr-Verschluss-Systems, operations-assoziiertes Schlaganfall)*)

Datenextraktion

weiterer RCT und 3 unkontrollierte Beobachtungsstudien durch 2. Update identifiziert

insgesamt 2 RCTs (non-inferiority trials) und 9 unkontrollierte Beobachtungsstudien zur Beantwortung der Fragestellung

wichtige und entscheidende (*) Endpunkte für Wirksamkeit

wichtige und entscheidende (*) Endpunkte für Sicherheit

- ❖ Zerebrovaskuläre Ereignisse*
- ❖ Transiente ischämische Attacke (TIA)
- ❖ Schlaganfall
- ❖ Hirnblutung
- ❖ Geschätzte vs. tatsächliche jährliche TIA-/Schlaganfallrate*
- ❖ Herzinfarkt
- ❖ Operations-assoziierte Komplikationen*
- ❖ Perikarderguss/-tamponade
- ❖ Kardiovaskuläre Operation
- ❖ Luftembolie
- ❖ Implantat-assoziierte Komplikationen*
- ❖ Implantat-Embolisation
- ❖ Thrombusbildung am Implantat
- ❖ Mortalität
- ❖ Andere

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 *entscheidende* Endpunkte herangezogen, die in der o. g. Aufzählung mit * markiert wurden.

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

Author, year, reference number	Holmes (2009) [20]	Reddy (2013) [27]	Reddy (2014) [33]	Alli (2013) [28]	Holmes (2014) [32]
	PROTECT-AF: 18 months follow-up	PROTECT-AF: 2.3 years follow-up	PROTECT-AF: 3.8 years follow-up	PROTECT-AF: Quality of life results	PREVAIL
Country	Europe, USA: 59 sites				USA: 50 sites
Sponsor	Atritech, Inc.				Boston Scientific
Product	WATCHMAN				WATCHMAN
Intervention	Percutaneous closure of LAA (+antithrombotic therapy, see below)				Percutaneous closure of LAA (+antithrombotic therapy, see below)
Comparator	OAC with Warfarin (target INR 2-3)				OAC with 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	RCT: non-inferiority trial; no blinding of participants/clinicians (PREVAIL trial)
Number of pts randomised	707 (463 vs. 244)			547 (361 vs. 186) ⁸	407 (269 vs. 138)
Device implanted, n (%)	408/463 (88)			n/a ⁹	252/269 (94)
Age of pts (yr)	Ø 72 ± 9 (46-95) vs. Ø 73 ± 9 (41-95)			Ø 72 ± 9 vs. Ø 73 ± 9	Ø 74 ± 7 vs. Ø 75 ± 7
CHADS ₂ – Score (%)			Ø 2 ± 1 vs. Ø 2 ± 1	Ø 2 ± 1 vs. Ø 2 ± 1	Ø 3 ± 1 vs. Ø 3 ± 1
0	0 vs. 0			0 vs. 0	0 vs. 0
1	34 vs. 27		34 vs. 27	33 vs. 26	8 vs. 9
2	34 vs. 36		34 vs. 36	35 vs. 37	51 vs. 45
3	19 vs. 21		≥3: 32 vs. 37	18 vs. 22	24 vs. 26
4	8 vs. 10			9 vs. 9	12 vs. 15
5	4 vs. 4			4 vs. 5	5 vs. 5
6	1 vs. 2			1 vs. 2	0 vs. 0
Eligible for Warfarin	yes				yes

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 [28].

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 [28].

Author, year, reference number	Holmes (2009) [20]	Reddy (2013) [27]	Reddy (2014) [33]	Alli (2013) [28]	Holmes (2014) [32]
	PROTECT-AF: 18 months follow-up	PROTECT-AF: 2.3 years follow-up	PROTECT-AF: 3.8 years follow-up	PROTECT-AF: Quality of life results	PREVAIL
Additional antithrombotic therapy (for intervention group)					
OAC (INR 2-3)	for at least 45 days after implantation				for at least 45 days after implantation
Clopidogrel	75 mg/d (from discontinuation of OAC until 6 months)				75 mg/d (from discontinuation of OAC until 6 months)
Acetylsalicylic acid	81-325 mg/d				81-325 mg/d
Follow up	Ø 18 ± 10 months	Ø 28 ± 13 (range 0-71) months	Ø 46 ± 20 months	12 months	Ø 12 ± 6 months (minimum follow-up of 6 months)
Outcomes: Efficacy	n = 463 vs. 244 ¹⁰			n = 361 vs. 186 ¹⁰	n = 269 vs. 138
Composite endpoint for efficacy¹¹	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	ITT: 2.3 (1.7-3.2) vs. 3.8 (2.5-4.9); RR = 0.6 (0.4-1.1), posterior probability: non-inferiority: >99 %; superiority: 96 % (8.4 % vs. 13.9 %) Per-protocol: 1.8 (1.3-2.6) vs. 3.6 (2.6-5.1); HR = 0.5 (0.3-0.8), p=0.008	n/a	18 month rate ¹² : 0.064 vs. 0.063; RR (95 % CrI) = 1.07 (0.57, 1.89) (non-inferiority not achieved)
Ischaemic stroke	2.2 (1.2-3.5) vs. 1.6 (0.6-3.0); RR = 1.3 (0.6-4.3) (3.2 % vs. 2.5 %)	1.9 (1.1-2.9) vs. 1.4 (0.6-2.4); RR = 1.3 (0.7-3.6)	1.4 (0.9-2.1) vs. 1.1 (0.5-1.7); RR = 1.3 (0.7-3.3) (5.2 % vs. 4.1 %)	n/a	n (%): 5 (1.9) vs. 1 (0.7)
Late-ischemic primary efficacy endpoint¹³	n/a	n/a	n/a	n/a	18 month rate: 0.0253 vs. 0.0200; RR (95 % CrI) = 1.6 (0.5, 4.2); Rate Difference (95 % CrI) = 0.0053 (-0.0190, 0.0273) (non-inferiority achieved)
Haemorrhagic stroke	0.1 (0.0-0.5) vs. 1.6 (0.6-3.1); RR = 0.1 (0.0-0.5) (0.2 % vs. 2.5 %)	0.3 (0.1-0.7) vs. 1.2 (0.5-2.3); RR = 0.2 (0.0-0.8)	0.2 (0.0-0.4) vs. 1.1 (0.5-1.8); RR = 0.2 (0.0-0.5) (0.6 % vs. 4.1 %)	n/a	n (%): 1 (0.4) vs. 0

¹⁰ number of events per 100 patient-years (95 % credible interval)

¹¹ Composite endpoint for efficacy = occurrence of ischaemic/haemorrhagic stroke, cardiovascular/unexplained death, systemic embolism.

¹² denominator not further specified

¹³ Late-ischemic primary efficacy endpoint = occurrence of late ischaemic stroke and systemic embolism, excluding the first 7 days post-randomization (18 months rate)

Author, year, reference number	Holmes (2009) [20]	Reddy (2013) [27]	Reddy (2014) [33]	Alli (2013) [28]	Holmes (2014) [32]
	PROTECT-AF: 18 months follow-up	PROTECT-AF: 2.3 years follow-up	PROTECT-AF: 3.8 years follow-up	PROTECT-AF: Quality of life results	PREVAIL
Cardiovascular/ unexplained death	0.7 (0.2-1.5) vs. 2.7 (1.2-4.4); RR = 0.3 (0.1-0.8) (1.1 % vs. 4.1 %)	1.0 (0.5-1.8) vs. 2.8 (1.5-4.2); RR = 0.4 (0.2-0.9)	1.0 (0.6-1.5) vs. 2.4 (1.4-3.4); RR = 0.4 (0.2-0.8) (3.7 % vs. 9.0 %)	n/a	n (%): 7 (2.6) vs. 3 (2.2)
Systemic embolism	0.3 (0.0-0.8) vs. 0; RR = n/a (0.4 % vs. 0 %)	0.3 (0.1-0.7) vs. 0; RR = n/a	0.2 (0.0-0.4) vs. 0; RR = n/a (0.6 % vs. 0 %)	n/a	n (%): 1 (0.4) vs. 0
All stroke	2.3 (1.3-3.6) vs. 3.2 (1.6-5.2); RR = 0.7 (0.4-1.6) (3.5 % vs. 4.9 %)	2.0 (1.3-3.1) vs. 2.7 (1.5-4.1); RR = 0.8 (0.4-1.6)	1.5 (1.0-2.2) vs. 2.2 (1.3-3.1); RR = 0.7 (0.4-1.4) (5.6 % vs. 8.2 %)	n/a	n/a 6 (2.2 %) vs. 1 (0.7 %)
All-cause mortality	3.0 (1.9-4.5) vs. 4.8 (2.8-7.1); RR = 0.6 (0.3-1.2) (4.5 % vs. 7.4 %)	3.2 (2.3-4.5) vs. 4.5 (2.8- 6.2); RR = 0.7 (0.5-1.3)	3.2 (2.5-4.2) vs. 4.8 (3.6-6.4); HR = 0.7 (0.5-1.0) (14.5 % vs. 21.5 %)	n/a	n/a
Quality of life (SF-12v2)					
Total physical score, mean ± SD	n/a	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	n/a
Total mental score, mean ± SD	n/a	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	n/a
Outcomes: Safety	n = 463 vs. 244			n/a	n = 269 vs. 138
Composite endpoint for safety¹⁴	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)	3.6 (2.8-4.6) vs. 3.1 (2.0-4.3); RR = 1.2 (0.8-2.0), posterior probability: non-inferiority: 98 %; superiority: 20 % Per-protocol: 1.2 (0.8-1.9) vs. 3.1 (2.1-4.6); HR = 0.4 (0.2-0.7), p = 0.003	n/a	n/a

¹⁴ Composite endpoint for safety = excessive bleeding (e.g. intracranial/gastrointestinal bleeding), procedure-related complications (e.g. serious pericardial effusion, device embolization, procedure-related stroke): number of events per 100 patient-years (95 % credible interval)

Author, year, reference number	Holmes (2009) [20]	Reddy (2013) [27]	Reddy (2014) [33]	Alli (2013) [28]	Holmes (2014) [32]
	PROTECT-AF: 18 months follow-up	PROTECT-AF: 2.3 years follow-up	PROTECT-AF: 3.8 years follow-up	PROTECT-AF: Quality of life results	PREVAIL
Early safety primary endpoint ¹⁵ , n (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	6 (2.2); 95 % upper credible bound = 2.652 % (success achieved)
Serious pericardial effusion ¹⁶ , n (%)	22 (4.8)	n/a	22 (4.8)	n/a	1 (0.4)
Major bleeding ¹⁷ , n (%)	16 (3.5) vs. 10 (4.1)	n/a	22 (4.8) vs. 18 (7.4)	n/a	1 (0.4) vs. n/a
Procedure-related ischaemic stroke, n (%)	5 (1.1)	n/a	6 (1.3)	n/a	n/a
Device embolization, n (%)	3 (0.6)	n/a	3 (0.6)	n/a	2 (0.7)
Haemorrhagic stroke, n (%)	1 (0.2) vs. 6 (2.5)	n/a	3 (0.6) vs. 9 (3.7)	n/a	1 (0.4) vs. 0
Other	2 (0.4) vs. 0 ¹⁸	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 %	4 (0.9) vs. n/a	n/a	2 (0.7) ¹⁹ vs. n/a

Abbreviations: AE = adverse event; C = Control; CHADS = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack; CrI = Credible Interval; HR = Hazard Ratio; I = Intervention; INR = International Normalized Ratio; ITT = intention-to-treat; LAA = left atrial appendage; mg/d = milligram per day; n = absolute number of events; pts = patients; OAC = oral anticoagulation; QoL = quality of life; RCT = randomized controlled trial; RR = Rate Ratio; SF-12v2 = Short-Form 12 Health Survey, version 2; vs = versus; yr = year(s); $\bar{x} \pm SD$ (range) = mean \pm standard deviation (range)

¹⁵ Early safety primary endpoint = a composite of all-cause death, ischemic stroke, systemic embolism, or device-/procedure-related events requiring open cardiovascular surgery or major endovascular intervention between randomization and within 7 days of the procedure or during the index hospitalization

¹⁶ defined as the need for percutaneous or surgical drainage

¹⁷ defined as bleeding event that required at least 2 units of packed red blood cells or surgery to correct

¹⁸ one oesophageal tear and one procedure-related arrhythmia

¹⁹ one arteriovenous fistula and one cardiac perforation

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

Author, year, reference number	Chun (2013) [31]	Reddy (2013) [11]	Urena (2013) [29]	Guerios (2012) [30]	Reddy (2011) [22]†	Sick (2007) [21]
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: $\bar{0} 76 \pm 8$ ACP: $\bar{0} 76 \pm 9$	$\bar{0} 73 \pm 7$	$\bar{0} 74 \pm 8$	$\bar{0} 72 \pm 10$	CAP: $\bar{0} 74 \pm 8$	$\bar{0} 69$ (47-83)
CHADS ₂ -Score (0-6)	n/a	$\bar{0} 3 \pm 1$	M 3 (2-4)	$\bar{0} 3 \pm 1$	CAP: $\bar{0} 2 \pm 1$	$\bar{0} 2 \pm 1$ (0-5)
CHA ₂ DS ₂ VASC-Score (0-9)	Watchman $\bar{0} 4.1 \pm 1.5$; ACP $\bar{0} 4.5 \pm 1.8$	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Eligible for OAC	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						
OAC (INR 2-3)	either pre-existing OAC for 6 weeks or 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 OAC until 6 months)	n/a
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

Author, year, reference number	Chun (2013) [31]	Reddy (2013) [11]	Urena (2013) [29]	Guerios (2012) [30]	Reddy (2011) [22] [†]	Sick (2007) [21]
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)) ²⁰	procedure- and device-related SAEs: 13 (8.7)	MAE ²¹ in hospital: 3 (5.8)	major complications: 4 (4.7)	AE ²² within 7 days: CAP: 17 (3.7)	MAE ²³ : n/a
TIA, n (%)	0	n/a	2 (3.8)	2 (2.3) ²⁴	n/a	2 (3.0)
Stroke, n (%)	0	4/176 ²⁵ (2.3) (3 ischemic stroke, 1 haemorrhagic stroke)	1 (1.9)	0	CAP: 0	0
Cerebral haemorrhage, n (%)	0	1/179 ²⁵ (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) ²⁶	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)
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)

²⁰ 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)

²¹ defined as cardiovascular death, device embolization, stroke, systemic embolism, myocardial infarction, cardiac tamponade, major bleeding, and need for cardiovascular surgery

²² defined as both procedure-/device-related (pericardial effusion/tamponade, stroke, device embolisation) adverse events and excessive bleeding events (intracranial/gastrointestinal bleeding requiring transfusion)

²³ defined as death, stroke, systemic embolism, major bleeding (requiring invasive treatment or blood transfusion)

²⁴ both TIA were periprocedural cerebral events, one due to air embolism, the other thromboembolic

²⁵ entire cohort events per 100 patient-years

²⁶ two pericardial effusions with tamponade (percutaneous drainage), three pericardial effusions without tamponade (no intervention required)

Author, year, reference number	Chun (2013) [31]	Reddy (2013) [11]	Urena (2013) [29]	Guerios (2012) [30]	Reddy (2011) [22] [†]	Sick (2007) [21]
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) ²⁷ (ACP)	6 (4) ²⁸	3 (5.8) ²⁹	2 (2.3) ³⁰	CAP: 11 ³¹ (2.4)	4 ³² (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)) ³³	9/180 (5) ^{34, 35}	3 (5.8) ^{35, 36}	3 (3.5) ³⁷	CAP: n/a	2 ^{35, 38} (3.0)

[†] The study by Reddy et al (2011) [22] 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 analyzed by Holmes et al (2009) [20] and Reddy et al (2013) [27].

Abbreviations: ACP = Amplatzer Cardiac Plug; AE = adverse event; n = absolute number of events; CAP = Continued Access Protocol; n/a = not applicable; CHADS₂ = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack; IQR = interquartile range; LAA = left atrial appendage; M (range) = median (range); MAE = major adverse event; mg/d = milligram per day; OAC = oral anticoagulation; pts = patients; SAE = serious adverse event; TIA = transient ischaemic attack; wk = week(s); yr = year(s); $\bar{X} \pm SD$ (range) = mean \pm standard deviation (range)

²⁷ one case of device dislodgment

²⁸ including femoral hematoma/bleeding (n=2), oral bleeding (n=1), intraprocedural hypotension (n=2), femoral pseudoaneurysm: (n=1)

²⁹ in total 3 cases of major bleeding, of which 2 were in-hospital and 1 during follow-up

³⁰ including one non-significant atrial septal defect evidenced at follow-up, and one acute renal failure with spontaneous recovery

³¹ including bleeding (n=3), arrhythmia (n=2), pseudoaneurysm (n=1), other (n=5: tongue laceration, airway trauma, postprocedure respiratory failure)

³² including core wire failure without consequences (n=1), internal bleeding due to retrieval after device embolisation (n=1), femoral pseudoaneurysm (n=2)

³³ two deaths due to congestive heart failure, one death due to gastrointestinal bleeding off any antithrombotic therapy

³⁴ entire cohort events per 100 patient-years

³⁵ all unrelated to the device/procedure

³⁶ including one death due to heart failure

³⁷ one death due to gastrointestinal tumour, one due to bronchopneumonia and one death due to coronary artery disease

³⁸ one death due to ascending aortic dissection, one death due to multiorgan failure following bowel surgery

Tabelle 2.2-3: Results from studies assessing the safety of percutaneous left atrial appendage closure (continued)

Author, year, reference number	Berti (2014) [36]	Matsuo (2014) [34]	Kefer (2013) [35]
Country	Italy: 2 centres	Germany: 1 centre	Belgium: 7 sites
Sponsor	n/a (one author is a consultant, one a proctor for St. Jude Medical)	consultant honoraria from Boston Scientific	n/a
Product	AMPLATZER Cardiac Plug or AMPLATZER Cardiac Plug II	WATCHMAN and AMPLATZER Cardiac Plug (ACP)	AMPLATZER Cardiac Plug
Intervention	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure
Comparator	n/a	n/a	n/a
Study design	observational study	open-label, non-randomized study	registry
Number of pts			
Total	121	179	90
Implanted, n (%)	117 (97)	177 (99) (Watchman: 167; ACP: 10)	89 (99)
Age of pts (yr)	Ø 77 ± 8	Ø 73 ± 9	Ø 74 ± 8
CHADS ₂ -Score (0-6)	n/a	Ø 3 ± 1	n/a
CHA ₂ DS ₂ VASC-Score (0-9)	Ø 4 ± 1	Ø 4 ± 2	Ø 4 ± 2
Eligible for OAC	no (absolute or relative contraindication to OAC)	no (relative contraindication to OAC or drug non-compliance)	no (contraindication to long-term OAC or poor compliance)
Additional antithrombotic therapy			
OAC (INR 2-3)	n/a	either pre-existing OAC for a minimum of 45 days or other regimen (dabigatran, clopidogrel, or enoxaparin) for patients with a serious contraindication	anticoagulants were stopped after the procedure
Clopidogrel	n/a	starting with intervention, 75 mg/d for further 4.5 months (after 45 days)	75 mg/d for 1 month
Acetylsalicylic acid (ASA)	n/a	lifelong aspirin	lifelong low-dose aspirin
Follow-up	n/a	6 months	1 year
Outcomes	n = 121	periprocedural: n = 179 at 45 days: n = 165 at 6 months: n = 144	periprocedural: n = 90 at follow-up: n = 75
MAE, n (%)	4 (3.3)	major procedure-related complications: 6 (3.3)	procedural/in-hospital MAE (= tamponades): 4 in 3 pts (4.4)
TIA, n (%)	1 (0.8)	3 (2.1)	n/a
Stroke, n (%)	0	0	2 (2.2) during follow-up
Cerebral haemorrhage, n (%)	0	n/a	n/a
Myocardial infarction, n (%)	n/a	0	1 (1.1) during follow-up

Author, year, reference number	Berti (2014) [36]	Matsuo (2014) [34]	Kefer (2013) [35]
Pericardial effusion/tamponade, n (%)	3 (2.5) ³⁹	4 (2.2) ⁴⁰	tamponades: 4 (4.4) ⁴¹ minor pericardial effusion: 3 (3.3)
Cardiovascular surgery, n (%)	n/a	4 (2.2) ⁴²	1 (1.1) ⁴³
Air embolism, n (%)	n/a	3 (1.7)	2 (2.2)
Device embolization, n (%)	0	3 (1.7) ⁴⁴	0
Device thrombus, n (%)	n/a	periprocedural: 3 (1.7) at 45 days: 7 (4.2) at 6 months: 2 (1.2)	0 ⁴⁵
Other, n (%)	2 (1.6) ⁴⁶	11 (6.7) ⁴⁷	2 (2.2) ⁴⁸
Expected vs actual annual TIA/stroke rate (%)	n/a	n/a	5.1 vs 2.1
Mortality, n (%)	n/a	1 (0.7) ⁴⁹	5 (5.5) ⁵⁰

Abbreviations: ACP = Amplatzer Cardiac Plug; CHADS₂ = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack; CHA₂DS₂VASC = congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/TIA, vascular disease, age, sex; INR = International Normalized Ratio; LAA = left atrial appendage; MAE = major adverse event; mg/d = milligram per day; n = absolute number of events; n/a = not applicable; OAC = oral anticoagulation; pts = patients; TIA = transient ischaemic attack; yr = year(s); $\bar{x} \pm SD$ = mean \pm standard deviation

³⁹ two cardiac tamponades were resolved by pericardiocentesis; the third was resolved surgically

⁴⁰ two pericardial effusions and two cardiac tamponades requiring pericardiocentesis

⁴¹ three procedural/in-hospital tamponades (two were treated successfully by pericardiocentesis, one was treated by surgery but resulted in death); one additional tamponade was diagnosed during follow-up and could be treated by pericardiocentesis

⁴² one due to device dislocation and three due to periprocedural puncture site complications

⁴³ one tamponade had to be treated by surgery

⁴⁴ three device dislocations occurred within 12h of implantation without symptoms

⁴⁵ only 50 of 90 patients underwent one TEE examination at 6 months

⁴⁶ two femoral hematoma

⁴⁷ including periprocedural puncture site complications (n=5), of which three required surgical repair, and bleeding during follow-up (n=6)

⁴⁸ including femoral pseudoaneurysm (n=1) and minor bleeding (n=1)

⁴⁹ unrelated to the device/procedure

⁵⁰ including one procedure-related death due to LAA perforation and 4 deaths unrelated to the device or the procedure (due to renal failure, cancer, myocardial infarction, aortic bioprosthetic endocarditis)

2.3 Wirksamkeit

2 RCTs,
1.114 PatientInnen:
Watchman vs. OAK
(732 vs. 382)
non-inferiority Design
72-75 Jahre
CHADS₂-Score 2-3
implantiert in 88-94 %
3,8 Jahre bzw.
12 Monate Follow-up
keine Kontraindikation
für OAK

Zum Nachweis der Wirksamkeit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern mit dem *Watchman-System* konnten 5 Publikationen [20, 27, 28, 32, 33] zu 2 randomisiert kontrollierten Studien (non-inferiority trials) identifiziert werden, in der insgesamt 1.114 PatientInnen behandelt wurden, davon 732 in der Interventionsgruppe und 382 in der Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug 72-75 Jahre. Alle kamen für eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten infrage. Der durchschnittliche CHADS₂-Score betrug in der PROTECT-AF Studie 2 Punkte, in der PREVAIL Studie lag er bei durchschnittlich 3 Punkten. Bei rund 88 % [33] bzw. 94 % [32] der PatientInnen, die in die Interventionsgruppe randomisiert worden waren, wurde das *Watchman-System* erfolgreich implantiert. Als Zusatzmedikation erhielten InterventionsgruppenpatientInnen Vitamin-K Antagonisten für mindestens 45 Tage postoperativ, danach Clopidogrel für einen begrenzten Zeitraum sowie Azetylsalizylsäure (postoperativ in höherer Dosis, nach Absetzen der OAC niedrigdosiert) verabreicht. PatientInnen in der Kontrollgruppe wurde ausschließlich Vitamin-K Antagonisten verabreicht, wobei ein INR von 2-3 angestrebt wurde. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsperiode betrug 3,8 Jahre [33] bzw. 12 Monate [32].

PROTECT AF: Nicht-
Unterlegenheits-Grenze
für primären Endpunkt
mit 2,0 festgesetzt

In der PROTECT-AF Studie [20, 27, 33] wurde als Nicht-Unterlegenheits-Grenze definiert, dass die Ereignisrate in der Interventionsgruppe weniger als doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe ist (Hazard Ratio, HR = 2,0). Die Nicht-Unterlegenheit 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. In der PREVAIL Studie [32] wurde die Nicht-Unterlegenheits-Grenze für den primären Endpunkt (zusammengesetzter Endpunkt für Wirksamkeit; ident wie in PROTECT-AF) etwas niedriger bei 1,75 angesetzt.

PREVAIL: etwas
niedriger bei 1,75

Zusammengesetzter Endpunkt für Wirksamkeit

primärer zusammen-
gesetzter Endpunkt:
Schlaganfall/systemische
Embolie/Todesfall

Als primärer Endpunkt wurde in beiden RCTs der gleiche zusammengesetzte Wirksamkeitsempunkt (ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, kardiovaskulärer oder ungeklärter Todesfall, systemische Embolie) erhoben. In der PROTECT-AF Studie wurde der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit und in der Auswertung nach 3,8 Jahren auch der Nachweis der Überlegenheit erbracht (Relatives Risiko (RR) von 0,6; 95 % Credible Interval (CrI): 0,4-1,1; posteriore Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit: >99 %/für Überlegenheit: 96 %). In der PREVAIL Studie betrug die 18-Monats-Rate für diesen zusammengesetzten Endpunkt 0,064 vs. 0,063 (RR von 1,07; 95 %CrI 0,57-1,89). Da die Nicht-Unterlegenheitsgrenze für diesen Endpunkt mit 1,75 festgesetzt wurde, konnte für den zusammengesetzten Endpunkt für Wirksamkeit der Nachweis für die Nicht-Unterlegenheit nicht erbracht werden [32].

PROTECT-AF:
Nachweis der Nicht-
Unterlegenheit erbracht

PREVAIL: Nachweis der
Nicht-Unterlegenheit
nicht erbracht

In der PREVAIL Studie wurde (zum Ausschluss operationsassoziierter Komplikationen) ein zweiter primärer Endpunkt für die langfristige Wirksamkeit erhoben, der sich aus den Raten von ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien ab 7 Tage nach der Randomisierung zusammensetzt (*late-ischemic primary efficacy endpoint*). Für diesen Endpunkt wurde der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit erbracht (Risk Difference 0,0053; 95 % CrI -0,0190-0,0273)⁵¹ [32].

PREVAIL: zweiter primärer Endpunkt für langfristige Wirksamkeit: Nachweis der Nicht-Unterlegenheit erbracht

Ischämischer Schlaganfall

Ischämische Schlaganfälle waren in der Interventionsgruppe des PROTECT-AF Trials nach 3,8 Jahren Nachbeobachtung häufiger (RR 1,3; 95 % CrI 0,7-3,3, posteriore Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit: 78 %/für Überlegenheit: 15 %), der Nachweis für die Nicht-Unterlegenheit wurde nicht erbracht.

PROTECT AF: häufiger in Interventionsgruppe (RR 1,3)

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 bzw. 18 Monaten waren ischämische Schlaganfälle in beiden RCTs häufiger in der Interventionsgruppe (1,9 % vs. 0,7 % [32] bzw. 3,2 % vs. 2,5 % [20]).

PREVAIL: 1,9 % vs. 0,7 %

Hämorrhagischer Schlaganfall

In der PROTECT-AF Studie traten hämorrhagische Schlaganfälle in der Interventionsgruppe seltener auf als in der Kontrollgruppe (RR 0,2; 95 % CrI 0,0-0,5, posteriore Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit: >99 %/für Überlegenheit: 99 %), es wurden die vorab definierten Grenzwerte für Nicht-Unterlegenheit und für Überlegenheit erreicht [33].

PROTECT AF: seltener in Interventionsgruppe (RR 0,2)

Nach einem Follow-up von \leq 18 Monaten betrug die Häufigkeit für hämorrhagische Schlaganfälle in PROTECT-AF Studie 0,2 % in der Interventionsgruppe vs. 2,5 % in der Kontrollgruppe [20] und in der PREVAIL Studie 0,4 % in der Interventionsgruppe vs. 0 % in der Kontrollgruppe [32].

PREVAIL: 0,4 % vs. 0 %

Kardiovaskulärer/ungeklärter Todesfall

Kardiovaskuläre/ungeklärte Todesfälle traten in der Interventionsgruppe seltener auf (RR 0,4; 95 % CrI 0,2-0,8; posteriore Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit: >99 %/für Überlegenheit: 99 %), es wurden die vorab definierten Grenzwerte für Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit erreicht [33].

PROTECT AF: seltener in Interventionsgruppe (RR 0,4)

In der PROTECT-AF Studie traten nach 18 Monaten Nachbeobachtungsdauer bei 1,1 % der Interventionsgruppe und bei 4,1 % der Kontrollgruppe ein kardiovaskulärer oder ungeklärter Todesfall auf [20], bei PREVAIL waren nach 12 Monaten Follow-up 2,6 % der Interventionsgruppe und 2,2 % der Kontrollgruppe aufgrund einer kardiovaskulären oder ungeklärten Ursache verstorben [32].

PREVAIL: 2,6 % vs. 2,2 %

Systemische Embolie

Für eine systemische Embolie konnte kein Relatives Risiko berechnet werden, weil diese zwar in der Interventionsgruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe auftrat [33].

kein RR

⁵¹ Es wurde vorab definiert, dass die Nicht-Unterlegenheit für diesen Endpunkt entweder durch das relative Risiko (95 % upper CrI < 2,0) oder durch die Risikodifferenz (95 % upper CrI < 0,0275) erreicht werden könne.

0,4 % vs. 0 %

Nach 12 bzw. 18 Monaten hatten in beiden RCTs jeweils 0,4 % der PatientInnen der Interventionsgruppe und 0 % der PatientInnen der Kontrollgruppe eine systemische Embolie [20, 32].

Schlaganfall

**PROTECT AF:
Nachweis der
Nicht-Unterlegenheit
erbracht (RR 0,7)**

PatientInnen in der Interventionsgruppe in der PROTECT-AF Studie hatten nach einem Follow-up von 3,8 Jahren insgesamt ein geringeres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, als PatientInnen in der Kontrollgruppe (RR von 0,7; 95 % CrI 0,4-1,4) wobei die Nicht-Unterlegenheit etabliert wurde (posteriore Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit >99 %). Während der ischämische Schlaganfall häufiger in der Interventionsgruppe auftrat, war der hämorrhagische Schlaganfall in der Kontrollgruppe häufiger [33].

**PREVAIL:
2,2 % vs. 0,7 %**

In der PREVAIL-Studie traten nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten bei 2,2 % der PatientInnen der Interventionsgruppe und bei 0,7 % der PatientInnen der Kontrollgruppe Schlaganfälle auf, wobei es sich hauptsächlich um ischämische Schlaganfälle handelte (1,9 % vs. 0,7 %) [32]. Verglichen dazu trat in der PROTECT-AF Studie nach einem Follow-up von 18 Monaten bei 3,5 % in der Interventionsgruppe und bei 4,9 % in der Kontrollgruppe ein Schlaganfall auf. Der ischämische Schlaganfall war in der Interventionsgruppe häufiger, der hämorrhagische in der Kontrollgruppe [20] (siehe auch Unterkapitel „Zusammengesetzter Endpunkt für Wirksamkeit“).

Mortalität

**PROTECT AF:
Nachweis der Nicht-
Unterlegenheit erbracht
(HR 0,7)**

In Bezug auf die Mortalität hatten PatientInnen in der Interventionsgruppe nach einem Follow-up von 3,8 Jahren ein geringeres Risiko zu versterben als PatientInnen in der Kontrollgruppe (HR von 0,7; 95 % CI 0,5-1,0, p=0,04) [33]. Der zweite RCT gab keine Zahlen zur Gesamtmortalität an (die Rate der kardiovaskulären/ungeklärten Todesfälle ist im zusammengesetzten Wirksamkeitsendpunkt enthalten).

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 [28]. 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 Verschlech-

terung 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 [28].

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

**keine Aussage zur
Wirksamkeit von
Amplatzer möglich**

2.4 Sicherheit

Zum Nachweis der Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern wurden insgesamt 11 Studien identifiziert, davon 2 RCTs (non-inferiority trials) [20, 27, 32, 33] und 9 Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe [11, 21, 22, 29-31, 34-36]. In den inkludierten Studien wurden insgesamt 2.407 PatientInnen behandelt, davon rund 2.025 (84 %) in der Interventionsgruppe und 382 (16 %) in der Kontrollgruppe. Bei rund 94 % aller PatientInnen der Interventionsgruppe wurde ein Vorhofohrverschlussystem erfolgreich implantiert. Dabei wurde als Vorhofverschlussystem bei rund 79 % der PatientInnen [11, 20-22, 27, 31-34] das *Watchman-System* und bei rund 21 % [29-31, 34-36] das *Amplatzer-System* verwendet.

**11 Studien: 2 RCTs,
9 Beobachtungsstudien**

**2.047 PatientInnen
(2.025 vs 382)**

**79 % Watchman
21 % Amplatzer**

In der Interventionsgruppe wurden jeweils zwischen 52 und 463 PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 69-77 Jahren und einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 2-3 [11, 20-27, 31-34] bzw. einem durchschnittlichen CHA₂DS₂VASC-Score von 4 [31, 35, 36] behandelt. 1.267 PatientInnen in der Interventionsgruppe, welchen ein *Watchman-System* implantiert werden sollte, kamen für eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten infrage [20-22, 27, 32, 33]. Sie erhielten postinterventionell als Zusatzmedikation Vitamin-K Antagonisten, Clopidogrel und Azetylsalizylsäure (ASS als Langzeitmedikation, die beiden anderen Pharmakotherapien lediglich für einen begrenzten Zeitraum). Weitere 357 PatientInnen der Interventionsgruppe waren für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten ungeeignet [11, 31, 34], ebenso wie jene 399 PatientInnen, denen ein *Amplatzer-System* implantiert werden sollte [29-31, 34-36]. Diese, für eine OAK mit Vitamin-K-Antagonisten ungeeignete PatientInnen (aufgrund von Kontraindikationen oder non-compliance), welche ausschließlich in den nicht randomisierten Studien beobachtet wurden, erhielten postinterventionell als Zusatzmedikation Clopidogrel und Azetylsalizylsäure (letztere als Dauertherapie). Die Nachbeobachtungsperiode in den Studien betrug zwischen 5-46 Monate. In einer Studie [30] wurden die Ergebnisse von 86 PatientInnen nach einem Follow-up von insgesamt 26 Patientenjahren berichtet.

**Interventionsgruppe:
52-463 PatientInnen**

69-77 Jahre

**CHADS₂-Score: 2-3 bzw.
CHA₂DS₂VASC-Score: 4**

**Follow-up:
5-46 Monate**

Zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit

Der zusammengesetzte Sicherheits-Endpunkt in der PROTECT-AF Studie zeigte für PatientInnen der Interventionsgruppe ein höheres Risiko für exzessive Blutungen (wie eine zerebrovaskuläre oder gastrointestinale Blutungen) und operations-assoziierte Komplikationen (wie einen Perikarderguss, eine Embolisation des Vorhofohr-Verschluss-Systems oder einen operations-

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

assozierten Schlaganfall): PatientInnen in der Interventionsgruppe hatten ein um 20 % (nicht signifikant) erhöhtes Risiko als PatientInnen in der Kontrollgruppe, eine Komplikation zu erleiden (RR von 1,2; 95 % CrI 0,8-2,0), wobei die meisten Ereignisse unmittelbar nach dem Eingriff selbst beobachtet wurden, während im weiteren zeitlichen Verlauf in der Interventionsgruppe weniger Nebenwirkungen als in der Kontrollgruppe auftraten [33].

**PREVAIL:
Sicherheitsendpunkt
der ersten 7 Tage
Komplikation bei 2,2 %**

In der PREVAIL-Studie wurde für die Interventionsgruppe ein *early safety primary endpoint* erhoben, der sich aus Tod, ischämischem Schlaganfall, systemischer Embolie, implantats- oder interventionsassozierten Komplikationen mit der Notwendigkeit eines offenen Eingriffs oder endovaskulären Interventionen zwischen Randomisierung und innerhalb von 7 Tagen nach der Implantierung des *Watchman-Systems* zusammensetzt. Bei 2,2 % der PatientInnen in der Interventionsgruppe wurde eine solche Komplikation beobachtet. Die zuvor festgelegte Grenze für diesen Endpunkt (obere Grenze des 95 % CrI <2,67 %) wurde nicht überschritten [32].

Jährliche TIA-/Schlaganfallrate

**jährliche TIA/
Schlaganfallrate
0- 2,1 %**

Die jährliche TIA-/Schlaganfallrate von PatientInnen mit implantiertem Vorhofohrverschlussystem betrug in 4 Beobachtungsstudien 0-2,1 % in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 12-24 Monaten [11, 21, 29, 35].

Zerebrovaskuläre Ereignisse

**zerebrovaskuläre
Ereignisse
0-5,2 %**

Ein zerebrovaskuläres Ereignis wurde insgesamt bei 0-5,2 % der PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5-46 Monaten [11, 20-22, 27, 29, 31-36] bzw. bei 0-2,3 % nach einem Follow-up von 26 PatientInnenjahren [30] beobachtet. Davon trat eine TIA in 0-3,8 % der PatientInnen über einen Beobachtungszeitraum von 12-24 Monaten [21, 29, 31, 34, 36] bzw. bei 2,3 % nach 26 PatientInnenjahren auf [30], ein ischämischer Schlaganfall bei 0-5,2 % der PatientInnen über einen Zeitraum von 5-46 Monaten [11, 20-22, 27, 29, 31-36] bzw. bei 0 PatientInnen nach 26 PatientInnenjahren [30] sowie eine Hirnblutung bei 0-0,6 % der PatientInnen über einen Zeitraum von 12-46 Monaten [11, 20, 27, 31-33, 36].

Die Ergebnisse der beiden RCTs zur Häufigkeit von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sind in Kapitel 2.3 zur Wirksamkeit zusammengefasst.

Operations-assozierte Komplikationen

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

Operations-assozierte Komplikationen traten bei insgesamt 0-7,6 % der PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5-46 Monaten auf [11, 21, 22, 29, 31-36] bzw. bei 1,1-2,2 % über ein Follow-up von 26 PatientInnenjahren [30]. Davon kam es über einen Beobachtungszeitraum von 5-46 Monaten in 0,4-7,6 % der Fälle zu einem Perikarderguss bzw. zu einer Perikardtampnade [11, 21, 22, 29, 31-36] (bzw. bei 2,2 % der PatientInnen in einem Follow-up Zeitraum von 26 PatientInnenjahren [30]) und bei 0-2,2 % der PatientInnen zu einem weiteren kardiovaskulären, chirurgischen Eingriff [11, 21, 22, 34, 35]. Weiters kam es bei 1,5-2,6 % der PatientInnen über einen Zeitraum von 6-24 Monaten [21, 31, 34, 35] bzw. bei 1,1 % innerhalb von 26 PatientInnenjahren [30] zu einer Luftembolie.

Implantat-assoziierte Komplikationen

Implantat-assoziierte Komplikationen betrafen insgesamt 0-6,1 % der PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5-24 Monaten [11, 20-22, 29, 31-36] bzw. 1,1-7 % nach 26 Patientenjahren [30]. Davon zeigten 0-3 % der PatientInnen eine Embolisation des Implantats über einen Zeitraum von 5-46 Monaten [11, 20-22, 29, 32-36] bzw. 1,1 % innerhalb von 26 Patientenjahren [30]. Weiters kam es bei 0-6,1 % der PatientInnen zur Ausbildung eines Thrombus auf der Implantatoberfläche über einen Zeitraum von 6-24 Monaten [11, 21, 29, 31, 34, 35] bzw. bei 7 % im Follow-up Zeitraum von 26 Patientenjahren [30].

**Implantat-assoziierte
Komplikationen
0-7 %**

2.5 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte für jeden Endpunkt und jede Studie durch zwei WissenschaftlerInnen (IR, BP) 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 [37] zu finden, bzw. den Empfehlungen der GRADE Working Group [38] zu entnehmen. Die Ergebnisse der Qualitätsprüfung sind im Evidenzprofil zusammengefasst (Tabelle 2.5-1) ein.

**Qualität der Evidenz
nach GRADE**

Die Gesamtbeurteilung der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [38] 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

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in der Tabelle 2.5-1 dargestellt. Die vorliegende Evidenz der 2 RCTs [20, 27, 32, 33] ist als niedrig bis moderat, jene der 9 Beobachtungsstudien [11, 21, 22, 29-31, 34-36] als niedrig bis sehr niedrig zu bewerten.

RCT: niedrig bis moderat

**Beobachtungsstudien:
niedrig bis 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**	Strength of evidence
Efficacy (I vs. C)							
Composite endpoint for efficacy⁵² at ≤ 18 months							
2/1,114	RCT	1 RCT: RR = 0.6 (95 % CrI 0.4-1.3), non-inferior 1 RCT: RR = 1.07 (95 % CrI 0.6-1.9), non-inferiority not met	serious limitations (-1) ⁵³	important inconsistency (-1)	direct	no	low
Composite endpoint for efficacy⁵⁴ at > 18 months							
1/707	RCT	1 RCT: RR = 0.6 (95 % CrI 0.4-1.1), non-inferior	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	moderate
Late-ischaemic primary efficacy endpoint⁵⁶							
1/407	RCT	RR = 1.6 (95 % CrI 0.5-4.2); Rate Difference (95 % CrI) = 0.0053 (-0.0190-0.0273), non-inferior	serious limitations (-1) ⁵³	only one trial	direct	imprecise data (-1) ^{55, 57}	low
Ischaemic stroke at ≤ 18 months							
2/1,114	RCT	1 RCT: RR = 1.3 (95 % CrI 0.6-4.3), non-inferiority not met (total: 3.2 % vs. 2.5 %) 1 RCT: 1.9 % vs. 0.7 %	serious limitations (-1) ⁵³	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	low
Ischaemic stroke at >18 months							
1/707	RCT	RR = 1.3 (95 % CrI 0.7-3.3), non-inferiority not met (1.4 % vs 1.1 % rates per 100 years; total: 5.2 % vs. 4.1 %)	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	moderate
Haemorrhagic stroke at ≤ 18 months							
2/1,114	RCT	1 RCT: RR = 0.1 (95 % CrI 0.0-0.5), non-inferior (total: 0.2 % vs. 2.5 %) 1 RCT: 0.4 % vs 0 %	serious limitations (-1) ⁵³	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	low
Haemorrhagic stroke at >18 months							
1/707	RCT	RR = 0.2 (95 % CrI 0.0-0.5); non-inferior and superior (0.2 % vs. 1.1 % rates per 100 years; total: 0.6 % vs. 4.1 %)	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	moderate

⁵² including ischaemic/haemorrhagic stroke, cardiovascular/unexplained death and systemic embolism

⁵³ according to FDA summary (2014) only 28 % of patients in the PREVAIL publication have reached or passed the window for 18 month follow-up visit. This information, however, was not provided in the publication.

⁵⁴ including ischaemic/haemorrhagic stroke, cardiovascular/unexplained death and systemic embolism

⁵⁵ due to small number of events

⁵⁶ occurrence of late ischaemic stroke and systemic embolism, excluding the first 7 days post-randomization (18 months rate)

⁵⁷ broad credible interval

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect*	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors**	Strength of evidence
Cardiovascular/unexplained death at ≤ 18 months							
2/1,114	RCT	1 RCT: RR = 0.3 (95 %CrI 0.1-0.8); non-inferior and superior (total: 1.1 % vs. 4.1 %) 1 RCT: 2.6 % vs. 2.2 %	serious limitations (-1) ⁵³	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	low
Cardiovascular/unexplained death at >18 months							
1/707	RCT	RR = 0.4 (95 %CrI 0.2-0.8); non-inferior and superior (1.0 % vs. 2.4 % (rates per 100 years); total: 3.7 % vs. 9 %)	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	moderate
Systemic embolism at ≤ 18 months							
2/1,114		1 RCT: RR = n/a (total: 0.4 % vs. 0 %) 1 RCT: 0.4 % vs 0 %	serious limitations (-1) ⁵³	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	low
Systemic embolism at >18 months							
1/707	RCT	RR = n/a (total: 0.6 % vs. 0 %)	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	moderate
All stroke at ≤ 18 months							
2/1,114	RCT	1 RCT: RR = 0.7 (0.4-1.6); non-inferior (total: 3.5 % vs. 4.9 %) 1 RCT: 2.2 % vs. 0.7 %	serious limitations (-1) ⁵³	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	low
All stroke at >18 months							
1/707	RCT	1 RCT: RR = 0.7 (95 %CrI 0.4-1.4); non-inferior (1.5 % vs. 2.2 % (rates per 100 years); total: 5.6 % vs. 8.2 %)	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	moderate
All-cause mortality at ≤ 18 months							
1/707	RCT	RR = 0.6 (95 % CrI 0.4-1.6); non-inferior	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	moderate
All-cause mortality at > 18 months							
1/707	RCT	RR = 0.7 (95 %CrI 0.5-1.0); non-inferior	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	moderate
Quality of life at 12 months							
1/547	non randomized controlled study	total physical score: \bar{x} 43.3 ± 11.0 vs \bar{x} 40.8 ± 10.3; p=0.0015 (significant difference) total mental score: \bar{x} 53.1 ± 8.7 vs \bar{x} 53.1 ± 9.7; p=0.64 (no significant difference)	serious limitations (-1) ⁵⁸	only one trial	direct	no	very low

⁵⁸ no predefined endpoint for QoL, analysis not blinded, minimal important difference = 2-2.5 points

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect*	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors**	Strength of evidence
Safety							
Composite endpoint for safety⁵⁹							
1/707	RCT	RR = 1.2 (95 %CrI 0.8-2.0), n/a	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	moderate
Early safety endpoint⁶⁰ ≤ 7 days							
1/407	RCT	2.2 %, upper bound of 95 % CrI <2.67	no serious limitation	only one trial	direct	imprecise data (-1) ⁵⁵	moderate
Annual TIA/stroke rate (%)							
4/367	4 observational studies	0-2.1 ⁶¹	no serious limitation	no important inconsistency	direct	no	low
Cerebrovascular events⁶² (%)							
RCT: 2/1,114 Observational studies: 9/1,293	2 RCTs, 9 observational studies	RCTs: see All stroke Observational studies: 0-3.8	no serious limitation	no important inconsistency	direct	no	observational studies: low
Procedure-related adverse events⁶³ (%)							
RCT: 2/1,114 Observational studies: 9/1,293	2 RCTs, 9 observational studies	RCT: 1 0.4-4.8 Observational studies: 0-7.6	no serious limitation	important inconsistency (-1) ⁶⁴	direct	no	RCTs: moderate observational studies: very low
Device-related adverse events⁶⁵ (%)							
RCT: 1/707 Observational studies: 9/1,293	1 RCT, 9 observational studies	RCT: 1 0.6-0.7 Observational studies: 0-7	no serious limitation	important inconsistency (-1) ⁶⁴	direct	no	RCTs: moderate observational studies: very low

* information on non-inferiority is stated in table if provided by study authors

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

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)

⁵⁹ including excessive bleeding (e.g. intracranial/gastrointestinal bleeding) and procedure-related complications (e.g. serious pericardial effusion, device embolization, procedure-related stroke)

⁶⁰ occurrence of all-cause death, ischemic stroke, systemic embolism, or device- or procedure-related events requiring open cardiac surgery or major endovascular intervention, occurring between the time of randomization and within 7 days of the procedure or by hospital discharge

⁶¹ Ø CHADS₂-Score from 2±1 to 3±1, or Ø CHA₂DS₂VASC-Score of 4±2

⁶² including transient ischaemic attack, stroke and cerebral haemorrhage (not all outcomes were assessed in all studies)

⁶³ including pericardial effusion/tamponade, cardiovascular surgery, air embolism (not all outcomes were assessed in all studies)

⁶⁴ some differences between RCTs and observational studies and within studies; differences in definition of included endpoints

⁶⁵ 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 Methode der Ausschaltung des linken Vorhofohres von der systemischen Zirkulation dar. 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 wurde im Jahr 2006 von der Herstellerfirma Appriva Medical, Inc. vom Markt zurückgezogen und daher nicht mehr berücksichtigt).

Durch die Literatursuche im Rahmen des vorliegenden 2. Updates wurden eine weitere Publikation [33] zu dem bereits 2011 eingeschlossenen RCT (PROTECT-AF) [20, 27, 28], ein zusätzlicher RCT (PREVAIL) [32] sowie 3 weitere unkontrollierte Beobachtungsstudien [34-36] identifiziert. Zusätzlich standen aus dem Review 2011 und dem 1. Update 2014 6 weitere Beobachtungsstudien zur Beantwortung der Fragestellung zur Verfügung [11, 21, 22, 29-31].

Von den inkludierten Studien untersuchten die beiden RCTs [20, 27, 28, 32, 33] und 3 der Beobachtungsstudien [11, 21, 22] die Wirksamkeit und/oder Sicherheit des *Watchman*-Systems und 4 der Beobachtungsstudien [29, 30, 35, 36] die Sicherheit des *Amplatzer*-Systems. 2 weitere Beobachtungsstudien [31, 34] implantierten ihren PatientInnen entweder das *Amplatzer*- oder das *Watchman*-System. Bezüglich der Wirksamkeit und/oder Sicherheit des *Coherex WaveCrest*-Systems konnten keine relevanten Studien identifiziert und somit keine Aussagen getroffen werden.

Beurteilung der Wirksamkeit

Derzeit liegen zur Beurteilung der Wirksamkeit 2 RCTs vor, die beide ein Nicht-Unterlegenheits-Design aufweisen und das *Watchman*-System mit der Kontrollintervention OAK vergleichen. Erste Ergebnisse nach 18 Monaten Follow-up der PROTECT-AF Studie wurden bereits 2009 [20] publiziert. Mittlerweile liegen Ergebnisse nach 3,8 Jahren Follow-up vor [33]. Dieser RCT weist mehrere Limitationen auf, welche in einem zweiten *non-inferiority trial* (PREVAIL) in Absprache der Herstellerfirma mit der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) adressiert wurden:

- ❖ Die *non-inferiority margin* für den primären Endpunkt für die Wirksamkeit (Schlaganfall, systemische Embolie, kardiovaskulärer/unerklärter Todesfall) wurde in PROTECT-AF 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 *non-inferiority margins*, die üblicherweise bei Nicht-Unterlegenheitsstudien mit OAK-Kontrollgruppen verwendet werden. Für die PREVAIL Studie wurde die *non-inferiority margin* für diesen Endpunkt daher mit 1,75 etwas niedriger als in der PROTECT-AF Studie festgesetzt [39]. In der PREVAIL Studie konnte je-

perkutaner Vorhofohr-Verschluss bei PatientInnen mit Vorhofflimmern

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

insgesamt 5 Publikationen zu 2 RCTs sowie 9 Beobachtungsstudien

untersuchte Systeme: Watchman und Amplatzer

keine Studien zu Coherex WaveCrest

2 RCTs mit Nicht-Unterlegenheits-Design: PROTECT-AF und PREVAIL

non-inferiority margin in PROTECT-AF bei 2,0 angesetzt (größer als bei OAK-Medikamentenstudien üblich)

PREVAIL: 1,75

<p>PROTECT-AF: 1/3 der PatientInnen hatte CHADS₂-Score von 1</p> <p>Behandlung mit Aspirin statt OAK möglich</p> <p>PatientInnen nicht repräsentativ</p> <p>PREVAIL: Einschluss von PatientInnen mit höherem Risiko</p>	<p>✦ doch für den zusammengesetzten Wirksamkeits-Endpunkt der Nachweis für die Nicht-Unterlegenheit nicht erbracht werden (RR von 1,07; 95 % CrI 0,57-1,89) [32].</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 Watchman-Implantation in Betracht gezogen würde [39]. PatientInnen mit einem höheren CHADS₂-Score und somit höherem Schlaganfallrisiko sind potentiell diejenigen, die von einer Watchman-Implantation am meisten profitieren können: zu diesem Schluss kamen Gangireddy et al (2012) [40], die in einer Posthoc-Analyse von PROTECT-AF-Daten den größten Net Clinical Benefit für PatientInnen mit höheren CHADS₂-Scores und für jene, denen das <i>Watchman-System</i> als Sekundärpräventionsmaßnahme (also bei Anamnese einer Thromboembolie) implantiert wurde, errechneten. Die Einschlusskriterien der PREVAIL Studie wurden daher dahingehend adaptiert, dass nur PatientInnen mit höherem Risiko eingeschlossen wurden, nämlich jene, die einen CHADS₂-Score von 2 oder höher bzw. einen CHADS₂-Score von 1 und zusätzliche Risikofaktoren für Schlaganfall aufwiesen [39]. Der durchschnittliche CHADS₂-Score war daher in der PREVAIL Studie mit 2,6±1,0 [32] etwas höher als in der PROTECT-AF Studie (2,2±1,2) [33].</p>
<p>PROTECT-AF: 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. In der PREVAIL Studie wurden PatientInnen, bei denen eine dauerhafte Clopidogrel-Therapie indiziert ist, ausgeschlossen [39].</p>
<p>PROTECT-AF: Kontrollgruppe: INR bei 66 % im therapeutischen Bereich, Beendigung oder Unterbrechung der OAK bei 1/4 der Kontrollen im Laufe des follow-ups</p> <p>Interventionsgruppe: 1/4 erhielt OAK auch nach den vorgesehenen 45 Tagen</p> <p>PREVAIL: verbessertes Monitoring</p>	<p>✦ INR-Messungen waren in der PROTECT-AF Studie 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. In der PREVAIL Studie sollte daher das Monitoring erhöht werden, um die Compliance im Zusammenhang mit der OAK-Therapie und die INR-Kontrollen zu verbessern [39].</p>

- ❖ 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. Durch diese beiden Aspekte ist die abschließende Bewertung, dass die Intervention hinsichtlich des Schlaganfallrisikos vergleichbar mit Warfarin sei, erschwert [39]. In der PREVAIL-Studie wurde daher 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 [39]. Für diesen Endpunkt wurde der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit erbracht (Risk Difference 0,0053; 95 % CrI -0,0190-0,0273)⁶⁶ [32].
- ❖ Man geht davon aus, dass sich rund 90 % aller Thromben des linken Herzens im linken Herzohr formieren [41, 42]. 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, 21, 29-31, 34, 35]) und zu Thrombembolien führen können; auch das Vorhofohr-Verschluss-System selbst kann embolisieren (0-3 % [11, 21, 22, 29, 30, 32-36]) und somit zu Schlaganfällen führen.
- ❖ Hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen mit dem SF12v2-Instrument), für die eine Teilauswertung der PROTECT-AF Studienpopulation publiziert wurde [28], 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.

**Ziel der Intervention:
Verringerung des Risikos
für ischämischen
Schlaganfall**

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

**PREVAIL: zweiter
primärer Endpunkt
erhebt langfristige
Reduktion ischämischer
Schlaganfälle und
systemischer Embolien**

**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**

⁶⁶ Es wurde vorab definiert, dass die Nicht-Unterlegenheit für diesen Endpunkt entweder durch das relative Risiko (95 % upper CrI < 2,0) oder durch die Risikodifferenz (95 % upper CrI < 0,0275) erreicht werden könne.

**erste Ergebnisse
von PREVAIL nach
12 Monaten publiziert**

**erst 28 % der
PatientInnen haben
Follow-up von
18 Monaten**

**der FDA liegen bereits
neuere Ergebnisse vor
(alle PatientInnen mit
18-Monats-Follow-up):
zusätzliche ischämische
Schlaganfälle in der
Interventionsgruppe**

**Bewertung der
Wirksamkeit auf Basis
der derzeit vorliegenden
Daten nicht eindeutig,
da PREVAIL den
Nachweis der Nicht-
Unterlegenheit nicht
erbringen konnte**

Die PREVAIL Studie hat die PatientInnen-Rekrutierung (n=461) beendet und es wurden erste Ergebnisse nach einem durchschnittlichen Follow-up von 12 ± 6 Monaten publiziert, wobei alle PatientInnen mindestens 6 Monate nachbeobachtet wurden [32]. Diese Ergebnisse wurden auch in einem Bericht der FDA aus dem Jahr 2013 berücksichtigt. Laut diesem Bericht wurden bei den zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Ergebnissen jedoch erst 28 % der PatientInnen 18 Monate oder länger nachbeobachtet [39]. Anschließend an die Präsentation dieser Ergebnisse sprach sich das *Advisory Committee* der FDA im Dezember 2013 mehrheitlich dafür aus, dass der Nutzen des *Watchman-Systems* die Risiken überwiege. Im Februar 2014 erhielt die FDA jedoch neuere Follow-up Ergebnisse der PREVAIL-Studie, die zeigten, dass weitere ischämische Schlaganfälle in der *Watchman*-Gruppe aufgetreten waren [43]. Diese Daten wurden in einem rezenten Bericht der FDA, der für eine Sitzung des *Circulatory System Devices Panel* im Oktober 2014 erstellt wurde, bereits berücksichtigt. Alle PatientInnen hatten nun die 18 Monate Nachbeobachtungszeit erreicht (durchschnittliches Follow-up von 26 ± 10 Monaten). Im Vergleich zu den früheren Daten (durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer 12 ± 6 Monate) traten demnach 8 zusätzliche ischämische Schlaganfälle in der Interventionsgruppe und keiner in der Kontrollgruppe auf. Insgesamt traten über den Beobachtungszeitraum 13 ischämische Schlaganfälle in der Interventionsgruppe und einer in der Kontrollgruppe auf. Der Auswertung des FDA-Berichts zufolge können die Ergebnisse der PREVAIL Studie nach dem längeren Follow-up den Nachweis für die Nicht-Unterlegenheit weder für den ersten noch für den zweiten primären Wirksamkeits-Endpunkt erbringen [43]⁶⁷.

Insgesamt ist die Bewertung der Wirksamkeit auf Basis der derzeit vorliegenden Studien nicht eindeutig, da die beiden Nicht-Unterlegenheitsstudien zu widersprüchlichen Ergebnissen kommen: während in der PROTECT-AF Studie die vorab definierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze für den primären Wirksamkeitsendpunkt nicht überschritten wurde, konnte der zweite RCT den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit nicht erbringen (inwiefern diese Unterschiede auf die unterschiedlich definierten Nicht-Unterlegenheits-Grenzen zurückzuführen sind, verbleibt unklar). Aufgrund der oben genannten Gründe kann angenommen werden, dass die Intervention auch hinsichtlich der langfristigen Wirksamkeit (Reduktion der ischämischen Schlaganfälle und systemische Embolien; zweiter primärer Endpunkt in PREVAIL) nicht als „nicht-unterlegen“ angesehen werden kann.

⁶⁷ das *Watchman-System* wurde laut Hersteller-Webseite am 13.03.2015 von der FDA zugelassen (siehe <http://news.bostonscientific.com/2015-03-13-Boston-Scientific-Receives-FDA-Approval-for-WATCHMAN-Left-Atrial-Appendage-Closure-Device>, Zugriff am 16.03.2015), auf der FDA Website finden sich derzeit (16.03.2015) noch keine Angaben, die diese Herstellerinformation bestätigen.

Beurteilung der Sicherheit

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

- ❖ Der primäre Sicherheitsendpunkt der PROTECT-AF Studie [27] deutet darauf hin, dass die Ereignisrate in der Interventionsgruppe höher ist (RR=1,2; 95 % CrI 0,8-2,0). 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 [39]. In der PREVAIL Studie wurde daher ein dritter primärer Endpunkt inkludiert, der verschiedene Komplikationen (Tod, ischämischer Schlaganfall, systemische Embolie, implantats- oder interventionsassoziierte Komplikationen mit der Notwendigkeit eines offenen Eingriffes oder einer endovaskulären Intervention) 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 [39]. Bei 2,2 % der PatientInnen in der Interventionsgruppe der PREVAIL Studie wurde eine solche Komplikation beobachtet. Die zuvor festgelegte Grenze für diesen Endpunkt (obere Grenze des 95 % CrI <2.67 %) wurde nicht überschritten [32].
- ❖ Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug in der Mehrzahl der Studien weniger als zwei Jahre [11, 22, 29-32, 34-36] und in nur zwei Studien zwei Jahre oder mehr [21, 33]. 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 [39]. Um die Lernkurve zu evaluieren, sollten in der PREVAIL Studie mind. 20 % der PatientInnen an neuen (unerfahrenen) Zentren und mind. 25 % von unerfahrenen OperateurInnen behandelt werden [39]. Tatsächlich wurden 39 % der PatientInnen an neuen Zentren behandelt und 39 % der Interventionen wurden von unerfahrenen OperateurInnen durchgeführt. Insgesamt waren 95 % der Eingriffe erfolgreich, bei erfahrenen OperateurInnen betrug die Erfolgsrate 96 % und bei unerfahrenen 93 %, wobei es zu keinen statistischen Unterschieden in der Komplikationsrate zwischen den beiden Gruppen kam [32].
- ❖ Aufgrund des Fehlens von Studien zum *Coherex WaveCrest™-System* kann auch keine Aussage bezüglich der Sicherheit dieses Produkts getroffen werden.

Limitationen zur Sicherheit

zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit: Ereignisrate in Interventionsgruppe 1,2-mal so hoch

Großteil der Komplikationen in der Interventionsgruppe am Tag des Eingriffes

PREVAIL: 3. primärer Endpunkt, verschiedene Komplikationen innerhalb der ersten 7 Tage

2,2 % der PatientInnen

kurzes follow-up von durchschnittlich <2 Jahren

technisch aufwändige Intervention, Komplikationsrate abhängig von Erfahrung der OperateurInnen

keine Studien zum Coherex WaveCrest

**retrospektive
Datenauswertung von
rund 1.000 PatientInnen
(Amplatzer)**

**Rate periprozeduraler
MAEs von 5 %**

**periprozedurales Risiko
+ möglicherweise
erhöhtes Risiko für
ischämische
Schlaganfälle versus
erhöhtes Risiko für
hämorrhagische
Schlaganfälle und
andere Blutungen in
Zusammenhang mit
OAK**

**Vergleich mit NOAKs
bisher ausständig**

Im Rahmen der Handsuche wurde eine rezente Publikation identifiziert, welche Daten zur Implantation des *Amplatzer-Systems* (Amplatzer Cardiac Plug) von 1.047 PatientInnen aus 22 europäischen Zentren zusammenfasst. Aufgrund des retrospektiven Designs und des damit verbundenen hohen Bias-Risikos wurde die Publikation im vorliegenden Update nicht inkludiert. Die Rate periprozeduraler schwerwiegender Nebenwirkungen (major adverse events) betrug 5 % [44].

Insgesamt ist hinsichtlich der Bewertung der Sicherheit festzuhalten, dass es sich bei der Intervention um einen technisch aufwändigen Eingriff handelt, in dessen Rahmen es bei bis zu 7 % der PatientInnen zu unerwünschten Ereignissen verschiedener Schweregrade kommen kann. Das periprozedurale Risiko sowie das möglicherweise erhöhte Risiko des ischämischen Schlaganfalls in der Interventionsgruppe muss den Risiken im Zusammenhang mit der oralen Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten (kein Eingriff und somit kein periprozedurales Risiko, jedoch erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle und andere Blutungen) gegenübergestellt werden. Im Zeitverlauf der PROTECT-AF Studie zeigt sich, dass sich die Rate des zusammengesetzten Sicherheitsendpunkts (Auftreten von exzessiven Blutungen und operations-assoziierten Komplikationen) zugunsten der Interventionsgruppe verändert (RR von 1,7 nach 18 Monaten Follow-up, RR von 1,5 nach 2,3 Jahren Follow-up und RR von 1,2 nach 3,8 Jahren Follow-up). In dieser Studie scheint sich demnach das erhöhte perioperative Risiko der Interventionsgruppe im Zeitverlauf durch das erhöhte Blutungsrisiko der Kontrollgruppe langsam „auszugleichen“. Es fehlen jedoch weitere Studien mit Langzeitdaten, um das Sicherheitsrisiko abschließend beurteilen zu können. Weiters bleibt die Frage offen, wie diese Abwägung unterschiedlicher Risiken im Vergleich zu neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) ausfallen würde (beispielsweise bei PatientInnen mit Kontraindikationen für eine OAK Therapie mit Vitamin K Antagonisten, s. u.), da zu dieser Fragestellung bisher keine Studien vorliegen.

PatientInnen mit Kontraindikationen für OAK

**PROTECT-AF
und PREVAIL:
alle PatientInnen für
OAK geeignet**

**Ergebnisse können nicht
auf PatientInnen mit
Kontraindikation für
OAK übertragen werden**

**7 Beobachtungsstudien
inkludierten
PatientInnen mit
Kontraindikationen
für OAK,**

**aufgrund fehlender
Kontrollgruppen
keine Aussage zur
Wirksamkeit**

Sowohl in der PROTECT-AF Studie als auch in der PREVAIL Studie kamen alle PatientInnen für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten infrage (Voraussetzung für eine Randomisierung zu Implantat oder OAK Therapie). Von den insgesamt 408 PatientInnen der PROTECT-AF Studie, welchen ein perkutaner Vorhofohr-Verschluss implantiert wurde, nahmen 86 % bzw. 14 % Vitamin-K Antagonisten für 45 Tage bzw. länger als 45 Tage ein [20]. In der PREVAIL-Studie beendeten 90 % der PatientInnen mit erfolgreicher Watchman-Implantation nach 45 Tagen die OAK [32]. Die Ergebnisse der identifizierten RCTs können daher nicht automatisch auch auf PatientInnen übertragen werden, für welche eine OAK aufgrund unterschiedlicher Ursachen (Nebenwirkungen, mangelnde Compliance, Ablehnung der Therapie) kontraindiziert ist. Aufgrund dessen kann zur Wirksamkeit 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. 7 der identifizierten unkontrollierten Beobachtungsstudien inkludierten ausschließlich PatientInnen, welche für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten aufgrund von relativen oder absoluten Kontraindikationen, Ablehnung oder mangelnder Compliance nicht in Frage kamen. Sie erhielten Clopidogrel für 1-6 Monate [11, 29-31, 34, 35] und Aspirin für 1-6 Monate [29-31] oder lebenslang [11, 34, 35] (bzw. lebens-

lang bei koronarer Herzkrankheit [30]). Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen kann jedoch bezüglich der Wirksamkeit der Intervention bei dieser PatientInnengruppe keine Aussage getroffen werden.

Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie enthalten in ihrem Update im Jahr 2012 erstmals eine Empfehlung bezüglich der Implantation eines Vorhofohr-Verschlussystems. Der perkutane Vorhofohrverschluss wird mit einem Evidenzlevel von „B“⁶⁸ als Klasse-IIb-Empfehlung⁶⁹ berücksichtigt und könne demnach für PatientInnen mit hohem Schlaganfallrisiko und Kontraindikationen für eine dauerhafte OAK in Betracht gezogen werden⁷⁰. Die Leitlinie weist jedoch darauf hin, dass zu dieser PatientInnengruppe bisher keine Daten aus kontrollierten Studien vorliegen [16].

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.

Ein solches Studiendesign weist jedoch keine der derzeit laufenden registrierten Studien auf (siehe Kapitel 3), sodass auch in den nächsten Jahren die Frage der Wirksamkeit in dieser Subpopulation voraussichtlich nicht zu beantworten sein wird.

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

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

⁶⁸ Level of evidence B: „Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies“

⁶⁹ Class of recommendation IIb: „Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion“

⁷⁰ „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 nicht empfohlen</i> .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um zu belegen, dass die untersuchte Intervention „perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern“ gleich wirksam und gleich sicher ist wie die Vergleichsintervention „orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern“. Neue Studienergebnisse mit längeren Beobachtungszeiträumen werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben. Wir empfehlen weiterhin die Re-Evaluierung nach Beendigung und Vorliegen der Daten der PREVAIL-Studie, welche laut Studienregistrierung⁷¹ im August 2017 fertig gestellt wird.

Unter www.clinicaltrials.gov⁷² sind derzeit 16 Studien zum perkutanen Vorhofohr-Verschluss bei Vorhofflimmern registriert.

RCTs:

- ✧ **NCT01628068**: Spanien; RCT, multizentrisch; Amplatzer vs. OAK in PatientInnen mit Vorhofflimmern, Anamnese einer gastrointestinalen Blutung und hohem Embolie-Risiko; 120 PatientInnen; Fertigstellung Juli 2014; Status: unbekannt
- ✧ **NCT02039167**: Deutschland; RCT, safety study; Watchman vs. OAK mit Vitamin-K Antagonisten in PatientInnen mit Vorhofflimmern und chronischer Nierenkrankheit; 300 PatientInnen; Fertigstellung Juni 2017; Status: PatientInnen-Rekrutierung

Prospektive Beobachtungs-/Interventionsstudien ohne Kontrollgruppe, Register:

- ✧ **NCT02252861**: Frankreich; Register, prospektiv, 5 Jahre Follow-up; 800 PatientInnen; Fertigstellung September 2020; Status: PatientInnen-Rekrutierung
- ✧ **NCT02028130**: UK; Interventionsstudie, ohne Kontrollgruppe; LAA electrical isolation + Watchman; 20 PatientInnen; Fertigstellung Oktober 2014; Status: PatientInnen-Rekrutierung
- ✧ **NCT02239887**: CH, UK, IT, DK, SLO, AUS, New Zealand, CZ, FR, BE, DE; Beobachtungsstudie, prospektiv; Coherex Wave Crest-System; 155 PatientInnen; Sponsor: Coherex Medical; Fertigstellung November 2014; Status: beendet

derzeit nicht empfohlen

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

⁷¹ Siehe <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01182441>, Zugriff am 27.02.2015

⁷² Zugriff am 20.01.2015

- ✧ **NCT02105584:** DE; Interventionsstudie, ohne Kontrollgruppe; Occlutech® LAA occluder; 105 PatientInnen; Sponsor: Occlutech International AB; Fertigstellung April 2016; Status: PatientInnen-Rekrutierung
- ✧ **NCT01786486:** CZ, DE, IE, ES, UK; Register, prospektiv; Amplatzer Cardiac Plug; 204 PatientInnen; Sponsor: AGA Medical Corporation; Fertigstellung Dezember 2013; Status: beendet
- ✧ **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; Status: PatientInnen-Rekrutierung
- ✧ **(NCT01962051:** Beobachtungsstudie, ohne Kontrollgruppe, prospektiv, Amplatzer; Sponsor: St. Jude Medical; Status: „withdrawn prior to enrollment“)
- ✧ **NCT01972295:** Australien, Hong Kong, Indonesien, Korea, Malaysia, Thailand; Watchman-System; Register, prospektiv, 300 PatientInnen; Sponsor: Boston Scientific; Fertigstellung Oktober 2017; Status: PatientInnen-Rekrutierung
- ✧ **NCT01760291:** USA; Interventionsstudie, ohne Kontrollgruppe; Watchman; 1.500 PatientInnen; Sponsor: Boston Scientific; Fertigstellung Februar 2019; Status: laufend (Continued Access to PREVAIL, CAP2)
- ✧ **NCT02029014:** China; Interventionsstudie, ohne Kontrollgruppe; LAmbre-System (Firma Lifetech Scientific (Shenzhen) Co., Ltd.) bei PatientInnen mit Vorhofflimmern und Kontraindikationen für OAK; 154 PatientInnen; Fertigstellung Juli 2016; Status: PatientInnen-Rekrutierung
- ✧ **NCT02230748:** DE; Register, prospektiv; 600 PatientInnen; Fertigstellung Juli 2016; Status: PatientInnen-Rekrutierung
- ✧ **NCT01196897:** Deutschland, Tschechische Republik; Fallserie, keine Kontrollgruppe; Evaluation des Watchman (next generation)-Systems; 50 PatientInnen; Sponsor: Boston Scientific; Fertigstellung September 2013; Status: unbekannt
- ✧ **NCT01695824:** Russland; RCT; Watchman + Radiofrequenzablation vs. Warfarin + Radiofrequenzablation; 120 PatientInnen; Fertigstellung Dezember 2014; Status: PatientInnen-Rekrutierung

Retrospektive Studien:

- ✧ **NCT01695564:** US; Beobachtungsstudie, retrospektiv; Watchman und LARIAT; 150 PatientInnen; Fertigstellung Mai 2018; Status: PatientInnen-Rekrutierung

Unter <http://www.who.int/ictrp/en>⁷³ ist eine zusätzliche Studie zum perkutanen Vorhofohr-Verschluss bei Vorhofflimmern registriert:

- ✧ **ChiCTR-ONC-13003015:** China; Beobachtungsstudie, ohne Kontrollgruppe; Watchman und Amplatzer; 80 PatientInnen

⁷³ Zugriff am 20.01.2015

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] Reinsperger I, Nachtebel A. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern – 1. Update 2014. Decision Support Document Nr. 44/Update 2014. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, 2014.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Weber R, Diener HC, Weimar C, Weber R, Diener H-C, Weimar C. Prevention of cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2010;8(10):1405-15.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [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] 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 Primar- und Sekundärprävention des kardioembolischen Schlaganfalls bei Vorhofflimmern.
- [13] 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; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006186.pub2/abstract>.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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].

- [18] Goette A. Techniques for occlusion of the left atrial appendage – Chances and risks. *Nervenarzt*. 2011;1-6.
- [19] Khattab AA, Meier B. Transcatheter devices for left atrial appendage occlusion. *Cardiovascular Medicine*. 2010;13(4):130-4.
- [20] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2009;374(9689):534-42.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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 Cardiovasc Interv*. 2009;2(7):594-600.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;98(6):528-36.
- [31] 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.
- [32] Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12.

- [33] Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(19):1988-98.
- [34] Matsuo Y, Sandri M, Mangner N, Majunke N, Dahnert I, Schuler G, et al. Interventional closure of the left atrial appendage for stroke prevention: Experience of a high-volume center. *Circ J*. 2014;78(3):619-24.
- [35] Kefer J, Vermeersch P, Budts W, Depotter T, Aminian A, Benit E, et al. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. *Acta Cardiol*. 2013;68(6):551-8.
- [36] Berti S, Paradossi U, Meucci F, Trianni G, Tzikas A, Rezzaghi M, et al. Periprocedural intracardiac echocardiography for left atrial appendage closure: A dual-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(9):1036-44.
- [37] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. 2009.
- [38] 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.
- [39] 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>.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] U.S. Food and Drug Administration. FDA Executive Summary: Boston Scientific WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Therapy. Prepared for the October 8, 2014 meeting of the Circulatory System Devices Panel. 2014 [13.02.2015]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM417199.pdf>.
- [44] Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2015(10-online publish-ahead-of-print January 2015).

Anhang

Literatursuche

Appendix 1: Electronic search strategy for Embase

No	Query Results	Results	Date
#1.	'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'comparative study'/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 'multicenter study'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de AND ('heart atrium fibrillation'/exp OR 'heart atrium flutter' OR 'non-valvular atrial fibrillation' OR 'heart atrium appendage'/exp) AND (percutaneous NEAR/5 ('left atrial appendage' OR '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 amplatzer:df OR watchman:dn OR plaato:dn OR coherex:df OR coherex:dn) AND [12-12-2013]/sd AND 'human'/de	152	1 Dec 2014

Appendix 2: Electronic search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2014>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <November 26, 2014>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	exp Atrial Fibrillation/(36701)
2	exp Atrial Flutter/(5166)
3	non-valvular atrial fibrillation.mp. (558)
4	exp Atrial Appendage/(137)
5	Left Atrial Appendage.mp. (2262)
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5 (40922)
7	(percutaneous adj4 left atrial appendage).mp. (178)
8	(percutaneous adj4 atrial appendage).mp. (139)
9	left atrial appendage occlusion.mp. (123)
10	left atrial appendage obliteration.mp. (10)
11	left atrial appendage exclusion.mp. (45)
12	(transcatheter adj3 Atrial Appendage).mp. (44)
13	LAA.mp. (1352)
14	AMPLATZER.mp. (1976)
15	Cardiac Plug.mp. (63)
16	WATCHMAN.mp. (99)
17	PLAATO.mp. (45)
18	Coherex.mp. (7)
19	WaveCrest.mp. (2)
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 (3500)
21	6 and 20 (951)
22	Results (PMIDs) of original search conducted on 01.02.201 (484)
23	21 not 22 (467)
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. (1232538)
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. (214668)
26	24 or 25 (1373210)
27	23 and 26 (89)
28	remove duplicates from 27 (86)
29	Results (PMIDs) of update search conducted on 11.12.2013 (70)
30	28 not 29 (27)

28.11.2014

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 12/12/2013 TO 01/12/2014
23	#21 AND #22
1 Hit	

01.12.2014

Appendix 4: Electronic search strategy for The Cochrane Library

Search Name: LAA Occlusion_MEL-Update 2014	
Last Saved: 01/12/2014 15:37:58.256	
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 Publication Year from 2013 to 2014 (Word variations have been searched)
16 Hits	