

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

0530.2015122177

Datum 6 oktober 2015
Betreft Rapport Occlusie van het linker hartoor bij atriumfibrilleren

Geachte mevrouw Schippers,

Graag bieden wij u ons standpunt aan over 'Occlusie van het linker hartoor bij atriumfibrilleren'.

Zorginstituut Nederland concludeert dat deze behandeling niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.
Deze behandeling behoort daarmee voor de bovengenoemde indicatie niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. I.B. de Groot
T +31 (0)20 797 86 37

Onze referentie
2015122177

Bijlage

Rapport Occlusie van
het linker hartoor bij
atriumfibrilleren

Oclusie van het linker hartoor bij atriumfibrilleren

Datum 6 oktober 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2015068195
Contactpersoon	Mw. dr. I.B. de Groot
Sector	Zorg, programma Pakket

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale Vraag—7

2 Wanneer valt een behandeling onder basisverzekering?—9

- 2.1 De criteria volgens de Zorgverzekeringswet—9
- 2.2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9
 - 2.2.1 Geneeskundige zorg—9
 - 2.2.2 Stand van de wetenschap en praktijk—9
 - 2.2.3 Beoordelingsproces—10

3 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk—11

- 3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—11
 - 3.1.1 Prevalentie/incidentie—11
 - 3.1.2 Atriumfibrilleren geassocieerd met verhoogde kans op thromboembolische complicaties—11
 - 3.1.3 Risico op een CVA: de CHADS₂ en CHA₂DS₂-VASc score—11
- 3.2 Behandelingsmogelijkheden atriumfibrilleren—12
 - 3.2.1 Behandeling met medicatie—12
 - 3.2.1.1 Vitamine K antagonisten—12
 - 3.2.1.2 Nieuwe anticoagulatia—12
 - 3.2.1.3 Risico op een bloeding: HAS-BLED score—13
 - 3.2.1.4 De te beoordelen interventie: Percutane linker hartoor occlusie—13
 - 3.2.1.5 Huidige devices—13
 - 3.3 Beoordelingsstappen—14
 - 3.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie—14
 - 3.4.1 Vraagstelling—14
 - 3.4.2 Patiëntenpopulatie—14
 - 3.4.3 Interventie—15
 - 3.4.4 Controlebehandeling—15
 - 3.4.5 Uitkomstmaten—15
 - 3.4.6 Relevante follow-up duur (time)—15
 - 3.4.7 Passend onderzoeksprofiel—15
 - 3.4.8 Zoekstrategie en selectie literatuur—15
 - 3.4.8.1 Zoektermen—15
 - 3.4.8.2 Informatiebronnen—16
 - 3.4.8.3 Selectiecriteria—16
 - 3.4.9 Resultaten literatuursearch—16
 - 3.4.10 Kwaliteit van de PROTECT-AF trial en PREVAIL trial—17
 - 3.4.11 Kenmerken PROTECT-AF trial en PREVAIL trial—18
 - 3.4.12 Beoordeling kwaliteit en kenmerken niet-vergelijkende studies bij contra-indicatie voor OAC, bijlage 4.—18
 - 3.4.13 Resultaten search standpunten andere organisaties en richtlijnen—18
 - 3.4.14 Lopende klinische studies—19
 - 3.5 *Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs*—20
 - 3.5.1 Toepassing GRADE-methode PLAAO bij AF-patiënten zonder contra-indicatie voor OAC.—20

- 3.5.2 Toepassing GRADE-methode PLAAO bij AF-patiënten met een contra-indicatie voor OAC—24
- 3.5.3 Toepassing GRADE-methode bij PLAAO bij AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen en een doorgemaakte bloeding.—27
- 3.6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk—27
- 3.6.1 Bespreking—27
- 3.6.1.1 AF-patiënten zonder contra-indicatie voor OAC—27
- 3.6.1.2 AF-patiënten met een contra-indicatie voor OAC—29
- 3.6.1.3 AF-patiënten met een contra-indicatie voor OAC en een doorgemaakte bloeding.—30
- 3.6.2 Conclusie betreffende 'de stand van de wetenschap en praktijk'—30

4 Beoordelingsproces en standpunt—31

- 4.1 Raadpleging en consultatie partijen—31
- 4.1.1 Eerste bijeenkomst met partijen—31
- 4.1.2 Tweede bijeenkomst met partijen—31
- 4.1.3 Consultatie versie 2 conceptstandpunt—31
- 4.2 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—35
- 4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—36

5 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket—37

- 5.1 Bevoegdheid minister—37
- 5.2 Komt de beoordeelde behandeling hiervoor in aanmerking?—37

6 Consequenties voor de praktijk—39

- 6.1 Ingangdatum standpunt—39
- 6.2 Zorgactiviteiten—39
- 6.3 Aanspraakcode—39
- 6.4 Kostenconsequentieraming—39

Bijlage 1 Overzicht geselecteerde studies—41

Bijlage 2 Overzicht van standpunten en richtlijnen—53

Bijlage 3 Beoordeling kwaliteit PROTECT-AF en PREVAIL trial—55

Bijlage 4 Risk of Bias PROTECT-AF en PREVAIL trial—57

Bijlage 5 Overzicht kenmerken PROTECT-AF en PREVAIL trial bij patiënten zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen.—59

Bijlage 6 Overzicht niet vergelijkende studies bij patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen of bij wie behandeling met N(OAC) niet effectief was.—61

Bijlage 7 Risk of bias niet-vergelijkende studies bij contra-indicatie voor OAC—65

Bijlage 8 Forestplots en GRADE tabel van de middellange termijnresultaten (2.2-2.3 jaar follow-up) van de PROTECT-AF en PREVAIL trial—66

Bijlage 9 Verslag LAAO bijeenkomst 25 maart 2015—68

Literatuurlijst—71

Samenvatting

Naar aanleiding van een tarifieringverzoek heeft DBC Onderhoud in april 2013 het CVZ verzocht te adviseren over de effectiviteit van de percutane occlusie van het linker hartoor (PLAAO) bij patiënten met atriumfibrilleren. Het CVZ concludeerde dat er onvoldoende bewijs was dat occlusie van het linker hartoor bij patiënten met atriumfibrilleren effectief is. In 2013 en 2014 is het Zorginstituut Nederland opnieuw benaderd door Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de cardiologen daar er relevante nieuwe onderzoeksgegevens beschikbaar zouden komen. Het Zorginstituut heeft besloten opnieuw de literatuur te beoordelen.

Het Zorginstituut concludeert dat occlusie van het linker hartoor niet beschouwd kan worden als een voldoende bewezen effectieve behandeling bij patiënten met atriumfibrilleren mét of zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen. Deze behandeling voldoet bij de genoemde indicatie daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg daarvan is dat occlusie van het linker hartoor bij atriumfibrilleren niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw.

Andere geraadpleegde partijen (Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT), Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en de Hart- en Vaatgroep) onderschrijven dit standpunt. De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) is van mening dat linker hartoor sluiting voor 'rug tegen de muur patiënten' een gewenste en relevante toevoeging is aan de bestaande zorg. Het wetenschappelijk bewijs voor deze groep patiënten zou niet verder gebracht kunnen worden door het ontbreken van een alternatief en de geringe aantallen patiënten. Voor dergelijke patiënten zou linker hartoor sluiting als experimentele behandeling in academische ziekenhuizen kunnen worden verricht, gefinancierd vanuit de academische component.

Atriumfibrilleren is de meest voorkomende hartritmestoornis. Door lokaal te trage bloedstroom, in het bijzonder in het hartoor van het linker atrium, kunnen daar trombi ontstaan met een CVA (beroerte) als mogelijk gevolg. Daarom wordt bij patiënten met atriumfibrilleren en een verhoogd risico op beroerte levenslang antistollingsmiddelen voorgeschreven; vitamine K antagonisten (VKA) of nieuwe orale anticoagulantia (NOAC). Het merendeel van de trombi ontwikkelen in het linker hartoor, waardoor occlusie een strategie kan zijn om de belangrijkste bron voor een beroerte weg te nemen. Bij PLAAO wordt een device geplaatst in de opening van het hartoor, waarna het gebruik van antistollingsmiddelen niet meer nodig is; wel dient levenslang aspirine te worden geslikt.

Hoewel aanvankelijk de linker hartoor sluiting bij patiënten met atriumfibrilleren als alternatief voor levenslang antistolling met VKA werd gezien, is in de loop der jaren het indicatiegebied versmald naar patiënten met een contra-indicatie voor antistolling. Het huidige bewijs berust echter vooral op de resultaten van twee gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten zonder contra-indicatie voor antistolling, waarbij PLAAO wordt vergeleken met VKA. Het primaire doel van PLAAO is het voorkomen van ischemische beroerte. De studies laten gunstige resultaten zien op hemorragische beroerte en onverklaard/ cardiovasculair overlijden, maar niet overtuigend op ischemische beroerte. De reductie van het aantal hemorragische beroerte in de PLAAO groep kan worden toegeschreven aan het feit dat de controlegroep antistolling kreeg, waardoor een hogere kans op hemorragische beroerte bestaat. Bij patiënten met een contra-indicatie voor antistolling geldt dit niet; zij krijgen immers geen antistolling als alternatief. De resultaten van de twee

trials bij patiënten zonder contra-indicatie voor antistolling zijn dan ook niet zonder meer toepasbaar op de patiënten met een contra-indicatie. Vergelijkend onderzoek verricht met de nieuwere antistollingsmiddelen (NOAC's), die een aantal potentiële voordelen hebben ten opzichte van VKA's, ontbreekt momenteel.

Het sluiten van het linkerhartoor is een preventieve ingreep, met als doel: het voorkomen van thromboemboliën door atriumfibrilleren en dan vooral (ischemische) beroerte. Aangezien uit het beschikbare bewijs vooralsnog niet overtuigend naar voren komt dat PLAAO hier een gunstig effect op heeft, staat het adagium 'primum non nocere' dan voorop. Occlusie van het linker hartoor kent in ongeveer 4% van de gevallen (ernstige) procedure gerelateerde complicaties en soms blijft er een significante restflow langs het device bestaan, waardoor alsnog antistollingsmedicatie moet worden gebruikt. Verder moeten patiënten na een linker hartoor sluiting levenslang aspirine slikken. De risico's hiervan bij patiënten met een contra-indicatie voor antistolling zijn niet bekend. De conclusie is dan ook dat bij patiënten met een contra-indicatie voor antistolling het sluiten van het linker hartoor een aantal relevante risico's met zich meebrengt, bij onduidelijkheid over de effectiviteit.

Een voorwaardelijk toelatingstraject is door de beroepsgroep afgewezen daar het om onvoldoende patiënten zou gaan om effectiviteit aan te kunnen tonen.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Naar aanleiding van een tarifieringsverzoek heeft DBC Onderhoud in april 2013 het CVZ verzocht te adviseren over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de occlusie van het linker hartoor bij patiënten met atriumfibrilleren. Het CVZ concludeerde dat er onvoldoende bewijs was dat occlusie van het linker hartoor bij patiënten met atriumfibrilleren effectief is. In afwachting van de interne besluitvormingsprocedure bij DBC Onderhoud is publicatie van het CVZ-advies aangehouden. Er is indertijd een aanvraag voor voorwaardelijke toelating gediend, maar deze is niet gehonoreerd, o.a. om budgettaire redenen. In december 2013 is het Zorginstituut Nederland opnieuw benaderd door Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de cardiologen met de vraag opnieuw de literatuur te beoordelen. Op korte termijn zouden relevante nieuwe onderzoeksgegevens beschikbaar komen. Het Zorginstituut heeft besloten opnieuw de literatuur te beoordelen.

Dit rapport beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk ten aanzien van de percutane occlusie van het linker hartoor (PLAAO) bij atriumfibrilleren (AF).

1.2 Centrale Vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of percutane occlusie van het linker hartoor (PLAAO) bij patiënten met atriumfibrilleren (AF) voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij deze indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.

2 Wanneer valt een behandeling onder basisverzekering?

2.1 De criteria volgens de Zorgverzekeringswet

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) – is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, indien deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving.

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de genoemde regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Geneeskundige zorg wordt, voor zover in dit verband relevant, omschreven als: zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden (zie artikel 2.4, eerste lid Bzv). Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet het criterium de stand van de wetenschap en praktijk (artikel 2.1, tweede lid Bzv).

2.2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

2.2.1 *Geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden?'. Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg hij daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent hij die tot het deskundigheidsgebied van de beroepsgroep. Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk de stand van de wetenschap en praktijk.

Toetsing aan het plegen te bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Bzv benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij deze beoordeling is dat het geval.

2.2.2 *Stand van de wetenschap en praktijk*

Het draait daarom in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wij gaan dan na of de interventie als effectief kan worden beschouwd. Onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen is beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde

versie 2015).¹

De hoofdlijnen van ons beoordelingskader laten zich als volgt samenvatten. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Vaste werkwijze is dat wij voor het beantwoorden van de vraag of de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' de principes van evidence-based medicine (EBM) volgen. Voor het beoordelen van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs sluiten wij aan bij recente internationale ontwikkelingen en zijn wij ertoe overgegaan om de zogenoemde GRADE-methode te gebruiken. Naast wetenschappelijke inzichten nemen wij ook de in de praktijk gevormde expertise en ervaringen van zorgverleners en zorggebruikers bij de beoordeling in ogenschouw. Dit komt in onze werkwijze op verschillende manieren tot uiting. Zo maken wij bijvoorbeeld gebruik van bestaande (internationale) EBM-richtlijnen en sluiten daar, indien mogelijk, bij aan. Verder is het zo dat wij voor het bepalen van de zogenoemde PICO te rade gaan bij de wetenschappelijke verenigingen van professionals en patiëntenorganisaties. Vanuit hun praktische kennis en ervaring kunnen zij ons relevante informatie aanreiken over bijvoorbeeld de te kiezen uitkomstmaten. Ook bij het bepalen van het eindoordeel kunnen – afhankelijk van de kwaliteit van het gevonden bewijs en onder bepaalde voorwaarden - de in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen van professionals en patiënten bijdragen aan een positief standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2.2.3 *Beoordelingsproces*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. Zo worden in beginsel professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars door middel van raadpleging en consultatie van meet af aan bij een beoordeling betrokken.

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

¹ Dit rapport is beschikbaar via de website van het Zorginstituut www.zorginstituut.nl

3 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

Atriumfibrilleren (AF) is een hartritmestoornis waarbij het ritme volledig onregelmatig en meestal versneld is.ⁱ Door stase van het bloed, in het bijzonder in het hartoor van het linker atrium, kunnen daar thrombi ontstaan, met embolieën als mogelijk gevolg.ⁱ Risicofactoren voor het ontwikkelen van AF zijn: hartklepafwijkingen, hartfalen, hypertensie, ischemische hartziekten en diabetes mellitus.^{ii,iii}

3.1.1 Prevalentie/incidentie

De prevalentie van AF is afhankelijk van de leeftijd en komt vrijwel niet voor bij Nederlanders jonger dan 50 jaar^{iv}. In een studie van Heeringa uit 2006 bedroeg de gemiddelde prevalentie onder Nederlanders van 55 jaar en ouder 5,5% (260.000 patiënten); 0,7% bij Nederlanders van 55-59 jaar en tot 17,8% in de leeftijdsklasse van 85 jaar en ouder.^v

3.1.2 Atriumfibrilleren geassocieerd met verhoogde kans op thromboembolische complicaties

Het risico op een ischemisch cerebro-vasculair accident (CVA) is bij AF-patiënten verhoogd met een factor vijf.^{vi} Zonder antithrombotische behandeling is het risico op een CVA ongeveer 1% per jaar bij patiënten jonger dan 60 jaar zonder andere risicofactoren dan AF, tot meer dan 12% bij patiënten ouder dan 75 jaar met meerdere risicofactoren.ⁱ Geschat wordt dat AF verantwoordelijk is voor ongeveer 15% van alle herseninfarcten.^{iv}

3.1.3 Risico op een CVA: de CHADS₂² en CHA₂DS₂-VASc score³

Om het risico op een CVA te bepalen is de CHADS₂-score ontwikkeld. Deze scorelijst kent één punt toe voor de aanwezigheid van een 5-tal factoren: hartfalen, hypertensie, leeftijd > 75 jaar en diabetes mellitus en twee punten voor een CVA of TIA in de voorgeschiedenis. De maximale CHADS₂-score is zes. Bij een totaalscore van nul is sprake van een laag risico (1,9% per jaar zonder antithrombotische behandeling). Bij een totaalscore van één tot twee is er sprake van een matig risico (van 2,8 tot 4,0%) en bij een totaalscore van drie tot zes een hoog risico (5,9 tot 18,2%). De CHADS₂-score wordt echter niet meer gebruikt in Nederland en is door de European Society of Cardiology (ESC) vervangen door de CHA₂DS₂-VASc score. Dit is een modificatie van de CHADS₂-score waarbij extra punten worden toegekend aan risicofactoren voor een CVA en een iets andere wegingsfactor plaatsvindt. In deze score zijn twee punten toegekend aan een CVA in de voorgeschiedenis, of leeftijd ≥ 75 jaar; en één punt voor een leeftijd 65-74 jaar, voorgeschiedenis met hypertensie, diabetes, recent hartfalen, vasculaire ziekte (myocard infarct, complexe aorta plaque en perifeer arterieel vaatlijden) en vrouwelijk geslacht. De maximale CHA₂DS₂-VASc score is negen.

² CHADS₂ score staat voor: C = Congestive Heartfailure: hartfalen, H = Hypertensie, A= Age: leeftijd > 75 jaar, D = Diabetes Mellitus, S₂ = Stroke: TIA, CVA of systemisch embolisme in voorgeschiedenis.

³ CHA₂DS₂-VASc score staat voor: C = Congestive Heartfailure: hartfalen, H = Hypertensie, A₂= Age: leeftijd > 75 jaar, D = Diabetes Mellitus, S₂ = Stroke: TIA, CVA of systemisch embolisme in voorgeschiedenis, V = Vasculaire aandoening in voorgeschiedenis (perifeer vaatlijden, myocardinfarct, aorta plaque).

Figuur 1. CHADS₂-score omgezet naar CHA₂DS₂-VASc score met per score het percentage beroerte per jaar.

CHADS ₂ score	Patients (n = 1733)	Adjusted stroke rate % / year	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate % / year
0	120	1.9	0	1	0
1	463	2.8	1	422	1.3
2	523	4.0	2	1230	2.2
3	337	5.9	3	1730	3.2
4	220	8.5	4	1718	4.0
5	65	12.5	5	1159	6.7
6	5	18.2	6	679	9.8
			7	294	9.6
			8	82	6.7
			9	14	15.2

From ESC AF Guidelines: <http://www.esc-af.org/guidelines>; de af-esp-af-guidelines; Guidelines@du.com; tfg.vubruene@f7.gal

3.2 Behandelingsmogelijkheden atriumfibrilleren

3.2.1 *Behandeling met medicatie*

De European Society of Cardiology (ESC) richtlijn beveelt aan om bij 'echte laag risico' AF patiënten (CHADS₂ of CHA₂DS₂-VASc score van 0) geen antistollingsmiddelen voor te schrijven. De position statement van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) beveelt bij een score 0-1 aan om niets te doen of acetylsalicylzuur voor te schrijven. Bij een score van 1 kan ook al overgegaan worden tot het geven van Vitamine K antagonisten, die een sterker antistollingseffect hebben en bij een score van 2 is deze vorm van antistolling absoluut geïndiceerd. Ook kan in plaats van Vit K antagonist voor een van de nieuwe orale anticoagulantia (NOACs) worden gekozen.^{vii}

3.2.1.1 Vitamine K antagonisten

In Nederland heeft men de beschikking over twee vitamine K-antagonisten (VKA), namelijk het kortwerkende acenocoumarol en het langwerkende fenprocoumon. Wereldwijd wordt warfarine het meest gebruikt, maar dit middel is niet voor de Nederlandse markt geregistreerd. Bij alle drie de geneesmiddelen wordt, na enkele dagen oplaaddosis, de vervolgdosering bepaald op geleide van de international normalized ratio (INR)ⁱ. De NHG standaard en CBO richtlijn adviseren een INR tussen 2,0 en 3,0. Indien de INR waarde onder het streefgebied komt dan neemt de kans op thrombo-embolieën toe; komt de waarde boven het streefgebied dan neemt de kans op bloedingen toe. Bij de behandeling met een Vitamine K antagonist is het dus van belang om binnen deze INR waarden te blijven.^{i,iv} Nadeel van Vitamine K antagonisten is de compliance die bij een groot aantal patiënten niet optimaal blijkt te zijn (EuroHeart Survey) en de verhoogde kans op bloedingen.

3.2.1.2 Nieuwe anticoagulantia

Gezien de bezwaren van het gebruik van Vit K antagonisten, zijn er recent nieuwe orale anticoagulantia (NOACs) in het geneesmiddelenvergoedingssysteem opgenomen. Dabigatran, rivaroxaban en apixaban kunnen toegepast worden ter preventie van thrombo-embolische complicaties bij volwassen non-valvulair AF-patiënten met één of meer risicofactoren. De grote voordelen van NOACs zijn dat ze in een vaste dosering worden voorgeschreven en er geen INR-controles door de

thrombosedienst nodig zijn. Het belangrijkste nadeel van NOACs is dat de effecten en risico's op lange termijn niet bekend zijn.

3.2.1.3 Risico op een bloeding: HAS-BLED score⁴

De ESC richtlijn beveelt aan om het risico op een bloeding te bepalen aan de hand van de HAS-BLED score bij elke AF patiënt bij wie antistollingsmedicatie wordt voorgeschreven. De HAS-BLED score is een risicoscore op een schaal van 0 tot 9. De HAS-BLED wordt berekend door één punt per hypertensie, abnormale nier/lever functie, beroerte, bloeding in voorgeschiedenis of predispositie hiervoor, labiele INR, leeftijd > 65 jaar, drugs en/of alcohol. Met de HAS-BLED kan het 1-jaars risico op een bloeding worden geschat, waarbij een score van ≥ 3 een hoog risico betekent. De HAS-BLED wordt niet gebruikt om patiënten van antistollingsmedicatie uit te sluiten, maar helpt artsen om een weloverwogen beoordeling van risico op bloedingen te maken en helpt hen te denken aan corrigeerbare risicofactoren voor bloedingen (zoals ongecontroleerde bloeddruk, labiele INRs).^{vii}

3.2.1.4 De te beoordelen interventie: Percutane linker hartoor occlusie

Er zijn ook niet-farmacologische methoden voor de preventie van beroerte ontwikkeld. Studies hebben aangetoond dat het merendeel van de thrombi zich ontwikkelen in het linker hartoor.^{viii,ix} Daarom kan het afsluiten van het linker hartoor een strategie zijn om de belangrijkste bron van cerebrovasculaire aandoeningen weg te nemen. De bestaande richtlijnen die in paragraaf 3.1 worden beschreven, geven geen duidelijke indicatie bij welke patiënt percutane linker hartoor occlusie (PLAAO) wordt geadviseerd. Overigens wordt gelijktijdige chirurgische sluiting van het linker hartoor bij cardiothoracale ingrepen bij patiënten met AF is al veel langer toegepast, maar ook hier ontbreekt het bewijs voor de effectiviteit; het voorkomen van CVA's.

PLAAO gebeurt onder algehele of plaatselijke verdoving en wordt via de lies uitgevoerd met behulp van de zogeheten percutane operatietechniek. Via de lies wordt een holle catheter in de rechterboezem gebracht. Na een punctie door het tussenschot van het hart wordt de catheter in de linkerboezem gebracht. Daar wordt de hartoorstop (device) geplaatst in de opening van het hartoor. Dit gebeurt onder transoesophageale echocardiografie of fluoroscopische geleiding en beeldvorming wordt gebruikt om de optimale positie te bevestigen voordat het device wordt geplaatst.

Na plaatsing van het device is er sprake van een kortdurende periode waarbij er stolselvorming kan plaatsvinden op het device. Daarom blijft het gebruik van antistollingsmiddelen een korte periode (ongeveer zes weken) nodig. Een groot voordeel is dus dat levenslang gebruik van antistollings-middelen niet meer nodig is. Er is echter wel levenslange behandeling met aspirine nodig na plaatsing van LAA devices.

3.2.1.5 Huidige devices

Voor PLAAO zijn verschillende chirurgische devices beschikbaar. Het eerste device was de PLAATO. De ontwikkeling van dit device is echter in 2006 door de fabrikant stopgezet vanwege economische redenen en complicaties met het sluitingssysteem. Het WATCHMAN device, de AMPLATZER Cardiac Plug en Coherex WaveCrest zijn momenteel beschikbaar.

⁴ HAS-BLED is afkorting voor: H = Hypertensie, A = Abnormale nier- en leverfunctie, S = Stroke: beroerte in voorgeschiedenis, B = Bloeding: eerdere bloeding in voorgeschiedenis en/of predispositie tot bloeden, L = Labiele INR, E = Elderly: leeftijd > 65 jaar, D = Drugs: medicatie of alcohol

3.3 Beoordelingsstappen

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die het werken volgens de principes van EBM kent, te weten:

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 3.4);
- Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 3.5);
- Vaststellen eindbeoordeling (zie onderdeel 3.6).

3.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICOT.
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend bewijsprofiel'.

3.4.1 Vraagstelling

Is percutane occlusie van het linker hartoor effectief en veilig in het voorkomen van thromboembolische complicaties ten opzichte van de gebruikelijke behandeling (vit K, (N)OAC of niets doen) bij atriumfibrilleren?

3.4.2 Patiëntenpopulatie

AF-patiënten met een (contra-)indicatie voor antistollingsmiddelen kunnen in drie groepen worden ingedeeld:

1. *AF-patiënten zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen*

2. *AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen of bij wie de behandeling met (N)OAC niet effectief was.*

3. *AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen en een doorgemaakte bloeding.*

Naar aanleiding van de bijeenkomst met patiëntenvereniging, beroepsgroepen en het Zorginstituut dd. 7 april 2015 (bijlage 9) is er nog een derde groep patiënten genoemd die in aanmerking komt voor de harttoersluiting. Het gaat om een groep patiënten met AF met een absolute of zware relatieve contra-indicatie voor antistollingsmiddelen en een doorgemaakte bloeding.⁵ De beroepsgroepen willen

⁵ 'absolute contra-indicatie' t.a.v. (her)start antistollingstherapie. In de bijeenkomst van 7 april wordt dit omschreven als een moeilijk te definiëren groep patiënten. Als voorbeeld wordt gegeven dat dit een patiënt na een cerebrale bloeding, ernstige maag/darm bloeding kan zijn met grote kans op recidief bloeding zowel als op TEC waarbij vaak ook een verhoogde HASBLED score is (Bijlage 9). De beroepsgroepen zijn voornemens deze groep patiënten te gaan definiëren en heldere indicatiecriteria voor PLAAO op te stellen. Relatieve contra-indicaties zoals patiënten die niet bereid zijn om chronisch

voor deze groep patiënten heldere en strikte criteria voor PLAAO gaan opstellen.

3.4.3 *Interventie*

Percutane occlusie van het linker hartoor middels het WATCHMAN device, de AMPLATZER Cardiac Plug of de Coherex WaveCrest.

3.4.4 *Controlebehandeling*

vit K, (N)OAC of niets doen

3.4.5 *Uitkomstmaten*

Cruciaal:

Mortaliteit, ischemische beroerte, hemorragische beroerte, systemische embolieën, kwaliteit van leven, procedure gerelateerde complicaties (pericardiale effusie/tamponade, device embolisatie, procedure gerelateerde beroerte, bloeding).

3.4.6 *Relevante follow-up duur (time)*

> 3 jaar

3.4.7 *Passend onderzoeksprofiel*

1. *AF-patiënten zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen*

Het afsluiten van het linker hartoor bij deze patiënten groep dient vergeleken te worden met het beleid dat nu bij deze patiënten wordt gevoerd. De gangbare therapie voor de preventie van beroertes in AF is VKA of NOAC's. Een gerandomiseerde studie waarin de effectiviteit wordt vergeleken met de gangbare behandeling is wenselijk en gezien de prevalentie van AF haalbaar.

2. *AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen of bij wie behandeling met (N)OAC niet effectief was*

Het afsluiten van het linker hartoor bij deze patiënten dient vergeleken te worden met niets doen of toch antistolling (bij voorkeur een NOAC). De meningen verschillen in hoeverre een RCT haalbaar is gezien de patiëntenaantallen en patiëntvoorkeuren. Een kwalitatief goed opgezette prospectieve vergelijkende cohort studie (voldoende grote groep en voldoende lange follow-up (> 3 jaar)) is wel haalbaar.

3. *AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen en een doorgemaakte bloeding.*

Tijdens een bijeenkomst d.d. 7 april 2015 is besproken dat een registratie het maximaal haalbare lijkt in deze groep 'rug tegen de muur' patiënten. Randomiseren zou niet ethisch zijn en bovendien niet haalbaar gezien geringe aantallen patiënten. De neurologen pleiten wel voor een Europese studie bij deze specifieke groep patiënten, waarbij PLAAO vergeleken wordt met niets doen.

3.4.8 *Zoekstrategie en selectie literatuur*

3.4.8.1 *Zoektermen*

Er is tot eind september 2014 (met een update 3 juni 2015) gezocht naar richtlijnen, standpunten, systematische reviews en RCT's voor de beantwoording van de vraag of de percutane afsluiting van het linker hartoor effectief is bij AF-patiënten. Wanneer er een kwalitatief goede systematische review werd gevonden, werd alleen aanvullend naar RCT's, vergelijkende en niet vergelijkende studies

gezocht vanaf het moment dat de zoekactie in de review stopt.
De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

3.4.8.2 Informatiebronnen

De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent percutane occlusie van het linker hartoor bij AF:
ZINL, KCE, CMS, AETNA, CIGNA, IQWIQ, G-BA, LBI, NICE en de HTA-database (CRD).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen over de indicatie/interventie combinatie: National Guideline Clearinghouse (NGC), CBO, Artsennet, IQWIQ, AWMF, NICE en GIN.

Tot slot werd naar lopende studies gezocht in het trialregister Clinicaltrials.gov.

3.4.8.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van de literatuur:
Criteria voor inclusie van studies:

- Systematische reviews of meta-analyses over effectiviteit van PLAAO bij AF-patiënten.
- Gerandomiseerde studies waarin PLAAO bij AF-patiënten wordt vergeleken met VKA/NOAC.
- Vergelijkende studies waarin PLAAO bij AF-patiënten zonder een contra-indicatie voor antistolling wordt vergeleken met VKA/NOAC of niets doen.
- Niet vergelijkende studies over de effectiviteit en veiligheid van PLAAO bij AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistolling.
- Aantal patiënten ≥ 50 ⁶
- Follow-up ≥ 36 maanden⁷

Criteria voor exclusie van studies:

- Andere taal dan Nederlands, Engels of Duits.
- Studies met sample size < 50 patiënten

3.4.9 Resultaten literatuursearch

De geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1.

Er werd 1 systematische review (SR) gevonden van het Ludwig Boltzmann Institut/ HTA assessment (update 2014).^x In deze SR was de PROTECT-AF trial opgenomen. Daarnaast waren er zes niet vergelijkende studies opgenomen. In vier studies waren AF-patiënten met een contra-indicatie voor OAC of patiënten die niet bereid waren om chronisch OAC te gebruiken geïncludeerd (Chun et al., 2013, Reddy et al, 2011, Urena et al, 2013 en Querios et al., 2012). De resultaten worden echter niet apart

⁶ In de SR van Ludwig Boltzmann institut werden alleen prospectieve studies groter dan 50 patiënten geïncludeerd; aangezien deze SR het uitgangspunt was van onze literatuursearch hebben wij dit ook aangehouden.

⁷ een follow-up van ≥ 36 maanden is wenselijk om de effectiviteit en veiligheid van een behandeling op de middellange termijn te bepalen. Indien er weinig/geen studies zijn met deze follow-up termijn zullen ook studies met een follow-up van > 12 maanden worden meegenomen in de beoordeling.

beschreven voor patiënten met en zonder contra-indicatie voor OAC. Uitgangspunt voor de zoekactie van het Zorginstituut (augustus 2014) was actualisatie van dit rapport; dit leverde nog drie publicaties op: resultaten van de PREVAIL trial, Holmes et al., 2014^{xi}, een publicatie van de FDA over middellange termijnresultaten van de PREVAIL trial en de lange termijnresultaten van de PROTECT-AF trial. Daarnaast werden nog vier niet vergelijkende studies gevonden bij patiënten met een contra-indicatie voor OAC. In bijlage 1 is een overzicht opgenomen van de geïnccludeerde en geëxcludeerde studies.

De SR voldeed wat betreft inclusiecriteria deels aan onze PICoT. In de SR wordt geen onderscheid gemaakt tussen patiënten mét en zonder contra-indicatie voor antistolling. Vanwege het ontbreken van deze splitsing en vanwege het ontbreken van PREVAIL-trial en lange termijnresultaten van de PROTECT-AF trial is gekozen om zelf een systematische analyse en de kwaliteit van het bewijs volgens GRADE methode uit te voeren op basis van de evidence zoals beschreven in Boltzman aangevuld met de recentere evidence.

- Voor het bepalen van de effectiviteit bij AF-patiënten zonder contra-indicatie voor antistolling zijn de resultaten van de PROTECT-AF trial en de PREVAIL trial indien mogelijk samengenomen.

- Voor het bepalen van de effectiviteit bij AF-patiënten met een relatieve of absolute contra-indicatie zijn de resultaten van de acht observationele studies samengenomen.

- Voor het bepalen van de effectiviteit bij AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen en een doorgemaakte bloeding is de inschatting dat dezelfde observationele studies als bij de voorgaande groep als uitgangspunt genomen zullen moeten worden.

3.4.10 *Kwaliteit van de PROTECT-AF trial⁸ en PREVAIL trial⁹*

Voor de PROTECT-AF trial geldt dat de exacte randomisatieprocedure goed werd beschreven en toewijzing van de behandeling was voldoende geblindeerd. Voor de PREVAIL-trial roept de randomisatieprocedure vragen op; 407 van de 475 patiënten zijn gerandomiseerd naar PLAAO of warfarine. De overige 68 patiënten zijn via een roll-in procedure ingeschreven, die niet beschreven wordt. Gezien de aard van de interventie was het niet mogelijk om de deelnemer of behandelaar te blinderen. Het was wel mogelijk om de uitkomstbeoordelaar te blinderen voor de interventie, maar er wordt niet gerapporteerd of dit ook geblindeerd is uitgevoerd in de PREVAIL trial. In de PROTECT-af trial is een onafhankelijk comité samengesteld voor het beoordelen van complicaties. Omdat het veelal harde uitkomstmaten betreft is de kans op bias niet groot ingeval de beoordeling niet geblindeerd was. Of er sprake is van reportingbias is niet duidelijk voor de PREVAIL trial; het is niet duidelijk of de 68 patiënten een PLAAO hebben ondergaan en wat de resultaten hiervan zijn. Beide studies zijn door de industrie gesponsord. Zie bijlage 3 voor de kwaliteitsbeoordeling en bijlage 4 voor de risk of bias tabel.

⁸ Er zijn 5 publicaties over de PROTECT-AF studie verschenen. Eén publicatie beschrijft de korte termijn resultaten (gemiddelde follow-up 18 maanden); een 2^{de} publicatie beschrijft de middellange termijnresultaten (gemiddelde follow-up van 2,3 jaar); een 3^{de} beschrijft de lange termijnresultaten (gemiddelde follow-up van 3.8 jaar); 4^{de} publicatie beschrijft de kwaliteit van leven van een subset van patiënten van deze trial en de 5^{de} publicatie beschrijft de invloed van ervaring op de resultaten.

⁹ Over de Prevail trial zijn twee publicaties verschenen: korte termijn resultaten (Holmes et al. 2104) en middellange termijn resultaten (Waksman et al, 2015).

3.4.11

Kenmerken PROTECT-AF trial en PREVAIL trial

In de PROTECT-AF trial werden 707 patiënten geïncludeerd (gem. leeftijd 72 jaar) *zonder contra-indicatie voor antistolling* met een minimale CHADS₂-score van 1. Meer dan een derde (34%) van de patiënten in de interventiegroep had een CHADS₂-score van 1, een derde (34%) een CHADS₂-score van 2 en de resterende 32% had een CHADS₂-score van 3-6. Bij 88% van de patiënten in de interventiegroep werd het WATCHMAN device geïmplant. In deze trial met een non-inferiority design werd PLAAO vergeleken met warfarine alleen (463 vs. 244). De primaire uitkomstmaat was een samengestelde uitkomstmaat van beroerte, cardiovasculaire overlijden en systemisch embolisme. De resultaten van de laatste follow-up zijn gemeten na gemiddeld 3.8 (SD 1.7) jaar. De kenmerken van de studie staan ook beschreven in bijlage 5.

In de PREVAIL trial werden 407 patiënten geïncludeerd *zonder contra-indicatie voor anti-stolling* met een minimale CHADS₂-score van 2. 7.8% van de patiënten in de interventiegroep had een CHADS₂-score van 1, de helft (51%) een CHADS₂-score van 2, een kwart (24%) een CHADS₂-score van 3 en de 17% had een CHADS₂-score van 4-6. Ook in deze trial met non-inferiority design werd PLAAO vergeleken met warfarine (269 vs. 138). De primaire uitkomstmaat was een samengestelde uitkomstmaat van hemorragische of ischemische beroerte, systemische embolisme en cardiovasculair/onverklaard overlijden. De middellange termijn resultaten van deze studie zijn gemeten na gemiddeld 25.9 maanden (2.15 jaar) (SD 9.7 maanden). De kenmerken van de studie staan ook beschreven in bijlage 5.

3.4.12

Beoordeling kwaliteit en kenmerken niet-vergelijkende studies bij contra-indicatie voor OAC, bijlage 4.

In 8 niet vergelijkende studies is de effectiviteit en veiligheid onderzocht bij patiënten met een relatieve of absolute contra-indicatie voor orale antistolling. Het zijn vooral kleine single center studies en vier grotere multicenter studies (n > 100). De follow-up duur is in de meeste studies minimaal 12 maanden en maximaal gemiddeld 22 maanden (1 studie). De CHADS₂-score was in alle studies > 2.6; de CHA₂DS₂-VASc score lag tussen 4.3 en 5. De kenmerken van de studies staan ook beschreven in bijlage 6 en de risk of bias van de studies in bijlage 7.

3.4.13

Resultaten search standpunten andere organisaties en richtlijnen

In de consensus van de European Society of Cardiology staat dat PLAAO wordt afgeraden bij patiënten zonder contra-indicatie voor het gebruik van OAC en kan toegepast worden bij patiënten die niet behandeld kunnen worden met OAC. Dit betreft, vanwege het ontbreken van klinische gegevens, een expert consensus. Er wordt aangegeven dat er behoefte is aan adequaat uitgevoerde gerandomiseerde studies met voldoende lange follow-up waarbij percutane occlusie wordt vergeleken met de nieuwere orale anti-stollingsmiddelen (NOAC) bij AF-patiënten met een hoog risico op een bloeding of beroerte om een goede afweging te kunnen maken tussen deze behandelvormen.^{vii}

In de richtlijn van 2010 van het UK National Institute for Health and Clinical Excellence voor de toepassing van PLAAO staat dat dit kan worden gebruikt wanneer gangbare preventieve therapievormen niet afdoende zijn.^{xii} Patiënten moeten worden geselecteerd door een multidisciplinair team, patiënten moeten worden geïnformeerd over mogelijke alternatieve behandelingen en er dient een registratie te zijn van device of procedure gerelateerde complicaties. Bovendien wordt benadrukt dat PLAAO een lastige procedure is die dient te worden uitgevoerd door ervaren clinici, en alleen in centra met cardiothoracale chirurgie in huis.

De Nederlandse vereniging voor Cardiologie (NVVC) heeft in maart 2012 een position statement - opgesteld door de Nederlandse Hart Ritme Associatie - gepubliceerd over de PLAAO, waarin staat dat deze therapie kan worden overwogen voor de preventie van thrombo-embolische complicaties bij de volgende AF-patiënten.^{xiii}

- patiënten geïndiceerd voor Vit K antagonisten (VKA) met bloedingsproblemen in het verleden
- patiënten geïndiceerd voor VKA therapie met een HAS-BLED score ≥ 3
- patiënten met een geschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of patiënten met CVA onder VKA therapie
- patiënten met een CHA₂DS₂-VASC score ≥ 3

De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft recent LAAO goedgekeurd voor VS waarbij firma's verplicht zijn om data registry op te zetten. Drie keer heeft een commissie naar de data gekeken en kwam steeds tot andere conclusies, vanwege conflicterende resultaten in de trials^{xiv}.

- In 2009 is het Watchman device niet goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) vanwege vragen ten aanzien van de veiligheid. De PREVAIL studie werd opgezet vanwege de grote tekortkomingen van de PROTECT-AF studie (bijlage 5).
- Een tweede panel werd bijeengeroepen in december 2013 om de langere termijn resultaten van de PROTECT-AF studie en de resultaten van de PREVAIL studie te beoordelen. 13 personen vonden dat de voordelen van het WATCHMAN device niet opwegen tegen het risico voor patiënten. 1 persoon deelde deze mening niet.
- Een derde panel werd bijeengeroepen in oktober 2014. Het panel stemde 12 tegen 0 dat het Watchman device veilig is. 6 tegen 7 stemde dat het geen effectieve behandeling is en 6 tegen 5 (1 niet gestemd) dat de voordelen van de behandeling opwegen tegen de nadelen van de behandeling. Opvallend was dat in de FDA communicatie over de LAAO nu gesproken werd van een mogelijke toename van het aantal ischemische CVA's in de LAAO groep.^{xiv}

De Amerikaanse verzekeraars Aetna en Blue Cross beschouwen PLAAO als experimenteel en vergoeden de behandeling niet. Ook het Oostenrijkse HTA instituut raadt opname in het pakket af. De Franse autoriteit is van mening dat patiënten met een hoog risico op thrombo-embolische complicatie (CHA₂DS₂-Vasc score ≥ 4) in aanmerking komen voor PLAAO.

De gevonden richtlijnen en standpunten zijn weergegeven in bijlage 2.

3.4.14 *Lopende klinische studies*

In het trialregister (Clinicaltrials.gov) zijn verschillende studies gevonden die op dit moment worden uitgevoerd en/of afgerond zijn.

Er wordt op dit moment een gerandomiseerde trial uitgevoerd waarin het Watchman device in AF-patiënten met CHADS₂-score ≥ 1 wordt vergeleken met warfarine (NCT00129545). Het doel van deze studie is om alle beroerten, systemische embolieën en cardiovasculair overlijden in kaart te brengen vijf jaar na de behandeling. Patiëntinclusie wordt in juni 2013 afgerond.

In Spanje is een multicenter RCT (NCT01628068) uitgevoerd waarin de AMPLATZER cardiac plug in AF-patiënten met een hoog risico op gastro-intestinale bloeding of embolie wordt uitgevoerd (CHA₂DS₂-VASC score ≥ 3). PLAAO is vergeleken met NOAC therapie. De dataverzameling is in juli 2014 afgerond.

Er zijn ook andere niet-gerandomiseerde studies gaande die de veiligheid en

effectiviteit van verschillende devices voor PLAAO evalueren.

3.5 **Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs**

De volgende stap is om de met behulp van de PICO(T) gevonden en geselecteerde informatie te beoordelen: Wat is de kwaliteit van het daaruit te destilleren bewijs? Deze beoordeling kent een aantal aspecten, te weten: de methodologische aspecten, het belang van de resultaten, de generaliseerbaarheid van de resultaten en de gebruikte onderzoeksmethodiek ('onderzoeksdesign').

Om de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs systematisch te beoordelen en te graderen gebruiken wij de zogenoemde GRADE-methode (www.gradeworkinggroup.org/). Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald. Na het formuleren van cruciale en belangrijke uitkomstmaten volgens GRADE, worden de studies voor wat betreft hun interne validiteit beoordeeld op risk of bias. Naast risk of bias zijn nog een aantal andere factoren van belang: inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie en publicatie bias. Wanneer een of meer van deze factoren aanwezig zijn kan de kwaliteit van het bewijs met 1 of 2 niveaus per factor worden verlaagd.

3.5.1 *Toepassing GRADE-methode PLAAO bij AF-patiënten zonder contra-indicatie voor OAC.*

De PROTECT-AF studie (lange termijnresultaten) past het best bij de PICOT. Daarom is de beoordeling met name gericht op de lange termijnresultaten (3.8 jaar follow-up) van de PROTECT-AF trial. Daarnaast zijn ook middellange termijnresultaten van de PREVAIL trial meegenomen in de beoordeling (bijlage 8) (zie voetnotes van tabel 1).

Onverklaard/cardiovasculair overlijden

Er is bewijs van middelmatige kwaliteit (tabel 1) dat de kans om te overlijden kleiner is in de groep patiënten met een device dan in de controlegroep (RR 0.45 (95%BI 0.24-0.84)).

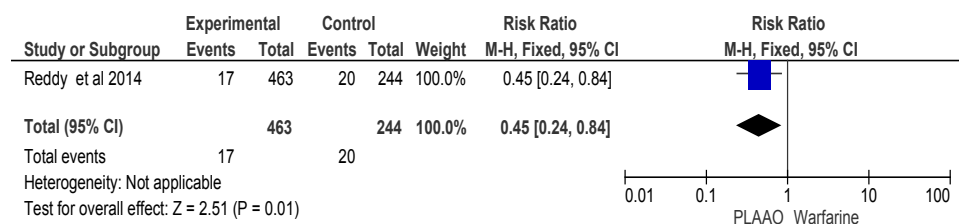


Fig. 1. Forestplot onverklaard/cardiovasculair overlijden bij gemiddeld 3.8 jaar na plaatsen Watchman device.

Ischemische beroerte

Er is bewijs van middelmatige kwaliteit (tabel 1) dat er geen verschil is in de kans op een ischemische beroerte tussen de device groep en de warfarine groep (RR 0.69 (95%BI 0.39-1.20)).

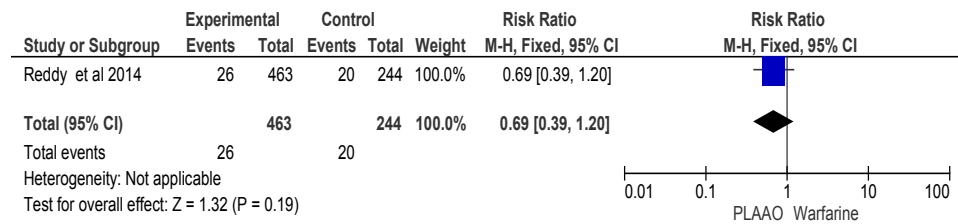


Fig.2. Forestplot ischemische beroerte bij gemiddeld 3.8 jaar na plaatsen Watchman device.

Hemorragische beroerte

Er is bewijs van middelmatige kwaliteit (tabel 1) dat de kans op een hemorragische beroerte kleiner is in de devicegroep dan in de controlegroep (RR 0.16 (95%BI 0.04-0.57)).

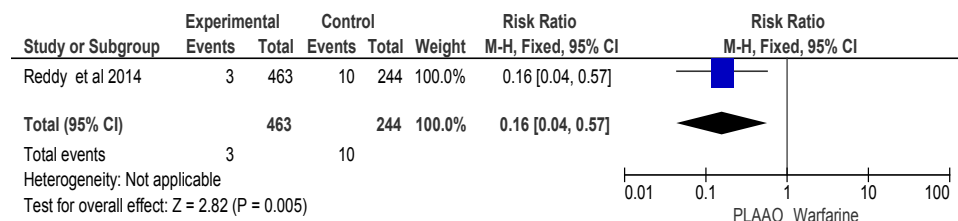


Fig.3. Forestplot hemorragische beroerte bij gemiddeld 3.8 jaar na plaatsen Watchman device.

Systemische embolieën

Er is bewijs van lage kwaliteit (tabel 1) dat er geen verschil is in de kans op een systemische embolie groter tussen de device en de warfarine groep (RR 3.7 (95%BI 0.19-71.27)).

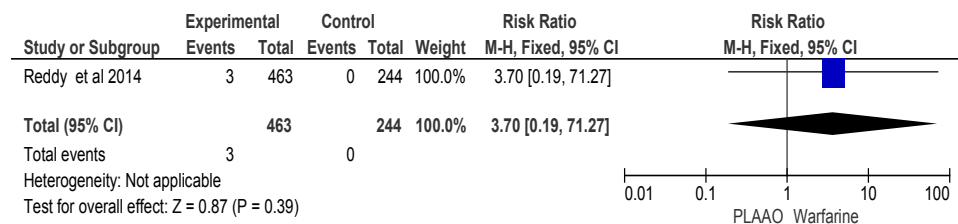


Fig.4. Forestplot systemische embolieën bij gemiddeld 3.8 jaar na plaatsen Watchman device.

Kwaliteit van leven

Er is bewijs van lage kwaliteit (tabel 1) dat de verbetering op het domein 'totale lichamelijke score' van de SF-12¹⁰ groter is in de PLAAO groep dan in de warfarine groep (MD 2.40 95%BI (0.83-3.97)).

¹⁰ SF-12: kwaliteit van leven vragenlijst bestaande uit 12 vragen en waaruit 2 subdomeinen kunnen worden afgeleid: totale lichamelijke score en totale mentale score.

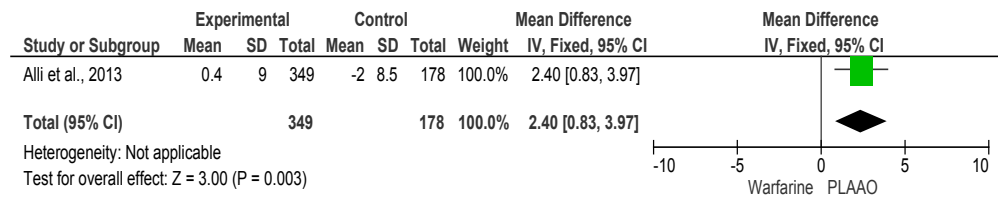


Fig.5. Forestplot totale lichamelijke score van SF-12 korter dan 3 jaar na plaatsen Watchman device.

Er is bewijs van lage kwaliteit (tabel 1) dat er geen verschil is op het domein 'totale mentale score' van de SF-12 tussen de PLAAO groep en warfarine groep (MD 0.90 95%BI (-0.83-2.63)).

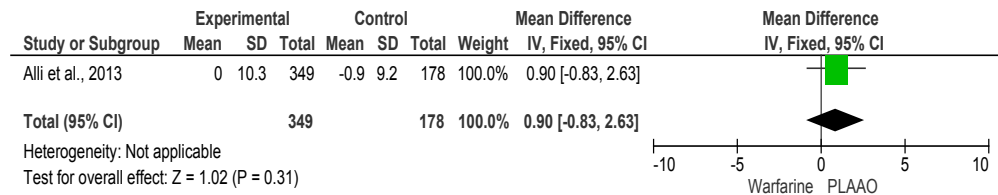


Fig.6. Forestplot totale mentale score van SF-12 korter dan 3 jaar na plaatsen Watchman device.

Procedure gerelateerde complicaties (binnen 7 dagen na implantatie)

Protect-AF versus PREVAIL

Er is bewijs van lage kwaliteit dat de 7-dagen procedure-gerelateerde complicaties (gedefinieerd als een samenstelling van cardiale perforatie, pericardiale effusie met tamponade, ischemische beroerte, device embolisatie en andere vasculaire complicaties die plaatsvinden in de eerste 7 dagen na implantatie van het device), tussen de 4.2% (PREVAIL trial) en 8.7% (PROTECT-AF) ligt.

Pericardiale effusies die een chirurgische hersteloperatie vereisten nam af van 1.6% tot 0.4% ($p = 0.027$); het aantal dat een pericardiocentesis vereisten of een pericardiale window, was numeriek lager in PREVAIL (1.5% (4/265) vs. PROTECT-AF 2.9% (13/449); $p = 0.36$), hoewel het absolute aantal laag was. Procedurele en device-gerelateerde beroerten namen af van 1.1% in PROTECT-AF tot 0.4% in PREVAIL ($p = 0.007$). Device embolisatie kwam niet vaak voor, slechts bij 4 patiënten (2 in PROTECT-AF, 2 in PREVAIL) en was niet statistisch significant verschillend tussen de studies.

Tabel 1. GRADE evidence tabel bij AF-patiënten zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen.

Author(s): I.B. de Groot
Date: 2015-04-01
Question: Should PLAAO vs Warfarine be used for Atriumfibrilleren?
Settings:
Bibliography: PROTECT-AF trial en PREVAIL trial

No of studies	Design	Quality assessment					Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision			PLAAO	Warfarine	Relative (95% CI)	Absolute		
Cardiovasculair / onverklaard overlijden (follow-up mean 3.8 years)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	17/463 (3.7%)	20/244 (8.2%)	RR 0.45 (0.24 to 0.84) ²	45 fewer per 1000 (from 13 fewer to 62 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL	
Ischemische beroerte (follow-up mean 3.8 years)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	26/463 (5.6%)	20/244 (8.2%)	RR 0.69 (0.39 to 1.2) ⁴	25 fewer per 1000 (from 50 fewer to 16 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL	
Hemor. beroerte (follow-up mean 3.8 years)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	3/463 (0.65%)	10/244 (4.1%)	RR 0.16 (0.04 to 0.57) ⁶	34 fewer per 1000 (from 18 fewer to 39 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL	
systemische embolieën (follow-up mean 3.8 years)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁷	none	3/463 (0.65%)	0/244 (0%)	RR 3.7 (0.19 to 71.27) ⁸	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL	
Kwaliteit van leven: totale fysieke score (follow-up mean 12 months; Better indicated by higher values)													
1	randomised trials	serious ⁹	no serious inconsistency	serious ¹⁰	no serious imprecision ¹¹	none	349	178	-	MD 2.40 higher (0.83 to 3.42 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL	
Kwaliteit van leven: totale mentale score (follow-up mean 12 months; Better indicated by higher values)													
1	randomised trials	serious ⁹	no serious inconsistency	serious ¹⁰	no serious imprecision ¹²	none	349	178	-	MD 0 higher (0.83 lower to 2.63 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL	
Alle procedure gerelateerde complicaties binnen 7 dagen na implantatie (follow-up mean 7 days)													
2	observational studies ¹³	no serious risk of bias ¹⁴	no serious inconsistency ¹⁵	no serious indirectness	no serious imprecision ¹⁶	strong association ¹⁷	51/732 (7%)	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL	

¹ BI omvat zowel klinisch relevant effect als geen klinisch relevant effect

² Effectsize komt overeen met gepoolde effectsize bij 2.2-2.3 jaar na plaatsen Watchman device (RR 0.4595%BI (0.25-0.82)). Het vertrouwen in deze gepoolde effectsize is echter laag vanwege indirectness (follow-up < 3 jaar) en imprecisie van het geschatte effect. Zie bijlage 8.

³ BI omvat zowel beschermend effect als geen beschermend effect

⁴ Effectsize komt niet overeen met gepoolde effectsize bij 2.2-2.3 jaar na plaatsen Watchman device (RR 1.86 95%BI (0.89-3.86)). Het vertrouwen in de gepoolde effectsize is echter laag vanwege indirectness (follow-up < 3 jaar) en imprecisie van de geschatte effectsize. Zie bijlage 8.

⁵ BI omvat alleen klinisch relevant effect, maar weinig events

⁶ Effectsize komt nagenoeg overeen met gepoolde effectsize bij 2.2-2.3 jaar na plaatsen Watchman device (RR 0.29 95%BI (0.10-0.86)). Het vertrouwen in de gepoolde effectsize is laag vanwege indirectness (follow-up < 3 jaar) en imprecisie van de geschatte effectsize. Zie bijlage 8.

⁷ BI omvat zowel beschermend effect, geen effect als, geen beschermend effect, weinig events

⁸ Gepoolde effectsize bij 2.2-2.3. jaar na plaatsen Watchman device is: RR 2.26 95%BI (0.31-22.26). Het vertrouwen in de gepoolde effectsize is zeer laag vanwege indirectness (follow-up < 3 jaar) en imprecisie van het geschatte effect. Zie bijlage 8.

⁹ In een subgroep van de PROTECT-AF trial werd de kwaliteit van leven bepaald. De bepaling van de subgroep werd niet aselect samengesteld.

¹⁰ Follow-up < 3 jaar

¹¹ SMD 0.27 95% (0.09-0.45); BI omvat alleen niet klinisch relevant verschil.

¹² SMD 0.09 95%BI (-0.09-0.27); BI omvat alleen geen verschil in effect

¹³ case series

¹⁴ 1- arm van RCT

¹⁵ Geen forest plots

¹⁶ Geen effectschatting en betrouwbaarheidsinterval

¹⁷ PREVAIL studie laat zien dat 95.8% van de patiënten geen complicatie heeft binnen 7 dagen na operatie. Bij de PROTECT-AF studie was dit percentage lager (92.3%). Het percentage complicaties neemt af naarmate ervaring van de chirurg met de procedure toeneemt.

3.5.2 *Toepassing GRADE-methode PLAAO bij AF-patiënten met een contra-indicatie voor OAC*

Voor deze PICoT zijn acht observationele studies beoordeeld.

Beroerte

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit (tabel 2) dat bij follow-up na ongeveer 12 tot 22 maanden de kans op een beroerte/TIA 0% tot 4.4% (zeven studies) is.

Bloeding

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit (tabel 2) dat bij follow-up na ongeveer 12 tot 22 maanden de kans op een bloeding tussen 0.6% en 10.1% ligt (vijf studies).

Mortaliteit

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit (tabel 2) dat het percentage mortaliteit bij 12 tot 22 maanden follow-up tussen de 2.5% tot 10.8% ligt (acht studies).

Procedure gerelateerde complicaties

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit (tabel 2) dat de procedurele gerelateerde complicaties (binnen 7 dagen/tijdens ziekenhuisopname) ligt tussen de 5.6% en 13.4% (zeven studies).

Kort na de behandeling ligt het percentage pericardiale tamponade tussen 0% en 3.3% (vijf studies), pericardiale effusie tussen 1.9% en 3.3% (vier studies), percentage device embolisatie was 1.3% en 1.9% (vier studies) en het percentage bloeding 0%-3.8% (vijf studies).

Tabel 2. GRADE evidence tabel van uitkomsten niet vergelijkende studies bij AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen.

Date: 2015-05-18

Question: Should PLAAO be used for AF?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PLAAO	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortaliteit (follow-up 12-22 months)												
8	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency ²	serious ³	no serious imprecision	none	Range 2.5%-10.8%	-	-	-	⊕000 VERY LOW	CRITICAL
Beroerte (follow-up 12-22 months)												
7	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency ²	serious ³	no serious imprecision	none	Range 0%-4.4%	-	-	-	⊕000 VERY LOW	CRITICAL
Procedure gerelateerde complicaties (follow-up mean 7 days)												
7	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency ²	serious ³	no serious imprecision	none	Range 5.6%-13.4%	-	-	-	⊕000 VERY LOW	CRITICAL
Bloeding (follow-up 12-22 months)												
5	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency ²	serious ³	no serious imprecision	none	Range 0.6%-10.1%	-	-	-	⊕000 VERY LOW	CRITICAL

¹ case series² Geen forestplot³ Follow-up korter dan 3 jaar

3.5.3 *Toepassing GRADE-methode bij PLAAO bij AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen en een doorgemaakte bloeding.*

Er zijn voor deze specifieke(re) subgroep patiënten nog geen precieze indicatiecriteria ontwikkeld, noch is er naast de hierboven beschreven evidence (met lage Grade waardering) andere evidence beschikbaar. Dit betekent dat welke specifieke(re) subgroep er ook gedefinieerd gaat worden, de beoordeling van deze subgroep noodzakelijkerwijs op evidence gebaseerd zal moeten worden waarin deze subgroep niet onderzocht is. Binnen Grade is dit reden tot extra downgraden op grond van indirectness als er twijfel is of de bevindingen geëxtrapoleerd kunnen worden. De reden voor het formuleren van de subgroep is juist ingegeven door of de resultaten van de patiëntengroep zoals gedefinieerd zijn binnen PICOT2 geëxtrapoleerd kunnen worden naar de specifiekere subgroep, en daarom zal extra downgraden voor indirectness waarschijnlijk van toepassing zijn. De kwaliteit van de evidence van deze specifieke(re) subgroep zal daarmee op zijn best zeer laag zijn (zoals vastgesteld in hoofdstuk 4) en door extra downgraden voor indirectness op zeer laag blijven.

3.6 **Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk**

Uiteindelijk bepalen wij als laatste stap welke conclusie wij m.b.t. de effectiviteit kunnen trekken mede op basis van de beoordeelde literatuur. Het gaat ons, zoals eerder gezegd, om de relatieve effectiviteit. Het komt erop neer dat wij het volgende afwegen: vinden wij de 'netto toevoeging' van de interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

In de afweging betrekken wij de volgende argumenten' [voor zover van toepassing]:

- Argumenten voortkomend uit de balans tussen de voor- en nadelen van de interventie;
- Argumenten voortkomend uit de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs;
- Argumenten voortkomend uit de 'passend bewijs benadering';
- Beargumenteerde opvattingen/garanties beroepsgroepen en patiënten.

3.6.1 *Bespreking*

Het Zorginstituut heeft in april 2013 geconcludeerd dat de effectiviteit en veiligheid van linker hartoor sluiting bij patiënten met atriumfibrilleren en een indicatie voor antistolling nog onvoldoende bewezen is. Gezien het beschikbaar komen van nieuwe onderzoeksgegevens heeft opnieuw een literatuurbeoordeling plaatsgevonden. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen patiënten mét en patiënten zonder contra-indicatie voor antistolling.

3.6.1.1 AF-patiënten zonder contra-indicatie voor OAC

De rationale om bij patiënten met AF zonder contra-indicatie voor OAC een PLAAO te verkiezen boven (levenslang) antistolling is het gegeven dat veel patiënten hun antistollingsmedicatie niet (trouw) innemen, de nauwe therapeutische breedte van Vit K antagonisten (zoals warfarine) waardoor regelmatige INR controles nodig zijn en de toegenomen kans op bloedingen.

Literatuur

In de PROTECT-AF studie, die opgezet is in 2009, wordt PLAAO vergeleken met warfarine. Vanwege commentaar op de opzet van de studie (o.a. inclusie van patiënten met CHADs score > 1, korte follow-up en twijfel over non-

inferioriteitsgrens) is destijds de PREVAIL studie opgezet, waarin patiënten met een hogere CHADS2 score zijn geïncludeerd en waarbij bij de opzet van de studie rekening is gehouden met de punten van kritiek van de PROTECT-AF studie. Commentaar op de recentere PREVAIL studie is dat er geen patiënten zijn geïncludeerd met een contra-indicatie voor OAC.

Gunstige en ongunstige effecten

Er zijn nog geen lange termijn data van de PREVAIL studie. De beoordeling is dan ook met name gebaseerd op de lange termijn gegevens van de PROTECT-AF studie.

De evidence suggereert dat PLAAO ten opzichte van warfarine leidt tot minder mortaliteit (RR 0.24: PLAAO 3.7% vs. warfarine 8.2%) en minder hemorrhagische beroerte (RR 0.16: PLAAO 0.65% vs. warfarine 4.1%). Gezien de ernst van deze uitkomstmaten achten we een dergelijk verschil relevant. Er is geen significant verschil in ischemische beroerte (RR 0.69: PLAAO 5.6% vs. warfarine 8.2%) en systemische embolieën tussen beiden behandelingen. PLAAO lijkt een positief effect te hebben op het lichamelijke aspect van kwaliteit van leven, maar niet op het mentale aspect van kwaliteit van leven. De kans op een procedure gerelateerde complicatie (zoals cardiale perforatie, pericardiale effusie met tamponade, ischemische beroerte, device embolisatie en andere vasculaire complicaties) is vrij hoog (range 4.2%-8.7%). Het percentage procedurele en device-gerelateerde beroerte lag tussen 0.4% (PREVAIL studie) en 1.1% (PROTECT-AF). Ervaring met de procedure lijkt wel tot minder procedure gerelateerde complicaties te leiden (PROTECT-AF studie 8.7% vs. PREVAIL trial 4.2%).

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van de evidence voor de cruciale uitkomstmaten was laag (kwaliteit van leven en systemische embolieën) tot middelmatig (cardiovasculair /onverklaard overlijden, hemorrhagische beroerte, ischemische beroerte en procedure gerelateerde complicaties). Dit betekent dat er beperkt tot redelijk vertrouwen is in de effectschattingen. Verder onderzoek zal (zeer) waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect en zal waarschijnlijk de schatting van het effect veranderen.

Overwegingen

Occlusie van het linker hartoor is een preventieve behandeling met als primair doel het reduceren van ischemische beroerten. Echter de lange termijnresultaten van de PROTECT-AF studie laten geen verschil zien op deze uitkomstmaat. Wel lijkt occlusie van het linker hartoor op de langere termijn tot minder bloedingen en mortaliteit te leiden.

Occlusie van het linker hartoor kent ernstige procedure gerelateerde complicaties (pericardiale effusie/tamponade, device embolisatie, procedure gerelateerde beroerte, bloeding). Hoewel de complicatiekans onderhevig is aan een 'learning curve', blijft het risico op complicaties aanzienlijk (ruim 4% in de Prevail trial). Een ander nadeel is dat bij een aanzienlijk deel de occlusie van het hartoor onvolledig is met een restflow langs het device (bij 32-48%, afhankelijk van het type device).^{xv, xvi} Wanneer deze restflow significant blijkt te zijn, zal de antistollingsmedicatie moeten worden aangepast. Het is niet bekend om hoeveel patiënten dit gaat, maar ook dit is bij patiënten met een absolute contra-indicatie voor antistolling een relevant bijkomend risico.

Daarnaast zijn er intussen nieuwe antistollingsmiddelen (NOACs) beschikbaar, die even effectief blijken te zijn en mogelijk met minder bijwerkingen. Zo zou apixaban (NOAC) het risico op CVA of systemische embolieën verlagen in vergelijking met

warfarine en gaf apixaban een significant lager risico op bloedingen.^{xvii} Ook zijn de frequente INR controles niet meer nodig, waardoor de therapietrouw beter zou zijn. (Inter)nationaal is men dan ook van mening dat er op dit moment geen indicatie is voor PLAAO bij patiënten zonder een contra-indicatie voor antistolling.

Ten slotte heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) pas recent LAAO goedgekeurd voor VS waarbij firma's verplicht zijn om data registry op te zetten. Om tot deze beslissing te komen is er drie keer door een commissie naar de data gekeken, die steeds tot een andere conclusie kwam, vanwege conflicterende resultaten in de trials. Het derde panel heeft in oktober 2014 ingestemd en was overtuigd dat het Watchman device veilig is, maar er is twijfel over de effectiviteit van de behandeling. Opvallend was dat in de FDA communicatie over de LAAO nu gesproken werd van een mogelijke toename van het aantal ischemische CVA's in de LAAO groep. Overigens waren de lange termijn resultaten van de PROTECT-AF studie ten tijde van de stemming niet gepubliceerd.

Al deze overwegingen samen zijn voor ons reden om ondanks een middelmatig niveau van bewijs toch te besluiten dat occlusie van het linker hartoor bij deze groep patiënten niet tot het verzekerde pakket behoort.

3.6.1.2 AF-patiënten met een contra-indicatie voor OAC

Literatuur

In de observationele studies zijn patiënten met een relatieve of een absolute contra-indicatie voor OAC opgenomen.

Gunstige en ongunstige effecten

De kans om te overlijden (2.5-10.8%) of op een bloeding (0.6-10.2%) is vrij groot. De geschatte kans op basis van de CHA₂DS₂VASc op een beroerte binnen de observationele studies ligt tussen de 4% en 6.7%. De geobserveerde kans hierop was 0 tot 4.4%. Gezien de ernst van deze complicatie achten we dit geen klinisch relevante afname in kans op een beroerte. Ook de kans op een complicatie binnen 7 dagen na plaatsing van device is groot (5.6-13.4%), waarbij de kans op een bloeding tussen de 0% en 3.8% ligt.

Kwaliteit van bewijs

Voor patiënten met AF en een *contra-indicatie voor antistolling* is de overall kwaliteit van de evidence (alle uitkomsten samen) zeer laag, met name als gevolg van beperkingen in de studieopzet (geen controle groep, korte follow-up). Er is zeer weinig vertrouwen in de schatting van het effect (de schatting van het effect is zeer onzeker).

Overwegingen

Er bestaat verschil van mening over de vraag of voor deze patiënten randomisatie ethisch is gezien het feit dat ze een contra-indicatie voor antistolling hebben. Verder krijgen patiënten met een PLAAO levenslang Ascal. Het is niet duidelijk of het bloedingrisico met Ascal geringer is dan met de NOACs. Het is nog onvoldoende duidelijk wanneer er sprake is van een contra-indicatie voor antistolling en of deze contra-indicaties ook gelden voor de NOACs. Tenslotte ontbreken dus ook hier vergelijkende studies met de NOACs. Overigens is er in Spanje recent wel een trial uitgevoerd waarin de effectiviteit en veiligheid is onderzocht van PLAAO versus OACs/NOACs bij patiënten met AF en gastro-intestinale bloeding. De resultaten van deze studie zijn nog niet gepubliceerd.

Op basis van het wetenschappelijk bewijs en de overige overwegingen (zie ook overwegingen bij bovenstaande indicatie over restflow) concluderen wij dat occlusie van het linker hartoor niet bewezen effectief is bij deze groep patiënten.

3.6.1.3 AF-patiënten met een contra-indicatie voor OAC en een doorgemaakte bloeding.

Kwaliteit van bewijs

Ook voor de derde, nog nader te omschrijven populatie, is de GRADE beoordeling zeer laag. Dit betekent dat er zeer weinig vertrouwen is in de schatting van het effect (de schatting van het effect is zeer onzeker).

Overwegingen

De onderzochte patiënten in zowel de RCTs als de niet vergelijkende studies variëren wat betreft inclusiecriteria (CHADS₂-score). Hieraan ten grondslag ligt dat er geen strikte indicatiecriteria zijn wanneer iemand in aanmerking komt voor PLAAO. Een recent gepubliceerde Europese expert consensus komt tot de aanbeveling dat vooral patiënten met een CHA₂DS₂-VASc score > 2 en een contra-indicatie voor antistolling (intracraniale of levensbedreigende bloeding) in aanmerking komen voor LAAO.^{xviii} In Nederland is recent een studie gestart (APACHE-AF trial¹¹) bij patiënten met AF en een recent CVA onder antistolling, waarbij een NOAC (apaxiban) vergeleken wordt met Ascal of geen behandeling. Kortom, ook bij patiënten met een contra-indicatie voor antistolling is het nog onduidelijk wat de beste behandeling is: geen antistolling, een NOAC (bijv. Apaxiban) of PLAAO.

Bij de groep 'rug tegen de muur' patiënten, die al een bloeding hebben doorgemaakt, zou PLAAO preventief worden geplaatst: het voorkomen van ischemische beroerte. Na een linker hartoor sluiting is echter levenslang Ascal geïndiceerd; of dit veilig is bij patiënten met een absolute contra-indicatie voor antistolling is nog niet duidelijk.

Op basis van het wetenschappelijk bewijs en de overige overwegingen concluderen wij dat occlusie van het linker hartoor niet bewezen effectief is bij deze groep patiënten.

3.6.2 *Conclusie betreffende 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Wij concluderen dat occlusie van het linker hartoor (PLAAO) niet beschouwd kan worden als bewezen effectieve behandeling bij atriumfibrilleren met of zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen. Deze behandeling voldoet bij de genoemde indicatie daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg daarvan is dat occlusie van het linker hartoor bij atriumfibrilleren niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw.

¹¹ www.trialregister.nl

4 Beoordelingsproces en standpunt

4.1 Raadpleging en consultatie partijen

Wij hebben partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject betrokken. Er zijn een aantal overleggen geweest met vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC), de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT), de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en de Hart- en Vaatgroep. In deze bijeenkomsten hebben wij een aantal vragen voorgelegd over de toepassingsgebieden voor PLAAO, draagvlak voor het gebruik van PLAAO, definiëring van de PICOT, en de te volgen werkwijze. Ook hebben wij het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst en het passend bewijsprofiel besproken. Na het uitvoeren van het literatuuronderzoek hebben wij onze bevindingen per email schriftelijk voorgelegd voor commentaar.

4.1.1 Eerste bijeenkomst met partijen

Op 17 september 2014 is door het Zorginstituut een bijeenkomst georganiseerd om een indicatieprotocol en kwaliteitscriteria van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie ten aanzien van PLAAO te bespreken. Aanwezig waren de NVVC, de NVT en de Hart- en vaatgroep. Tijdens deze bijeenkomst werd ook gesproken over de mogelijkheden voor voorwaardelijke toelating.

4.1.2 Tweede bijeenkomst met partijen

Bijeenkomst met bovengenoemde partijen. Op 7 april hebben bovengenoemde partijen inclusief het Zorginstituut een overleg gehad. Het verslag hiervan is bijgevoegd in bijlage 9.

4.1.3 Consultatie versie 2 conceptstandpunt

Op 18 augustus 2015 ontvingen we deze reactie van de Hart&Vaatgroep.

"De Hart&Vaatgroep heeft de concept beoordeling 'Occlusie van het linker hartoor bij atriumfibrilleren' gezien en gewogen. Wij zijn van mening dat de beoordeling zorgvuldig is uitgevoerd en volledig is en hebben geen aanvullingen. Wij onderschrijven opnieuw dat de behandeling onvoldoende aan te merken is als 'stand van wetenschap en praktijk' en evenmin geschikt is voor voorlopige toelating tot het basispakket.

De Hart&Vaatgroep wil nog aantekenen dat we graag zouden zien dat deze behandeling in onderzoeksverband, met gelijktijdige inrichting van een registry, nader onderzocht en beoordeeld wordt. Uit de bronnen blijkt immers dat er wel groepen patiënten zijn, die voordeel kunnen ondervinden van deze ingreep, in vergelijking met de standaardbehandeling met antistollingsmiddelen of voor hen die daarmee niet behandeld kunnen worden".

Op 21 augustus 2015 ontvingen we onderstaande reactie van de NVT.

Namens het bestuur van de NVT stuur ik je bij deze onze reactie op het rapport "huidige stand van de wetenschap op het gebied van percutane linker harttoersluiting".

"Het onderwerp is behoorlijk complex door de vele variabelen die een rol spelen in de beoordeling van effectiviteit en veiligheid. Tevens spelen hier nog de

verschillende inclusiecriteria zoals CHA2DS2-VASc, HAS-BLED en het wel of niet aanwezig zijn van een contra-indicatie voor antistolling met of zonder hersenbloeding in de voorgeschiedenis een belangrijke rol. Het NVT bestuur is van mening dat het een gedegen rapport is dat rekening houdt met alle beschreven variabelen.

Veelbelovend zijn natuurlijk de afname in mortaliteit en hemorragische beroerte afkomstig uit de Prevail en Protect-AF studie (beide patiënten geïnccludeerd zonder contra-indicatie voor antistolling). Daarentegen wordt in deze studies, toch wel onverwacht, geen afname (ook op lange termijn) gezien in ischemische beroerte terwijl dit nu juist het primaire beoogde doel is van LAAO. Aanvullend hierop blijken de NOAC's het risico op hemorragische beroertes ook te verlagen. De vraag die dan nog steeds open ligt is in hoeverre PLAAO een meerwaarde is voor patiënten zonder contra-indicatie voor antistolling. Wij kunnen ons dan ook vinden in uw conclusie dat er op dit moment voor deze patiëntengroep onvoldoende bewijs is voor PLAAO als verzekerde zorg.

Ten aanzien van de patiënten met een absolute contra-indicatie voor antistolling is de bewijskracht inderdaad een stuk lager mede ook omdat deze groep patiënten immers veel kleiner is. De vraag is natuurlijk of gerandomiseerde studies relevant dan wel ethisch zijn. Een vergelijking tussen PLAAO en niets doen zou stricto sensu een vergelijking zijn tussen een potentieel beschermende interventie (PLAAO), dat ischemische beroertes zou moeten voorkomen, en niets doen met de verhoogde kans op ischemische beroertes. Het bestuur is van mening dat de niet verlaagde kans op ischemische beroerte in de patiënten zonder contra-indicatie voor antistolling wat dat betreft niet genegeerd kan worden. Daarnaast is de complicatiekans van PLAAO onderhevig aan een learning curve maar niet te verwaarlozen (ruim 4% in de Prevail trial). Tevens dient vermeld te worden dat PLAAO patiënten levenslang ascal moeten gebruiken. Concluderend hebben wij begrip voor de discussie in hoeverre gerandomiseerde studies relevant zijn in deze groep patiënten. Echter is het bestuur van de NVT van mening dat er op dit moment nog veel onduidelijkheden zijn op het gebied van uitkomsten (ischemische beroertes) en veiligheid (complicatiekans na learning curve) wat betreft deze laatste groep”.

Op 24 augustus 2015 ontvingen we onderstaande reactie van de NVVC.

Deskundige reactie 'Occlusie van het linker hartoor bij atriumfibrilleren' naar aanleiding van ZIN conceptrapport stand van de wetenschap en praktijk van 30-6-2015, ZIN no 2015068195.

Prof. Dr. HJGM Crijns, cardioloog MUMC, Maastricht geeft aan dat het conceptrapport van ZIN uitermate helder, allesomvattend en uitgebreid is. Hij heeft de volgende opmerkingen c.q. adviezen:

Het concept rapport stelt in paragraaf 1.3.1.4. dat de bestaande richtlijnen geen duidelijke indicatie geven bij welke patiënten linker hartoor occlusie (PLAAO) wordt geadviseerd. De bestaande 2-12 ESC (NVvC) richtlijn adviseert echter op pagina 14 (Camm AJ et al. Europace 2012, betreft een referentie genoemd in het conceptrapport onder eind noot, ref VII): 'Interventional, percutaneous' LAA closure may be considered in patients with a high stroke risk and contraindications for long term oral anticoagulation' met als class of recommendation IIb, en level of evidence B. De wetenschappelijke onderbouwing voor deze aanbeveling wordt genomen uit studies (PROTECT-AF, PREVAIL) die hebben laten zien dat LAA occlusie daadwerkelijk, net als OAC, beroertes kan voorkomen, alsmede – net als OAC- een gunstig effect heeft op mortaliteit (zie recente meta-analyse van deze beide studies

in Holmes JR, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. A Patient-Level Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol 2015;65:2614-23, kort samengevat: vergeleken met VKA behandeling gaat linker harttoersluiting bij patiënten met non-valvulair AF en een verhoogd beroerte- of bloedingsrisico gepaard met minder hemorrhagische beroertes, een lagere cardiovasculaire/onbegrepen sterfte en minder overige bloedingen.

Bij bovenstaande vigerende aanbeveling/indicatiestelling van de beroepsgroep (ESC, NVvC) is de volgende opmerking te maken: de onderbouwing komt van 2 studies PROTECT-AF en PREVAIL die de patiëntengroep waar de indicatie voor wordt afgegeven niet onderzocht hebben. Dat suggereert dat de aanbeveling/indicatiestelling van de ESC niet helemaal correct is opgesteld. Anderzijds kunnen de genoemde studies – gegeven de stand van de dagelijkse praktijk met patiënten waar geen andere antithrombotische opties voor bestaan – wel als onderbouwing gelden voor de genoemde aanbeveling/indicatiestelling van de beroepsgroep vanwege het feit dat die studies aantonen dat PLAAO als interventie werkt ('proof-of-concept', tevens betreft het relevante 'clinical practice data') en die voor de genoemde patiëntengroep ('last resort', 'no-other-option'patienten) bescherming tegen beroerte kan bieden.

Het conceptrapport wil de vraag beantwoorden 'Is percutane occlusie van het linker hartoor effectief en veilig in het voorkomen van trombo-embolische complicaties ten opzichte van de gebruikelijke behandeling (vit K, (N)OAC of niets doen) bij atriumfibrilleren.' (paragraaf 1.5.1). Het conceptrapport deelt deze vraag daarna op in twee delen. Het eerste deel betreft de vergelijking (N)OAC en PLAAO, het tweede de vergelijking PLAAO met geen antitrombotische interventie. Daarnaast onderscheidt het rapport 3 groepen patiënten: AF-patiënten zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen, AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen of bij wie de behandeling met (N)OAC niet effectief was en AF-patiënten met een (absolute) contra-indicatie voor antistollingsmiddelen én een doorgemaakte bloeding. Voor de praktijk - en dus voor onze AF patiënten - zijn de laatste 2 groepen het meest relevant. Bij de meeste patiënten in die groepen is sprake van een 'last resort' situatie. De eerste groep heeft een goed alternatief, alhoewel een gerandomiseerde vergelijking PLAAO met NOAC (en de combinatie van beide) bij AF-patiënten met een hoog risico op een bloeding en een hoog risico op beroerte voor de klinische praktijk toch wenselijk is.

In paragraaf 1.6.3 van het concept rapport staat dat voor AF-patiënten met een (absolute) contra-indicatie voor antistollingsmiddelen én een doorgemaakte bloeding geen precieze indicatiecriteria zijn ontwikkeld. Deze patiëntengroep – die overigens in de klinische praktijk zeer klein is - is echter zeer goed definieerbaar voor een multidisciplinair team van betrokken medisch specialisten, zie bijv. inclusie- en exclusiecriteria van de APACHE-AF trial (<http://apache-af.nl/>), en zie tevens flowchart in concept Leidraad Introductie Linker Hartoor Sluiting in de Cardiologische Praktijk van de NVvC. Deze patiëntengroep heeft overigens ook altijd een sterk verhoogd trombo-embolie risico waarvoor trombose preventie geïndiceerd is.

Verder wordt in paragraaf 1.6.3 van het concept rapport gesteld dat evidence voor toepassing PLAAO ontbreekt in deze derde patiëntengroep. Inderdaad is er geen adequate gerandomiseerde vergelijking van PLAAO met een controle groep (d.w.z. placebo, bedoeld wordt hier niet (N)OAC controle) bij patiënten met een strikte contra-indicatie voor VKA of NOAC. In feite is die vergelijking ook niet relevant vanwege de aard van het therapeutische dilemma: verrichten van een haalbare potentieel beschermende interventie (PLAAO) bij patiënten zonder andere antitrombotische opties is altijd te verkiezen boven niets doen. Een formele

'placebo'-gecontroleerde studie is vanwege te kleine aantal patiënten over de tijd niet haalbaar. Daarnaast is de evidence dat PLAAO trombo-embolie voorkomt beschikbaar uit de gerandomiseerde studies als ook uit de registries. Bovendien is het bleedingsrisico door VKA of NOAC lager aangezien deze middelen na PLAAO plaatsing niet gegeven worden. De invloed van aspirine – die na PLAAO plaatsing onvermijdelijk is – dient uit registries en lopend onderzoek naar voren te komen.

Bovenstaande laat onverlet dat patiënten selectie door een multidisciplinair team dient te geschieden en de implantatie in een centrum met ruime ervaring en met CTC in huis concept (zie Leidraad Introductie Linker Hartoor Sluiting in de Cardiologische Praktijk).

Bovenstaande laat ook onverlet dat er behoefte is aan de uitkomsten van studies zoals de APACHE-AF trial (2x5mg apixaban versus controle behandeling bij AF met hoog beroerte risico en status na intracerebrale bloeding), in een patiëntengroep waarin een multidisciplinair team besluit dat er equipoise is ten aanzien van wel of niet (her)instellen van een NOAC. De uitkomst van de APACHE-AF trial geeft overigens vanwege de kleine sample size geen antwoord op de vraag of 2x5mg apixaban beter is dan controle behandeling, en die studie wordt door de onderzoekers dan ook gezien als een mogelijke opstap naar een grotere gerandomiseerde studie. Voor de klinische praktijk is het van groot belang te constateren dat de APACHE-AF trial patiënten uitsluit die baat kunnen hebben bij plaatsen van een PLAAO. Hiertoe behoren AF patiënten met een lobaire hersenbloeding cerebrale angiopathie, en AF patiënten met slecht gecontroleerde bloeddruk en status na bloeding in subcorticale delen van de hersenen, de hersenstam of het cerebellum (zie: Kapelle LJ et al. Hervatten van antistolling na een hersenbloeding. NTVG, 09-04-2015). In die zin zijn NOAC en PLAAO in de klinische praktijk aanvullend aan elkaar, hetgeen mede samenhangt met de heterogeniteit van deze 'last resort' patiënten populatie.

Kortom, gelet op bovenstaande is voor deze zogenaamde 'derde patiëntengroep' PLAAO plaatsing een gewenste en relevante toevoeging aan de bestaande zorg is. Wetenschappelijk bewijs zal niet verder gebracht kunnen worden dan dat die nu is, en de stand van de praktijk is dat in rug-tegen-de-muur situaties patiënten momenteel de oplossing van PLAAO aangereikt krijgen. De conclusie van het rapport onder punt 1.7.2 – alhoewel naar de letter van de wetenschap correct - zou naar de geest van de praktijk kijkende genuanceerd moeten worden. Een PLAAO registry zal kunnen tonen dat toevoeging aan de bestaande zorg daadwerkelijk het gewenste effect heeft zonder onverwachte neveneffecten. Het bestuur van de NVVC kan deze reactie volledig onderschrijven.

Op 14 september 2015 ontvingen we onderstaande reactie van de NVN.

De NVN gaat akkoord met de bevindingen van het conceptrapport met de volgende kanttekening:

Pagina 9/paragraaf 1.5.7., punt 3:

Er wordt gemeld dat er besproken is dat een registratie het maximaal haalbare is in deze patiëntengroep. Randomiseren zou niet ethisch zijn.

Ons inziens is het wel degelijk ethisch om gerandomiseerd onderzoek uit te voeren waarin het plaatsen van een PLAAO vergeleken wordt met geen antitrombotica (antistolling/plaatshesaggregatie remmers) bij patiënten met AF die een (hersen)bloeding hebben doorgemaakt. Om een definitief antwoord te krijgen wat de beste behandeling is bij AF patiënten die een (hersen)bloeding hebben

doorgemaakt (PLAAO, een NOAC, (hervatten vit K antagonist) of geen antitrombotica), is juist gerandomiseerd onderzoek nodig. Er wordt in het conceptrapport goed aangegeven dat 'de neurologen' pleiten voor een gerandomiseerd onderzoek. Echter, het 'Daarom' aan begin van de zin klopt niet. Wij zijn het niet eens dat gerandomiseerd onderzoek niet ethisch is – dit is het juist wel. De vraag is of dit nog haalbaar is wanneer het device eenmaal wordt vergoed.

De reactie is opgesteld in overleg met prof.dr. P.J. Koudstaal, inhoudelijk deskundige op dit gebied en wordt door het bestuur van de NVN en de Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep (NNW) van de NVN onderschreven.

4.2 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR deelde de conclusie dat occlusie van het linkerhartoor bij patiënten met atriumfibrilleren mét of zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

De WAR is nog expliciet de vraag gesteld of bij een specifieke patiëntengroep met een contra-indicatie voor antistolling zoals opgesteld in de Leidraad van de NVVC, PLAAO wel verzekerde zorg zou moeten zijn. Ook hier adviseerde de WAR negatief. De volgende argumentatie werd hiervoor aangevoerd. De resultaten van de twee trials bij patiënten zonder contra-indicatie voor antistolling zijn niet zonder meer toepasbaar op de patiënten met een contra-indicatie. De reductie van het aantal hemorrhagische CVA's in de PLAAO groep kan worden toegeschreven aan het feit dat de controlegroep een vit K antagonist kreeg, waardoor een hogere kans op hemorrhagische CVA's bestaat. Bij patiënten met een contra-indicatie voor antistolling geldt dit niet; zij krijgen immers geen antistolling als alternatief.

Het primaire doel van PLAAO is het voorkomen van ischemische CVA's. Uit het beschikbare onderzoek blijkt geen overtuigend gunstig effect van PLAAO op deze uitkomst.

Het sluiten van het linkerhartoor is een preventieve ingreep, met als doel: het voorkomen van thromboemboliën door atriumfibrilleren en dan vooral (ischemische) CVA's. Het adagium 'primum non nocere' moet dan voorop staan.

Occlusie van het linker hartoor kent in ongeveer 4% van de gevallen (ernstige) procedure gerelateerde complicaties (pericardiale effusie/tamponade, device embolisatie, procedure gerelateerde beroerte, bloeding). Een ander nadeel is dat er soms een restflow langs het device blijft bestaan, waardoor de antistollingsmedicatie moeten worden aangepast. Dit is voor patiënten met een absolute contra-indicatie voor antistolling een bijkomend risico. Verder moeten patiënten na een linker hartoor sluiting levenslang aspirine slikken. De risico's hiervan bij patiënten met een contra-indicatie voor antistolling is niet bekend.

Voor 'rug tegen de muur patiënten', zoals patiënten met een contra-indicatie voor antistolling, die al (meerdere) ernstige bloedingen (zoals CVA's) hebben doorgemaakt, zou de linkerhartoorsluiting eventueel als experimentele behandeling in de academische ziekenhuizen plaats kunnen vinden.

4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 3 - dat occlusie van het linker hartoor (PLAAO) niet beschouwd kan worden als bewezen effectieve behandeling bij atriumfibrilleren met of zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen. Deze behandeling voldoet bij de genoemde indicatie daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg daarvan is dat occlusie van het linker hartoor bij atriumfibrilleren niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw.

5 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

5.1 **Bevoegdheid minister**

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket.

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.¹²

5.2 **Komt de beoordeelde behandeling hiervoor in aanmerking?**

Op 25 maart hebben de betrokken wetenschappelijke verenigingen, de patiëntenvereniging en het Zorginstituut Nederland oa. besproken of Voorwaardelijke Toelating¹³ een mogelijkheid is voor de derde populatie. Alle aanwezigen bevestigden dat een Voorwaardelijke Toelatingstraject een 'brug te ver' is en dat het niet de onderzoeksvraag zal kunnen beantwoorden en daardoor geen antwoord zal geven of PLAAO voldoet aan de 'stand der wetenschap en praktijk' (Bijlage 9 verslag van deze bijeenkomst).

¹² De Uitvoeringstoets kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut www.zorginstituut.nl

¹³ Zorginstituut Nederland. Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket. <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2014/1408-uitvoeringstoets-procedure-voorwaardelijke-toelating-tot-basispakket/1408-uitvoeringstoets-procedure-voorwaardelijke-toelating-tot-basispakket>

6 Consequenties voor de praktijk

6.1 **Ingangdatum standpunt**

Het standpunt is vastgesteld in de vergadering van de Raad van Bestuur van 28 september 2015 en gaat per die datum in.

6.2 **Zorgactiviteiten**

Er is voor PLAAO bij patiënten met AF is een passende zorgactiviteit gemaakt. Deze behandeling valt niet onder de basisverzekering.

6.3 **Aanspraakcode**

Percutane mechanische linker hartoor sluiting 033049 heeft aanspraakcode 1602 (rood) omdat het geen verzekerde zorg is.

6.4 **Kostenconsequentieraming**

De kosten voor het Watchman device bedragen ongeveer € 6.426. De kosten voor het uitvoeren van een percutane occlusie van het linker hartoor inclusief de kosten voor het device worden geschat op ongeveer € 13.000.

De NVVC schat dat per jaar rond de 100-200 AF-patiënten met een contra-indicatie voor antistolling in aanmerking komen voor een LAAO. Totale kosten worden geschat op 1.300.000 tot 2.600.000 euro per jaar.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Bijlage 1 Overzicht geselecteerde studies

Databases/websites: Medline (Pubmed), EMBASE en Cochrane Library

Zoektermen: ("Atrial Fibrillation"[Mesh] OR (atrial*[tiab] AND fibrill*[tiab])) AND ("Atrial Appendage"[Mesh] OR (atrial[tiab] AND appendage[tiab])) AND (closure[tiab] OR occlusion[tiab] OR exclusion[tiab]) AND (stroke[tiab] OR "Stroke/prevention and control"[Mesh])

Referentie	Geïnccludeerd	Reden van exclusie
Searchdatum 3 juni 2015		
1. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 312: 1988-98.	X	
2. Bode WD, Patel N, Gehl AK. Left atrial appendage occlusion for prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol 2015; 43: 79-89.		Geen splitsing in populaties met en zonder contra-indicatie
3. Minguez JRL, Asensio JMN, Gragera JE, et al. Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. Heart 2015; 101: 877-83.	X	
4. Walker DT, Walker DT, Phillips KP, et al. Left atrial catheter ablation subsequent to Watchman(R) left atrial appendage device implantation: a single centre experience. Europace 2015; aheadofprint Mar 21.		N < 50
5. Gloekler S, Gloekler S, Shakir S, et al. Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. Clin Res Cardiol 2015; aheadofprint Mar 4.		Vergelijking van oude en nieuwe Amplatzer typen
6. Vorselaars VMM, Velthuis S, Swaans MJ, et al. Percutaneous left atrial appendage closure-An alternative strategy for anticoagulation in atrial fibrillation and hereditary hemorrhagic telangiectasia? Cardiovasc Diagn Ther 2015; 5: 49-53.		Andere indicatie

7. Jaguszewski M, Manes C, Puipe G, et al. Cardiac CT and echocardiographic evaluation of peri-device flow after percutaneous left atrial appendage closure using the AMPLATZER cardiac plug device. Catheter Cardiovasc Interv 2015; 85: 306-12.		Andere uitkomstmaat
8. Tzikas A, Tzikas A, Shakir S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. EuroIntervention 2015; 10: aheadofprint Jan 22.		Geen populatie met contra-indicatie voor OAC, geen RCT
9. Santoro G, Santoro G, Meucci F, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. EuroIntervention 2014; aheadofprint Oct 30.	X	
Searchdatum 29 september 2014		
1. Holmes DR, Kar S, Price M, 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;64:1-12.	X	
2. Ludwig Boltzmann Institu. Health Technology Assessment. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolie-prophylaxe bei patientinnen mit vorhofflimmern. Systematische Review. Update 2014. Decision Support Dokument Nr.: 44/1. Update ISSN online:1998-0469.	X	
3. Wiebe J, Bertog S, Franke J et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure with the amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2014;83:796-802.	X	
4. Whitlock R, Healey J, Vincent J, et al. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. Ann Cardiothorac Surg 2014; 3: 45-54.		Geen klinische studie
5. Kefer J, Vermeersch P, Budts W, et al. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. Acta Cardiol 2013; 68: 551-8.	X	

6. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> 2014; 7: 296-304.		Systematische review van observationele studies
7. Tsai YC, Tsai YC, Phan K, et al. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2014; aheadofprint Jul 26.		Andere behandeling
8. Gary Gan CH, Bhat A, Davis L, et al. Percutaneous transcatheter left atrial appendage closure devices: role in the long-term management of atrial fibrillation. <i>Heart Lung Circ</i> 2014; 23: 407-13.		Niet systematische review
9. Sakellaridis T, Argiriou M, Charitos C, et al. Left atrial appendage exclusion- Where do we stand? <i>J Thorac Dis</i> 2014; 6 Suppl 1: S70-S77.		Niet systematische review
10. Moss JD. Left atrial appendage exclusion for prevention of stroke in atrial fibrillation: review of minimally invasive approaches. <i>Curr Cardiol Rep</i> 2014; 16: 448.		Niet systematische review
11. Alli O, Alli O, Holmes DJ, et al. Evaluation of the WATCHMAN left atrial appendage closure device. <i>Expert Rev Med Devices</i> 2014; aheadofprint Jul 25.		Niet systematische review
12. John Camm A, Colombo A, Corbucci G, et al. Left atrial appendage closure: a new technique for clinical practice. <i>Heart Rhythm</i> 2014; 11: 514-21.		Niet systematische review
13. Yu CM, Khattab AA, Bertog SC, et al. Mechanical antithrombotic intervention by LAA occlusion in atrial fibrillation. <i>Nat Rev Cardiol</i> 2013; 10: 707-22.		Niet systematische review
14. Micieli A, Bennell MC, Pham B, et al. Identifying future research priorities using value of information analyses: left atrial appendage occlusion devices in atrial fibrillation. <i>J Am Heart Assoc</i> 2014; 3: pii: e001031.		Niet systematische review
15. Bergmann MW and Landmesser U. Left atrial appendage closure for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: rationale, devices in clinical development and insights into implantation techniques. <i>EuroIntervention</i> 2014; 10: 497-504.		Niet systematische review

16. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. J Am Coll Cardiol 2014; 64: 565-72.		Andere behandeling
17. Backer OD, Loupis AM, Ihlemann N, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention. Dan Med J 2014; 61: A4879.		Niet in systematische review van Ludwig Boltzmann institut
18. Amorosi SL, Armstrong S, Da Deppo L, et al. The budget impact of left atrial appendage closure compared with adjusted-dose warfarin and dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. Europace 2014; 16: 1131-6.		Andere uitkomstmaten
19. Miller MA, Miller MA, Gangireddy SR, et al. Multicenter study on acute and long-term safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage closure using an epicardial suture snaring device. Heart Rhythm 2014; aheadofprint Jul 25.		Andere behandeling
Searchdatum oktober 2013		
1. Alli O, Doshi S, Kar S, 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: 1790-8.	In systematische review van Ludwig Boltzmann institut	
2. Emmert MY, Emmert MY, Puippe G, et al. Safe, effective and durable epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: first long-term results from a prospective device trial. Eur J Cardiothorac Surg 2013; aheadofprint May 8.		Andere behandeling
3. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, 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: 2551-6.	In systematische review van Ludwig Boltzmann institut	

4. Urena M, Rodes-Cabau J, Freixa X, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013; 62: 96-102.	In systematische review van Ludwig Boltzmann instituut	
5. Whitlock RP, Whitlock RP, Vincent J, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). <i>Can J Cardiol</i> 2013; aheadofprint Sept. 19.		Andere behandeling
6. Meerkin D, Butnaru A, Dratva D, et al. Early safety of the Amplatzer Cardiac Plug for left atrial appendage occlusion. <i>Int J Cardiol</i> 2013; 168: 3920-5.		Follow-up te kort
7. Chun KJ, Chun KJ, Bordignon S, et al. Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: A prospective single-center experience. <i>Heart Rhythm</i> 2013; aheadofprint Aug 22.	In systematische review van Ludwig Boltzmann instituut	
8. Bartus K, Han FT, Bednarek J, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013; 62: 108-18.		Andere behandeling
9. Helsen F, Nuyens D, De Meester P, et al. Left atrial appendage occlusion: single center experience with PLAATO LAA Occlusion System((R)) and AMPLATZER Cardiac Plug. <i>J Cardiol</i> 2013; 62: 44-9.		Niet in systematische review van Ludwig Boltzmann instituut
10. Stone D, Stone D, Byrne T, et al. Early Results With the LARIAT Device for Left Atrial Appendage Exclusion in Patients With Atrial Fibrillation at High Risk for Stroke and Anticoagulation. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2013; aheadofprint Jun 13.		Follow-up te kort
11. Plicht B, Konorza TFM, Kahlert P, et al. Risk factors for thrombus formation on the Amplatzer Cardiac Plug after left atrial appendage occlusion. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> 2013; 6: 606-13.		Andere uitkomstmaten
12. Faustino A, Paiva L, Providencia R, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation for patients with contraindication to or failure of oral anticoagulation: a single-center experience. <i>Rev Port Cardiol</i> 2013; 32: 461-71.		Niet in systematische review van Ludwig Boltzmann instituut
13. Lewalter T, Ibrahim R, Albers B, et al. An update and current expert opinions on percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>Europace</i> 2013; 15: 652-6.		Geen klinische studie

14. Massumi A, Chelu MG, Nazeri A, et al. Initial experience with a novel percutaneous left atrial appendage exclusion device in patients with atrial fibrillation, increased stroke risk, and contraindications to anticoagulation. Am J Cardiol 2013; 111: 869-73.		Andere behandeling
15. Gafoor S., Franke J, Bertog S., et al. Left Atrial Appendage Occlusion in Octogenarians: Short-term and One-year Follow-up		Subgroep
Searchdatum maart 2013		
1. Danna P, Proietti R, Sagone A, et al. Does left atrial appendage closure with a cardiac plug system reduce the stroke risk in nonvalvular atrial fibrillation patients? A single-center case series. PACE 2012;36:347-353.		Niet in systematische review van Ludwig Boltzmann institut
2. Streb W, Szymala M, Kukulski T, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage using the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation: evaluation of safety and feasibility. Kardiologia Polska 2013;71:8-16.		Follow-up te kort
	In systematische review van Ludwig Boltzmann institut	
Searchdatum december 2012		
<u>Systematic review</u>		
1. Munkholm-Larsen S, Cao C, Yan TD, et al. Percutaneous atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Heart 2012; 98(12): 900-7		Veel data over PLAATO device die van de markt is gehaald.
<u>RCT's</u>		
1. Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. J Am Coll Cardiol 2012; 59(10): 923-9.		Andere uitkomstmaten
2. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, 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. Lancet 2009; 374(9689): 534-42.	In systematische review van Ludwig Boltzmann institut	

3. Crystal E, Lamy A, Connolly SJ, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): a randomized clinical trial of left atrial appendage occlusion during routine coronary artery bypass graft surgery for long-term stroke prevention. <i>Am Heart J</i> 2003; 145(1): 174-8.		Betreft een studie design
<u>Clinical Trials</u>		
1. Kim YL, Joung B, On YK, et al. Early experience using a left atrial appendage occlusion device in patients with atrial fibrillation. <i>Yonsei Med J</i> 2012; 53(1): 83-90.		Niet in systematische review van Ludwig Bolzmann institut
2. Ailawadi G, Gerdisch MW, Harvey RL, et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 2011; 142(5): 1002-9, 1009.		Andere behandeling
3. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2011; 77(5): 700-6.		Follow-up te kort
4. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. 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. <i>Circulation</i> 2011; 123(4): 417-24.	In systematische review van Ludwig Bolzmann institut	
5. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, 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. <i>EuroIntervention</i> 2010; 6(2): 220-6.		PLAATO device: van de markt gehaald.
6. Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 2010; 139(5): 1269-74.		Andere behandeling
7. Block PC, Burstein S, Casale PN, 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. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> 2009; 2(7): 594-600.		Andere soort afsluiting (clip)

8. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2007; 49(13): 1490-5.	In systematische review van Ludwig Boltzmann instituut	
9. Himbert D, Cachier A, Brochet E, et al. [Feasibility of percutaneous exclusion of the left atrial appendage: results of 11 cases] Faisabilite de l'exclusion percutanee de l'auricule gauche. A propos de 11 cas. <i>Arch Mal Coeur Vaiss</i> 2006; 99(6): 585-92.		Artikel in Frans
10. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, 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. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2005; 46(1): 9-14.		PLAATO device: van de markt gehaald.
11. Meier B, Palacios I, Windecker S, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2003; 60(3): 417-22.		Niet in systematische review van Ludwig Boltzmann instituut
12. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. <i>Circulation</i> 2002; 105(16): 1887-9.		PLAATO device: van de markt gehaald.
<u>Treatment outcome</u>		
1. Bai R, Horton RP, DI Biase L, et al. Intraprocedural and long-term incomplete occlusion of the left atrial appendage following placement of the WATCHMAN device: a single center experience. <i>J Cardiovasc Electrophysiol</i> 2012; 23(5): 455-61.		Andere uitkomstmaten
2. Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. <i>Eur Heart J</i> 2012; 33(21): 2700-8.		Andere uitkomstmaten
3. Gibson DN, Price MJ, Ahern TS, et al. Left atrial appendage occlusion for the reduction of stroke and embolism in patients with atrial fibrillation. <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown)</i> 2012; 13(2): 131-7.		Niet systematische review
4. Guérios EE, Schmid M, Gloekler S, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation. <i>Arq Bras Cardiol</i> 2012; 98(6): 528-36.	In systematische review van Ludwig Boltzmann instituut	

5. Lam YY, Yip GWK, Yu CM, et al. Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. Catheter Cardiovasc Interv 2012; 79(5): 794-800.		Niet in systematische review van Ludwig Bolzmann institut
6. Lopez-Minguez JR, Lopez-Minguez JR, Eldoayen-Gragera J, et al. Immediate and One-year Results in 35 Consecutive Patients After Closure of Left Atrial Appendage With the Amplatzer Cardiac Plug. Resultados inmediatos y a mas de un ano en 35 pacientes consecutivos a los que se realiza cierre de orejuela izquierda con el dispositivo Amplatzer Cardiac Plug. Rev Esp Cardiol 2012; aheadofprint Aug 29.		Artikel in Spaans
7. Mohammed I, Mohmand-Borkowski A, Burke JF, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2012; 13(2): 73-85.		Niet systematische review
8. Montenegro MJ, Quintella EF, Damonte A, et al. Percutaneous occlusion of left atrial appendage with the Amplatzer Cardiac PlugTM in atrial fibrillation. Arq Bras Cardiol 2012; 98(2): 143-50.		Niet in systematische review van Ludwig Bolzmann institut
9. Swaans MJ, Post MC, Rensing BJWM, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. Neth Heart J 2012; 20(4): 161-6.		Follow-up te kort
10. Friedman PA and Holmes DR. Non-surgical left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22(10): 1184-91.		Niet systematische review
11. Goette A. [Techniques for occlusion of the left atrial appendage: chances and risks] Techniken zum Verschluss des linken Herzohres : Chancen und Risiken. Nervenarzt 2011; 82(2): 172, 174-2, 179.		Niet systematische review
12. Cruz-Gonzalez I, Yan BP, Lam YY. Left atrial appendage exclusion: state-of-the-art. Catheter Cardiovasc Interv 2010; 75(5): 806-13.		Niet systematische review
13. Park JW, Leithauser B, Gerk U, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes. J Invasive Cardiol 2009; 21(9): 446-50.		PLAATO device: is van de markt

14. Ussia GP, Mule M, Cammalleri V, et al. Percutaneous closure of left atrial appendage to prevent embolic events in high-risk patients with chronic atrial fibrillation. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2009; 74(2): 217-22.		PLAATO device: is van de markt
15. Bayard YL, Ostermayer SH, Hein R, et al. Percutaneous devices for stroke prevention. <i>Cardiovasc Revasc Med</i> 2007; 8(3): 216-25.		Niet systematische review
16. El-Chami MF, Grow P, Eilen D, et al. Clinical outcomes three years after PLAATO implantation. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2007; 69(5): 704-7.		PLAATO device: is van de markt
Follow-up studies		
1. Weglarz P, Bochenek T, Swiat M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage to prevent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation who require but have contraindications to oral anticoagulation. <i>Neurol Neurochir Pol</i> 2012; 46(1): 87-91.		Niet in systematische review van Ludwig Bolzmann institut
Recente reviews (vanaf 2010)		
1. Bommer WJ. Current and future alternatives to warfarin for the prevention of stroke in atrial fibrillation. <i>Crit Pathw Cardiol</i> 2012; 11(2): 45-54.		Niet systematische review
2. Gibson DN, Price MJ, Ahern TS, et al. Left atrial appendage occlusion for the reduction of stroke and embolism in patients with atrial fibrillation. <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown)</i> 2012; 13(2): 131-7.		Niet systematische review
3. Han J, Cheng J, Mathuria N. Pharmacologic and nonpharmacologic therapies for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. <i>Pacing Clin Electrophysiol</i> 2012; 35(7): 887-96.		Niet systematische review
4. Landmesser U and Holmes DRJ. Left atrial appendage closure: a percutaneous transcatheter approach for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>Eur Heart J</i> 2012; 33(6): 698-704.		Niet systematische review
5. Mohammed I, Mohmand-Borkowski A, Burke JF, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation. <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown)</i> 2012; 13(2): 73-85.		Niet systematische review
6. Prasad V, Kaplan RM, Passman RS. New frontiers for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2012; 33(3): 199-208.		Niet systematische review

7. Banerjee A, Marin F, Lip GYH. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. <i>Stroke</i> 2011; 42(11): 3316-22.		Niet systematische review
8. Brenyo AJ and Aktas MK. Non-pharmacologic management of atrial fibrillation. <i>Am J Cardiol</i> 2011; 108(2): 317-25.		Niet systematische review
9. Friedman PA and Holmes DR. Non-surgical left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>J Cardiovasc Electrophysiol</i> 2011; 22(10): 1184-91.		Niet systematische review
10. Fuller CJ and Reisman M. Stroke prevention in atrial fibrillation: atrial appendage closure. <i>Curr Cardiol Rep</i> 2011; 13(2): 159-66.		Niet systematische review
11. Ganjehei L, Massumi A, Razavi M, et al. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. <i>Tex Heart Inst J</i> 2011; 38(4): 350-2.		Niet systematische review
12. Cruz-Gonzalez I, Yan BP, Lam YY. Left atrial appendage exclusion: state-of-the-art. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2010; 75(5): 806-13.		Niet systematische review
13. Park JW, Leithauser B, Rittger H, et al. Treatment strategies for prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation. <i>Clin Hemorheol Microcirc</i> 2010; 46(4): 251-64.		Niet systematische review
14. Singh IM and Holmes DRJ. Left atrial appendage closure. <i>Curr Cardiol Rep</i> 2010; 12(5): 413-21.		Niet systematische review
<u>Overige recente studies (vanaf 2011)</u>		
1. Aubry P, Juliard JM, Brochet E, et al. [Left atrial appendage percutaneous exclusion: Perspectives] Exclusion percutanee de l'auricule gauche : perspectives. <i>Ann Cardiol Angeiol (Paris)</i> 2012; 61(6): 423-31.		Artikel in Frans
2. Klug D. Left atrial appendage occlusion for prevention of thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation: Closing the door to hell. <i>Arch Cardiovasc Dis</i> 2012; 105(12): 619-22.		Niet systematische review
3. Aryana A, Saad EB, d'Avila A. Left atrial appendage occlusion and ligation devices: what is available, how to implement them, and how to manage and avoid complications. <i>Curr Treat Options Cardiovasc Med</i> 2012; 14(5): 503-19.		editorial

4. hattab AA and Meier B. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention among atrial fibrillation patients. Expert Rev Cardiovasc Ther 2012; 10(7): 819-21.		Niet systematische review
5. Plicht B, Kahlert P, Erbel R, et al. [Interventional left atrial appendage occlusion. A reasonable alternative to oral anticoagulation - even in the era of the new substances?]		Niet systematische review
6. Viles-Gonzalez JF, Reddy VY, Petru J, et al. Incomplete occlusion of the left atrial appendage with the percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion device is not associated with increased risk of stroke. J Interv Card Electrophysiol 2012; 33(1): 69-75.		PLAATO device: is van de markt
7. Bertog SC, Franke J, Wunderlich N, et al. Percutaneous left atrial appendage closure. Herz 2011; 36(6): 551-4.		Geen klinische studie
8. Contractor T and Khasnis A. Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation: A World without Anticoagulation? Cardiol Res Pract 2011; 2011, 752808.		Niet systematische review
9. Wagdi P, Ritter M, Salzer F. [Which patient with chronic atrial fibrillation suits well for device closure of the left atrial appendage?] Welcher Patient mit chronischem Vorhofflimmern kommt in Frage für einen perkutanen Vorhofohrverschluss? Praxis (Bern 1994) 2011; 100(6): 357-61.		Niet in systematische review van Ludwig Bolzmann institut

Bijlage 2 Overzicht van standpunten en richtlijnen

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/richtlijn	Datum
Aetna ¹⁴	Amerikaanse verzekeraar	Aetna beschouwt hartdevices voor occlusie van het linker hartoor (bijv. de Amplatzer plug of het Watchman device, niet een complete lijst) als experimenteel voor de preventie van beroertes en alle andere indicaties, omdat de effectiviteit ervan voor deze indicaties niet is vastgesteld.	2013
LBI ¹⁵	Oostenrijks HTA instituut	Opname van linker hartoor occlusie met behulp van een device bij AF-patiënten in het pakket wordt niet aangeraden omdat de bewijskracht ontbreekt.	2014
Blue Cross ¹⁶	Amerikaanse verzekeraar	Het gebruik van devices voor het afsluiten van het linker hartoor bij AF-patiënten wordt beschouwd als experimenteel. BCBSNC vergoed de behandeling daarom niet.	2014
HAS ¹⁷	Franse autoriteit voor gezondheid	De HAS is van mening dat linker hartoor occlusie een therapeutische plaats heeft in bij de behandeling van AF-patiënten met een hoog risico op een thrombo-embolische complicatie (CHAD2DS2-Vasc score ≥ 4) én een formele en permanente contraindicatie voor orale antistolling, vastgesteld door een multidisciplinaire commissie. De HAS beveelt het opzetten van een registratie aan.	2014
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence Brits onafhankelijk instituut met als doel richtlijnen en standpunten te	In de richtlijn van 2010 van het UK National Institute for Health and Clinical Excellence voor de toepassing van percutane LAA occlusie staat dat dit kan worden gebruikt wanneer gangbare preventieve therapievormen niet afdoende zijn. Patiënten moeten worden geselecteerd door een multidisciplinair team, patiënten moeten worden geïnformeerd over mogelijke alternatieve behandelingen en er dient een registratie te zijn van device of procedure gerelateerde complicaties. Bovendien wordt benadrukt dat percutane LAA een lastige procedure	2010

¹⁴ http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0791.html.

¹⁵ http://eprints.hta.lbg.ac.at/1029/1/DSD_44_Update2014.pdf.

¹⁶ http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/percutaneous_left_atrial_appendage_closure_device_for_stroke_prevention.pdf.

¹⁷ <http://tinyurl.com/pnp9cs>.

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/richtlijn	Datum
ESC ¹⁸	European Society of Cardiology	<p>is die dient te worden uitgevoerd door ervaren clinici, en alleen in centra met cardiothoracale chirurgie in huis.</p> <p>In de ESC richtlijnen voor de behandeling van atriumfibrilleren wordt geen concrete aanbeveling gedaan over het gebruik van devices ter preventie van intracardiale trombusvorming. Evenmin wordt het gebruik van deze devices geassocieerd bij gebrek aan voldoende (gerandomiseerde) studies. Er wordt stil gestaan bij de mogelijkheid om patiënten met een hoog-thrombo-embolische complicatie risico preventief te behandelen met een device in geval van contra-indicatie voor gebruik van vit K antagonisten. Hierbij wordt gerefereerd aan de non-inferiority outcome van het WATCHMAN device in de Protect-AF studie, maar tegelijkertijd wordt ook gewezen op het tot dan toe nog hoge peri-procedurele complicatie risico en de kans op onvoldoende LAA sluiting met secundaire trombus vorming als gevolg.</p>	2012
NVVC ¹⁹	Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie	<p>De Nederlandse vereniging voor Cardiologie (NVVC) heeft een position statement gepubliceerd over de LAA occlusie, waarin staat dat deze therapie kan worden beschouwd voor de preventie van thrombo-embolische complicaties bij de volgende AF-patiënten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - patiënten geïndiceerd voor Vit K antagonisten (VKA) met bloedingsproblemen in het verleden - patiënten geïndiceerd voor VKA therapie met een HASBLED score ≥ 3 - patiënten met een geschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of patiënten met CVA onder VKA therapie - patiënten met een CHA2DS2-VASc score ≥ 3 	2012
AHA/ASA ²⁰	American Heart Association/American Stroke Association	De AHA/ASA meldt dat de effectiviteit van occlusie van het linker hartoor onzeker is bij AF-patiënten met een beroerte of TIA is (Class IIb; Level of Evidence B).	2014

¹⁸ http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/guidelinesdocuments/guidelines_focused_update_atrial_fib_ft.pdf

¹⁹ <https://www.nvvc.nl/media/richtlijn/135/Position%20statement%20hartoorsluiting%20DEF.pdf>

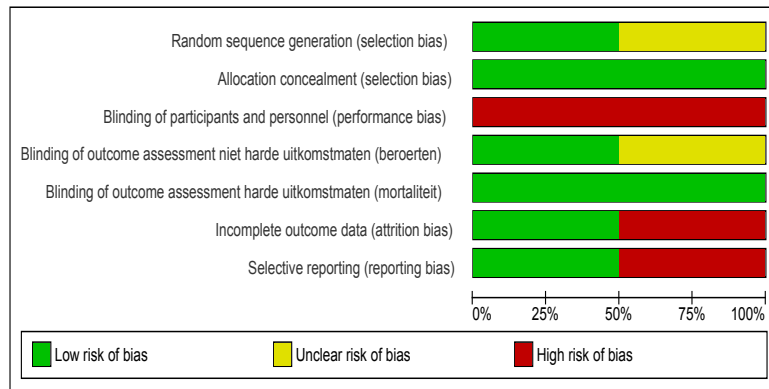
²⁰ <https://stroke.ahajournals.org/content/early/2014/04/30/STR.000000000000024.full.pdf>

Bijlage 3 Beoordeling kwaliteit PROTECT-AF en PREVAIL trial

	PROTECT-AF trial	PREVAIL trial
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	ja	Deels, de interventie is voor 407/475 patiënten gerandomiseerd verlopen. 68 patiënten zijn via een roll-in proces ingeschreven. Deze roll-in procedure wordt niet beschreven. Dit levert vragen op of de randomisatieprocedure goed is uitgevoerd.
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	ja	ja
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	nee	nee
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja, de complicaties werden beoordeeld door een onafhankelijk comité	onbekend
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?		Ja, maar het % patiënten met hypertensie was hoger in de controle groep.
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	ja, er wordt vermeld dat een hoger proportie patiënten in de warfarine groep (22.5%) dan in de device groep (6.5%) niet wilde continueren in de studie. Het proportie patiënten lost to follow-up was gelijk voor beide groepen (4.5% vs. 2.8% in de warfarine en device groepen respectievelijk).	Nee, van de 407 gerandomiseerde patiënten worden de resultaten gerapporteerd. Het is niet duidelijk of de 68 patiënten behandeld zijn met PLAAO of niet.
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Ja	ja

8 Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Nee, na implantatie van device werden patiënten behandeld met warfarine en aspirine voor 45 dagen. Patiënten stopten met warfarine als de TEE bij 45 dagen geen residuele flow toonde. Na stoppen warfarine werden patiënten tot zes maanden behandeld met clopidogrel (75 mg) en aspirine (81–325 mg). Patiënten in de controlegroep werden behandeld met warfarine voor de duur van de studie met een genormaliseerde ratio tussen 2 en 3. Deze ratio werd iedere 2 weken gecontroleerd voor 6 maanden en daarna tenminste 1 keer per maand.	Nee, na implantatie van device werden patiënten behandeld met warfarine en aspirine voor 45 dagen. Patiënten stopten met warfarine als de TEE bij 45 dagen geen residuele flow toonde. Na stoppen warfarine werden patiënten tot zes maanden behandeld met clopidogrel (75 mg) en aspirine (81–325 mg). Patiënten in de controlegroep werden behandeld met warfarine voor de duur van de studie met een genormaliseerde ratio tussen 2 en 3. Deze ratio werd iedere 2 weken gecontroleerd voor 6 maanden en daarna tenminste 1 keer per maand.
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja, op ClinicalTrials.gov staan alle oorspronkelijke uitkomstmaten in het protocol (NCT00129545) gerapporteerd. Er zijn geen wijzigingen ten opzichte van de oorspronkelijke uitkomstmaten.	Onduidelijk: Op ClinicalTrials.gov (NCT01182441) worden oorspronkelijke uitkomstmaten genoemd, die afwijken van de huidige uitkomstmaten.
10. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	Nee, studie is gesponsord door Atritech en opgezet door DRH en de Mayo Clinic, die potentiële belangen hebben in Atritech. De sponsor heeft geen rol gehad in de data analyse, de interpretatie of het schrijven van het rapport. Een aantal auteurs, hebben financiële grants ontvangen van de sponsor of zijn werknemer bij een bedrijf dat een contract heeft met Atritech.	Nee, studie is gesponsord door Atritech/Boston Scientific. Een aantal auteurs heeft financieel belang in de technologie of ontvangen grants van de sponsor en/of is een lid van de advies commissie voor PLAAO.

Bijlage 4 Risk of Bias PROTECT-AF en PREVAIL trial



		Random sequence generation (selection bias)					
		Allocation concealment (selection bias)					
		Blinding of participants and personnel (performance bias)					
		Blinding of outcome assessment niet harde uitkomstmaten (beroerten)					
		Blinding of outcome assessment harde uitkomstmaten (mortaliteit)					
		Incomplete outcome data (attrition bias)					
		Selective reporting (reporting bias)					
PREVAIL TRIAL	?	+	-	?	+	-	-
PROTECT-AF TRIAL	+	+	-	+	+	+	+

Bijlage 5 Overzicht kenmerken PROTECT-AF en PREVAIL trial bij patiënten zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen.

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Indicatie	Interventie (aantal), Devices, Follow-up	Baseline-gegevens	Resultaat	Risico op bias	Commentaar
PROTECT-AF multicenter trial	AF met CHADS ₂ score \geq 1	Percutane LAA n = 463 Warfarine: n = 244 <u>Device:</u> Watchman <u>Follow-up:</u> 3.8 (SD1.7) jaar.	PLAAO vs. Warfarine Leeftijd: 71.7 jr. vs. 72.7 jr. CHADS ₂ score: 1: 34% vs. 27% 2: 34% vs. 36% 3: 19% vs. 21% 4: 8% vs. 10% 5: 4% vs. 4% 6: 1% vs. 2%	PLAAO vs. Warfarine Onverklaard /cardiovasculair overlijden 17/463 vs. 20/244: RR 0.45 (95%BI 0.24-0.84). Ischemische beroerte 26/463 vs. 20/244; RR 0.69 (95%BI 0.39-1.20). Hemorragische beroerte 3/463 vs. 10/244: RR 0.16 (95%BI 0.04-0.57). Systemische embolieën 3/463 vs. 0/244: (RR 3.7 (95%BI 0.19-71.27). 7 dagen procedure gerelateerde complicaties: 8.7% Pericardiale effusie: 1.6% Procedurele en	Studie gesubsidieerd door Atritech, Inc.	Na publicatie van de korte termijnresultaten was er veel commentaar op de deze trial. Het commentaar omvatte onder andere: 1. Frequentie van beroerte was onverwacht hoog (3,2 per 100 patiënt-jaren) in de warfarine groep gezien het feit dat de meeste patiënten een CHADS ₂ score 1 of 2 hadden; 2. In de LAA occlusie groep, had 12% van de patiënten het device toch niet gekregen en bij zes maanden na occlusie bleef ongeveer één op de vijf patiënten warfarine gebruiken; 3. Patiënten in de PLAAO groep beëindigden warfarine en gingen over op aspirine en clopidogrel, controles werden behandeld met warfarine. De trial vergeleek dus niet Watchman plus korte-termijn warfarine met warfarine alleen; 4. De studie bevatte geen patiënten die gecontra-indiceerd zijn voor warfarine, wat een populatie is waarvoor deze behandeling juist geschikt zou kunnen zijn; 5. PLAAO wordt geacht effectief te zijn door het voorkomen van ischemische beroerte, maar het voordeel van de interventie arm werd gedreven door een vermindering van de hemorragische beroertes; 6. 1 op 20 patiënten in de PLAAO groep had een ernstig ongewenste complicatie die een interventie vereiste (pericardiale effusie

				device gerelateerde beroerten: 1.1%. Device embolisatie: n =2		drainage-inrichting of retrieval); 7. De grenswaarde voor non-inferioriteit lag zo laag dat de auteurs zich afvragen of het resultaat werkelijk non-inferioriteit aantoont. 8. Voldoende grote studies, waarbij PLAAO wordt vergeleken met een adequate behandeling met medicatie, zijn nodig vooral ook in patiënten met hogere CHADS ₂ scores en met een TIA of CVA in de voorgeschiedenis. 9. korte follow-up
						Dit commentaar is aanleiding geweest om de PREVAIL trial op te zetten.
PREVAIL multicenter trial	AF met CHADS ₂ score ≥ 2	Percutane LAA (n = 269) afsluiting versus Warfarine (n = 138) <u>Device:</u> Watchman <u>Follow-up:</u> ong. 24 maanden	PLAAO vs. Warfarine CHADS ₂ score: 1: 7,8% vs. 8.7% 2. 50.9% vs. 44.9% 3. 24.2 vs. 26.1% 4. 12.38% vs. 15.2% 5. 4.5% vs. 5.1% 6. 0.4% vs. 0.0%	PLAAO vs. Warfarine Onverklaard /cardiovasculair overlijden 8/269 vs. 6/138 Ischemische beroerte 13/239 vs. 1/138 Hemorragische beroerte 2/269 vs. 2/138 Systemische embolieën 1/269 vs. 0/138. 7 dagen procedure gerelateerde complicaties: 4.2% Pericardiale effusie: 0.4%. Procedurele en device gerelateerde beroerten: 0.4%. Device embolisatie: n =2	Studie gesubsidieerd door Atritech, INC.	Korte follow-up. De studie bevatte geen patiënten die gecontra-indiceerd zijn voor warfarine, wat een populatie is waarvoor deze behandeling juist geschikt zou kunnen zijn.

Bijlage 6 Overzicht niet vergelijkende studies bij patiënten met een contra-indicatie voor antistollingsmiddelen of bij wie behandeling met N(OAC) niet effectief was.

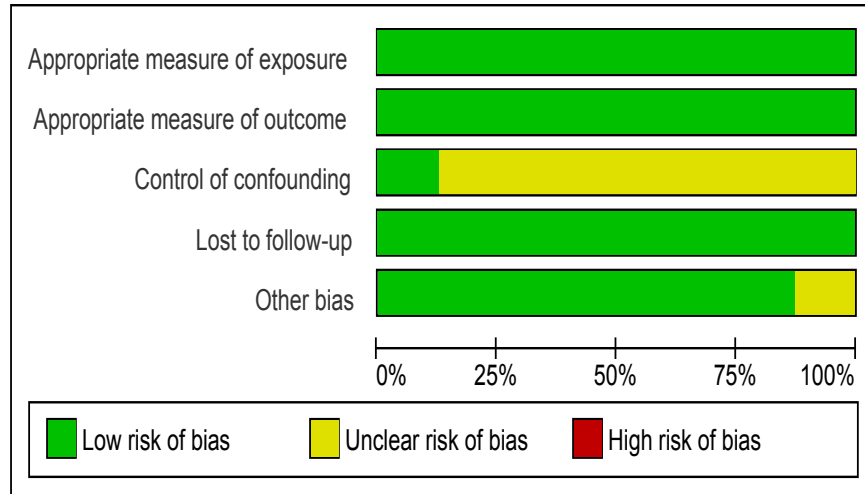
Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Indicatie	Interventie (aantal), Devices, Follow-up	Baseline-gegevens	Uitkomstmaat Mortaliteit, beroerte, bloeding	Uitkomstmaat Procedurele complicaties	Risico op bias	Commentaar
Minguez et al., 2015 Case series: Multicenter studie	AF met een contra-indicatie voor OAC.	Percutane LAA (n = 167) <u>Device:</u> Amplatzer cardiac plug Follow-up: gemiddeld 22 maanden (8.3 maanden)	Gemiddelde CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ -VASc and HAS-BLED scores en 25th-75th percentile waren, respectievelijk, 3 (2-4), 4 (3-6) and 3 (3-4).	Mortaliteit: n = 17 (10.8%) Grote bloeding: n = 9 (5.7%) Kleine bloeding: n = 7 (4.4%) TIA: n = 7 (4.4%) Device thrombus: 13 (8.2%)	Totaal: 5.38%	Selectiebias, geen controlegroep	
Santoro et al., 2014 Case series (2 centra) (retrospectieve data-verzameling).	AF met (CHADS ₂ of CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥1) en niet geschikt voor langetermijn OAC.	Percutane LAA afsluiting (n = 134) <u>Device:</u> Amplatzer cardiac plug Follow-up: gemiddeld 1.8 jaar (range 42 dagen - 4.3 jaar).	CHA ₂ DS ₂ VAS score: mediaan 4 (interkwartiel range (3-5)). HAS-BLED score: mediaan 3 (interkwartiel range 2-3.75). 92 patiënten (68.7%) had een CHA ₂ DS ₂ -VASc score en	Mortaliteit: n = 7 (5.4%) Ischemische beroerte: n = 2 (1.56%) Hemorragische complicatie: n = 7 (5.4%) Myocard infarct: n = 2 (1.56%)	Totaal: 9 (6.7%) Tamponade: n = 2 Pericardiale effusie: 1 Kleine pericardiale effusie: 3 Kleine bloeding: 2 TIA: 1	Selectiebias, geen controlegroep	

			een HAS-BLED van ≥ 3				
Wiebe et al., 2014 Case series: Single center studie	AF met CHADS ₂ score ≥ 1 en contra-indicatie voor VKA therapie	Percutane LAA afsluiting (n = 60) <u>Device:</u> Amplatzer cardiac plug <u>Follow-up:</u> 1.8 jaar (range 1.-2.8)	CHADS ₂ score: gemiddeld: 2.6 (SD 1.40) CHA ₂ DS ₂ VAS score: gemiddeld 4.3 (SD 1.7) HAS-BLED score: gemiddeld: 3.3 (SD 1.0)	Mortaliteit: 4.8% per jaar TIA: 0% Bloedingscomplicaties 8.7% waarvan grote bloeding 1.9% per jaar. Cardiovasculaire events: 15.5% Niet cardiovasculaire events: 18.4%	Totaal: 13.3% Waarvan: procedurele complicaties: 11.7% Procedurele bloeding: 1.7%	Selectiebias, geen controlegroep	Kleine studie Korte follow-up
Kefer et al., 2013 Belgische multicenter registratie	AF met CHADS ₂ score ≥ 2 en geen kandidaat voor orale antistolling	Percutane LAA afsluiting (n = 90) <u>Device:</u> Amplatzer cardiac plug <u>Follow-up:</u> 1 jaar	CHA ₂ DS ₂ VAS score: gemiddeld 4.4 (SD 1.8) HAS-BLED score: gemiddeld: 3.3 (SD 1.3)	Mortaliteit: n = 4 (4.4%) Beroerte: n = 2 (2.2%) Myocard infarct: n = 1 (1.1%) Tamponade: n = 1 (1.1%)	Totaal: 9.9% Waarvan: Tamponade: n = 3 (3.3%) Beroerte: 0% Device embolisatie: 0% Kleine pericardiale effusie: 3 (3.3%) Mortaliteit: 2 (2.2%) Kleine bloeding: 1 (1.1%)	Selectiebias, geen controlegroep	Kleine studie Korte follow-up

Urena et al., 2013 Case series: single center studi	AF met CHADS ₂ score \geq 2 of CHA ₂ DS ₂ -VASc score \geq 2 en contra-indicatie voor OAC.	Percutane LAA afsluiting (n = 52) <u>Device:</u> AMPLATZER Cardiac plug <u>Follow-up:</u> gemiddeld: 20 maanden (SD 5)	CHADS ₂ score: mediaan 3 CHA ₂ DS ₂ VAS score: mediaan 5 HAS-BLED score: mediaan 4	Grote bloeding: 1.9% TIA: 1.9% Stroke: 1.9% Mortaliteit: 5.8% (Overall) Waarvan; cardiovasculair of neurologisch: 1.9% Cardiale tamponade: 1.9% Device embolisatie: 0% Pericardiale effusie: 0% Systemisch embolisme: 0%	Totaal: 13.4% Cardiale tamponade: 0% Device embolisatie: 1.9% Pericardiale effusie: 1.9% Grote bloeding: 3.8% TIA: 1.9% Mortaliteit: 0% Grote complicaties: 5.8%	Selectiebias, geen controlegroep	Kleine studie Geen patiënten lost to follow-up
Reddy et al., 2013 ASAP studie. Case series: multicenter studie	AF met CHADS ₂ score \geq 1 en contra-indicatie voor OAC.	Percutane LAA afsluiting (n = 150) <u>Device:</u> Watchman device <u>Follow-up:</u> gemiddeld 14.4 maanden (SD 8.6).	CHADS ₂ score: gemiddeld 2.8 (SD 1.2). CHA ₂ DS ₂ VAS score: gemiddeld 4.4 (SD 1.7).	Stroke: n = 3 (1.7%) Bloeding: n = 1 (0.6%) Mortaliteit: n = 9 (5%). Systemische embolieën: n = 4 (2.3%)	Totaal: 9.3% Waarvan: Pericardiale effusie met tamponade: n=2 (1.3%) Pericardiale effusie zonder tamponade: n = 3 (2%) Device embolisatie: n = 2 (1.3%) Ischemic Stroke: n = 1 (0.7%) Grote complicaties: n = 2 (1.4%)	Selectiebias, geen controlegroep	Korte follow-up

Chun et al., 2013 Niet gerandomiseerde vergelijkende single center studie waarbij twee devices worden vergeleken.	AF met contra-indicatie voor of niet willen gebruiken van OAC.	Percutane LAA afsluiting (n = 80) <u>Device:</u> Watchman device (groep A) vs. Amplatzer Cardiac plug (groep B) <u>Follow-up:</u> mediaan 364 dagen.	Groep A vs. B CHA ₂ DS ₂ VAS score: 4.1 (SD 1.5) vs. 4.5 (SD 1.8) HASBLED score: 3.1 (SD 1.1) vs. 3.1 (SD 1.1).	Mortaliteit: groep A (n = 1) en groep B (n = 2) Stroke/TIA; n = 0 Na zes weken: Device thrombus: groep A (7.9%) vs. groep B (2.5%)	Tamponade: groep A = groep B (n = 1). Stroke: groep A = Groep B (n = 0) Mortaliteit: groep A = groep B (n = 0).	Selectiebias, geen controlegroep	Korte follow-up
Guerios et al., 2012 Case series: single center studie	AF met contra-indicatie voor OAC.	Percutane LAA afsluiting (n = 86) <u>Device:</u> AMPLATZER Cardiac plug <u>Follow-up:</u> 25.9 patiëntjaren (n = 69)	CHADS ₂ score: 3 (SD1)	Mortaliteit: n = 2 (1 vanwege respiratoir falen secundair aan broncho-pneumonie en 1 cardiaal overlijden, vanwege ernstig ischemische hartziekte) Beroerte: 0% TIA: 2.3% Device embolisatie: 0% Trombus formatie: 6 8.6%); deze werden adequaat behandeld na 3 maanden antistolling.	Totaal: 5.6% Waarvan; Cardiale tamponade: 1 (1.1) Pericardiale effusie: 1 (1.1%) Device embolisatie: 1 (1.1%) Periprocedurele cerebrale events: 2 (2.3%).	Selectiebias, geen controlegroep	Kleine studie Korte follow-up

Bijlage 7 Risk of bias niet-vergelijkende studies bij contra-indicatie voor OAC



	Appropriate measure of exposure	Appropriate measure of outcome	Control of confounding	Lost to follow-up	Other bias
Chun 2013	+	+	?	+	+
Guerios 2012	+	+	?	+	+
Kefer 2013	+	+	?	+	+
Minguez 2014	+	+	+	+	+
Reddy 2013	+	+	?	+	?
Santoro 2014	+	+	?	+	+
Urena 2013	+	+	?	+	+
Wiebe 2014	+	+	?	+	+

Bijlage 8 Forestplots en GRADE tabel van de middellange termijnresultaten (2.2-2.3 jaar follow-up) van de PROTECT-AF en PREVAIL trial

Onverklaard/cardiovasculair overlijden

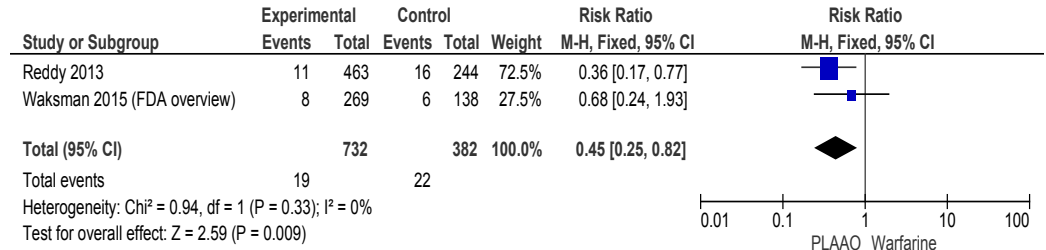


Fig.1 Gepoolde resultaten onverklaard/cardiovasculair overlijden bij 2.2-2.3 jaar na plaatsen Watchman device.

Ischemische beroerte

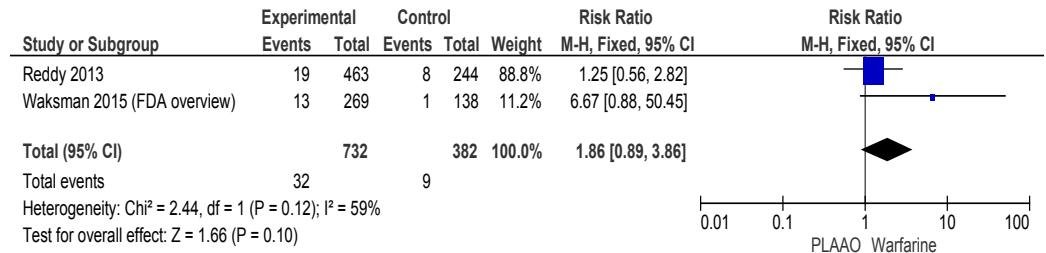


Fig.2 Gepoolde resultaten ischemische beroerte bij 2.2-2.3 jaar na plaatsen Watchman device.

Hemorragische beroerte

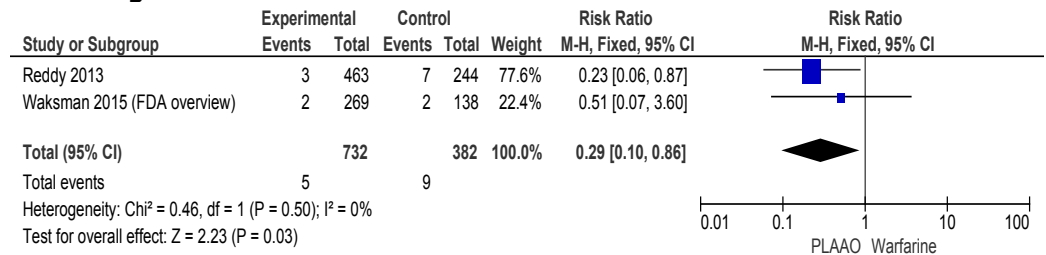


Fig.3 Gepoolde resultaten hemorragische beroerte bij 2.2-2.3 jaar na plaatsen Watchman device.

Systemische embolieën

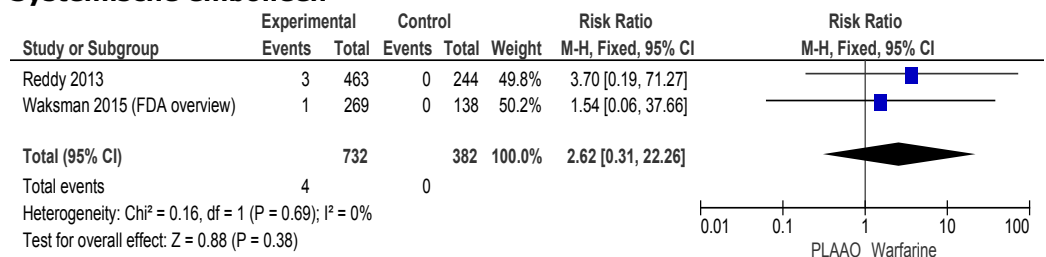


Fig.4 Gepoolde resultaten systemische embolieën bij 2.2-2.3 jaar na plaatsen Watchman device.

GRADE evidence tabel van uitkomsten PROTECT-AF trial en PREVAIL trial bij 2.2-2.3 jaar follow-up bij patiënten zonder contra-indicatie voor antistollingsmiddelen.

Author(s): I.B. de Groot

Date: 2015-04-01

Question: Should PLAAO versus Warfarine be used for Atriumfibrilleren?

Settings:

Bibliography: PROTECT-AF trial en PREVAIL trial

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PLAAO versus Warfarine	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Onverklaard/cardiovasculair overlijden (follow-up mean 2.2-2.3 years)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ²	none	19/732 (2.6%)	22/382 (5.8%)	RR 0.45 (0.25 to 0.82)	32 fewer per 1000 (from 10 fewer to 43 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Ischemische beroerte (follow-up mean 2.2-2.3 years)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ³	none	32/732 (4.4%)	9/382 (2.4%)	RR 1.86 (0.89 to 3.86) ⁴	20 more per 1000 (from 3 fewer to 67 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Hemor. beroerte (follow-up mean 2.2-2.3 years)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	very serious ²	none	5/732 (0.68%)	9/382 (2.4%)	OR 0.29 (0.09 to 0.86)	17 fewer per 1000 (from 3 fewer to 21 fewer)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Systemische embolieën (follow-up mean 2.2-2.3 years)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	very serious ⁵	none	4/732 (0.55%)	0/382 (0%)	RR 2.62 (0.31 to 22.26)	-	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL

¹ Follow-up < 3 jaar

² BI omvat zowel klinisch relevant effect als significant effect (geen klinisch relevant effect), kleine aantallen

³ BI omvat geen effect en (klinisch) relevant effect, I² = 59%, p = 0.012

⁴ Effectsize komt niet overeen met gepoolde effectsize 2.2-2.3 jaar na plaatsen Watchman device (RR 2.26 95%BI (0.44-11.49)).

⁵ BI omvat beschermend als geen beschermend effect, weinig events

Bijlage 9 Verslag LAAO bijeenkomst 25 maart 2015

Aanwezig:

- **Zorginstituut Nederland (ZIN):** Nicole Boluyt (LAAO case manager ZIN), Ingrid de Groot (adviseur en epidemioloog), Payaam Abrishami (promovendus).
- **Hart- en Vaat groep:** Hans van Laarhoven.
- **NVT:** Bart van Putte, cardiothoracaal chirurg (bestuurslid NVT).
- **NVVN:** Karin Klijn, neuroloog (bestuur NVVN).
- **NVVC:** Martin Schalijs, cardioloog (voorzitter project groep LAAO), Lucas Boersma, cardioloog (voorzitter NHRA), Marcel van der Linde, cardioloog (voorzitter BBC).

Niet aanwezig: Isabelle van Gelder (NVVC), Guido van Aarnhem (NVT), prof. Koudstaal (NVVN).

1. We starten met een voorstel ronde.
2. Nicole Boluyt geeft middels presentatie een samenvatting van de huidige procedure en achtergronden t.a.v. 'beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2015', waarbij het beoordelingskader is geactualiseerd en waarin de volgende elementen van belang zijn:
 - Relatieve effectiviteit: om standpunt te kunnen innemen over de effectiviteit van een interventie wordt een vergelijking gemaakt. Te bepalen per te beoordelen interventie:
 - Met welke interventie de te beoordelen interventie vergelijken? Het gaat om een vergelijking met de huidige praktijk.
 - Op welke doelgroep richt de interventie zich?
 - Welke uitkomsten zijn cruciaal/belangrijk (volgens GRADE)?
 - Uitkomst van de vergelijking (het relatieve effect) groot genoeg (m.a.w. is de uitkomst klinisch relevant)?
 - EBM (Evidence Based Medicine):
 - Zoeken en selecteren informatie: PICOT
 - Patient = de relevante patiëntenpopulatie;
 - Intervention = de te beoordelen interventie;
 - Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
 - Outcome = de relevante uitkomsten/uitkomstmaten;
 - Time = minimaal vereiste follow-up periode.
 - Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs
 - GRADE methode (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).
 - Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst
 - 'Passend bewijs profiel'.
 - Vaststellen eindbeoordeling/conclusie.
 - Proces van beoordeling en standpuntbepaling
3. Martin Schalijs geeft uitleg over de LAAO procedure met de verschillende devices en laat een video ervan zien.
4. De patiënten casuïstiek wordt kort besproken; allen geven aan de dilemma's van de casuïstiek die tevoren was gemaaid wel te begrijpen en herkennen.
5. Discussie:
 - PROTECT-AF 4-jaars follow-up wordt kort besproken:
 - Conclusie daarvan suggereert volgens de cardiologen dat LAAO beter is dan Warfarine bij onderzochte groep patiënten.
 - Nicole geeft aan dat er naar mening ZIN toch wel veel heterogeniteit in de onderzoeksgroep is, veel uitval en dat conclusies niet zomaar over de breedte afdoende valide lijken.
 - Volgens de cardiologen blijkt wel uit de onderzoeken dat er een leercurve vwb LAAO procedure is: meer doen geeft minder complicaties, voorts zijn veel complicaties heel mild en zonder blijvende schade (bijv. pericard effusie).
 - FDA heeft LAAO goedgekeurd voor VS (wel met verplichte vergoeding firma's voor data registry). Drie keer heeft een commissie naar de data gekeken en kwam steeds tot andere conclusies. Opvallend was dat in de FDA communicatie over de LAAO nu gesproken werd van een mogelijke toename van het aantal ischemische CVA's in de LAAO groep. Conclusie van de commissie: LAAO is waarschijnlijk wel veilig, maar niet effectief.
 - Martin, Lucas en Marcel geven aan dat we in Nederland nog zeker niet toe zijn aan overnemen FDA advies en doelgroep patiënten LAAO van de VS en uit de PROTECT-AF populatie; vanuit de NVVC zien we het nu niet als rechtstreeks alternatief voor antistolling als keuze mogelijkheid; wel is er hier zeker een groep

cardiologische patiënten die voor LAAO in aanmerking komt en waarbij wij tegen dilemma aanlopen: patiënten met BF, verhoogde CHADSVASc score en een 'absolute of zware relatieve contra-indicatie' t.a.v. (her)start antistollingstherapie. Dit bijv. na cerebrale bloeding, ernstige maag/darm bloeding, met grote kans op recidief bloeding zowel als op TEC. Vaak ook verhoogde HASBLED. Patiënten aantallen in deze groep in Nederland worden ingeschat als ca. 100-200 per jaar.

- Zowel Karin (NVT) als Bart (NVT) beamen dit wel, zij zien ook wel dat hiervoor een groep patiënten nu 'tussen wal en schip' vallen en waarbij je een alternatieve behandeling zoekt. Karin (NVT) geeft echter ook aan niet overtuigd te zijn dat LAAO beter is dan 'niets doen' in de categorie 'rug tegen de muur' patiënten. Verder geeft Karin aan dat er aanwijzingen zijn dat niet iedere cerebrale bloeding gelijk is (qua mechanisme, etc.) en dat daar Europees onderzoek naar loopt in de neurologie.
- Bart geeft aan dat vanuit de NVT inderdaad vrijwel geen onderzoeken/literatuur en data zijn over 'stand alone' cardiochirurgische LAA sluiting.
- Lucas geeft aan dat er ook patiënten zijn die een dermate verhoogde kans op bloedingen hebben, dat een collega specialiste (bijv. internist of MDL arts) al vooraf aan een doorgemaakte bloeding een 'absolute of zware relatieve contra-indicatie' t.a.v. antistollingstherapie heeft afgegeven. Ook die patiënten met AF geven een dilemma en bij hen zou je een LAA occlusie willen kunnen overwegen.
- Martin en Lucas geven aan dat bij de bovengenoemde patiëntengroep ook nu wel percutane LAAO procedures worden verricht, gefinancierd door de instellingen zelf, doch dat dit een steeds groter probleem wordt en dit zonder financiering vanuit de zorgverzekering zal gaan betekenen dat deze therapie straks aan patiënten zal moeten worden onthouden.
- Het is lastig om harde criteria voor juiste patiënten selectie voor een LAAO procedure te maken:
 - Alle aanwezigen bevestigen dat een Voorwaardelijke Toelating traject een 'brug te ver' is niet de onderzoeksvraag zal kunnen bevestigen die nodig is om een antwoord op de te stellen vragen t.a.v. 'stand der wetenschap en praktijk' c.q. de (relatieve) effectiviteit te geven (o.a. te kleine aantallen bij strenge indicatie en voor bredere indicatie groep vinden we e.e.a. nog niet geschikt).
 - Langer wachten op nieuwere gegevens wordt ook niet als zinvol geacht; er loopt een Europese Registry studie LAAO, doch de resultaten daarvan zijn op zijn vroegst in 2017 te verwachten; in de tussentijd moeten we wel verder hiermee. Ook de langer follow-up data van de PREVAIL studie duren nog wel even.
 - Neurologen vinden dat een Europese studie moet worden opgezet / haalbaar is waarin PLAAO wordt vergeleken met NOAC. De cardiologen achten dat niet haalbaar d.w.z. daarmee is het ook de vraag of dat duidelijker antwoorden oplevert dan de internationale studies die tot nu toe zijn gedaan.
- De cardiologen concluderen dat we deze AF patiënten categorie 'met dilemma' toch zouden moeten kunnen behandelen met percutane LAAO en dit dan om een toelating in de verzekerde zorg voor een beperkte groep patiënten zal gaan met een duidelijk indicatie protocol en goede data registry. We discussiëren nog over de criteria waaraan de patiënten zouden moeten voldoen.
 - Nicole geeft aan dat het ZIN behoefte heeft aan heldere criteria en afkappunten t.a.v. CHADSVASC, CHADS, HASBLED, etc. Het moet echt om een zeer strikte groep patiënten gaan. Dan nog beslist uiteindelijk de WAR of LAAO voor deze strikte groep patiënten verzekerde zorg is of niet.
 - Martin geeft aan dat dit lastig 'in beton te gieten' is.
 - Marcel doet de suggestie om i.e.g. wel naar CHADSVASC, evt. de HASBLED en zeker de contra-indicaties en onderliggende redenen daarvan te kijken, middels een beslisboom met vragen om uit te komen bij evt. percutane LAAO therapie. Dit eigenlijk min of meer conform de keuze daarvoor bij patiënten die nu in Nederland percutane LAAO ondergaan; deze beslisboom zou in een flowchart vorm kunnen. Tevens dienen goede uitleg en keuze mogelijkheden/opties naar de patiënt helder te zijn; kan bijv. via aanwezigheid van de patiënt bij de multidisciplinaire bespreking, hetgeen al in een aantal instellingen in Nederland gebeurt.
 - Bart stelt voor om een multidisciplinaire AF-bespreking daarin als voorwaarde mee te nemen.
 - Hans geeft aan dat je de patiënt ook goed mee zou kunnen nemen in de genoemde beslisboom en biedt aan hierin te ondersteunen en het patiënten perspectief hierin mee te nemen.
 - Martin geeft aan hierbij nog de antistollingsdeskundige Menno Huisman (LUMC) te willen raadplegen.

5. Afspraken en actie punten:

- Martin, Lucas en Marcel (en Isabelle) gaan zo helder en strict mogelijke criteria proberen op te stellen middels een beslisboom/flowchart voor de patiënten categorie die in aanmerking komt voor percutane LAAO en Lucas zal de data registry items uit de Europese percutane LAAO registry halen en die ook nog

eens naast het reeds opgestelde 'introductie protocol' percutane LAAO leggen; dit introductie protocol kan dan verder aangepast worden.

- Hans zal betrokken worden in de op te stellen beslisboom/flowchart en daar ook naar kijken vanuit patiënten (voorlichting) perspectief.
 - Nicole geeft aan dat zij met het ZIN parallel de literatuur studie (update) kunnen doen via de nieuwe werkwijze en e.e.a. zo goed mogelijk voor te bereiden voor een volgende WAR bespreking.
 - Verder contact en afspraken lopen via Nicole en Marcel.
6. Om ca. 19.15 uur wordt de constructieve en goede meeting afgesloten.

7 april 2015,

Marcel van der Linde, NVVC
Nicole Boluyt, ZIN

Literatuurlijst

- ⁱ Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Atriumfibrilleren. Utrecht, 2009. Rapportnr. M79. Beschikbaar via: nhg.artsennet.nl.
- ⁱⁱ Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
- ⁱⁱⁱ Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
- ^{iv} Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. Utrecht, 2008. Beschikbaar via www.cbo.nl.
- ^v Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
- ^{vi} Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- ^{vii} Camm AJ, Lip GYK, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413.
- ^{viii} Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-9.
- ^{ix} Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med* 1995;123:717-9.
- ^x Ludwig Boltzmann Institu. Health Technology Assessment. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thromboembolie-profylaxe bei patientinnen mit vorhofflimmern. Systematische Review. Update 2014. Decision Support Dokument Nr.: 44/1. Update ISSN online:1998-0469.
- ^{xi} Holmes DR, Kar S, Price M, 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;64:1-12.
- ^{xii} National Institute for Health and Clinical Excellence. Percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism. 2010.
- ^{xiii} Linker harttoorsluiting. Position statement. Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie. 2012. Opgesteld door de Nederlandse Hart Ritme Associatie.
- ^{xiv} Waksman R, Lakshmana K, Pendyala MD. Overview of the Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel Meetings on WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Therapy. *Am J Cardiol* 2015;115:378-84.
- ^{xv} Bai R, Horton RP, Di Biase L, et al. Intraprocedural and long-term incomplete occlusion of the left atrial appendage following placement of the Watchman device: a single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:455-61.
- ^{xvi} Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the watchman device in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:923-9.
- ^{xvii} Granger CB, Alexander, JH, McMurray JJV. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
- ^{xviii} Meier B, Blaauw Y, Khattab AA., et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention* 2014;10-online publish-ahead-of-print August 2014.