

Leidraad Linker Hartoor Sluiting

Introductie in de Cardiologische Praktijk 2017



NEDERLANDSE VERENIGING VOOR CARDIOLOGIE

28 juni 2017
Opgesteld door: NHRA

Leidraad Linker Hartoor Sluiting

Introductie in de Cardiologische Praktijk 2017

Inhoud

INLEIDING	2
PREVENTIE CVA'S DOOR ANTICOAGULANTIA	2
BLOEDINGEN DOOR ANTICOAGULANTIA	2
LINKER HARTOOR SLUITING	3
PERCUTANE LINKER HARTOOR SLUITING: OVERZICHT VAN DE DATA	3
EFFECTIVITEIT TER VOORKOMING VAN CVA'S	4
EFFECTIVITEIT TER VOORKOMING VAN BLOEDINGEN	4
EUROPESE ERVARING IN REGISTRIES EN GOEDKEURING VAN ANDERE DEVICES	4
INDICATIE VOOR LAAO	7
LITERATUUR.....	10
VOORWAARDEN VOOR DE PROCEDURE	14
BEELDVORMING RONDOM DE LAAO PROCEDURE.....	15
PRE-PROCEDURELE BEELDVORMING	15
PROCEDURELE BEELDVORMING TIJDENS LAAO.....	15
POST-PROCEDURELE BEELDVORMING	16
REGISTRATIE EN FOLLOW-UP	17
REGISTRATIE.....	17
PATIËNTEN BELEID TIJDENS FOLLOW-UP	17
TRANS-ESOFAGEALE ECHOCARDIOGRAFIE (TEE)	18
POLIKLINISCHE CONTROLES	18
ENDOCARDITISPROFYLAXE	19
EVALUATIE EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID LAAO.....	20
KOSTENPROFIEL LAAO	22
VELDEN VOOR NCDR REGISTRATIE	23
TOTSTANDKOMING	28

INLEIDING

Atriumfibrilleren (AF) is de meest voorkomende ritmestoornis van het hart. Deze ritmestoornis is op zichzelf niet direct gevaarlijk, maar gaat vaak gepaard met veel klachten waaronder hartkloppingen, kortademigheid, en verminderde inspanningscapaciteit. Een van de belangrijkste risico's van AF is het optreden van een CVA. De belangrijke hypothese voor de pathogenese hiervan is het ontstaan van een trombus door de lage bloedstroom in het hart, gevolgd door embolisatie hiervan naar de hersenen. De kans op een beroerte bij patiënten met AF kan worden ingeschat op basis van een aantal non-invasieve risico factoren, gebundeld in de CHA₂DS₂-VASc-score.¹⁻³ Deze score is met een Klasse la kwalificatie opgenomen, in Europa door de ESC, en in Nederland door de NVVC, in de richtlijn¹⁻³ voor de preventie van trombo-embolische complicaties bij AF patiënten.

Preventie CVA's door anticoagulantia

Om het risico op een CVA te verlagen, worden anticoagulantia gebruikt. Bij een CHA₂DS₂-VASc score van 0 en 1 is het risico laag en hoeft nog geen antistolling te worden gegeven. Bij een score van 2 of meer is orale antistolling (OAC) wel dringend geïndiceerd¹⁻³. OAC kan worden gegeven in de vorm van vitamine-K antagonisten (VKA) of directe orale anticoagulantia (DOAC). OAC vermindert de kans op een CVA bij AF met ongeveer 64%.⁴ De VKA's en DOAC's bieden een betere bescherming tegen CVA's dan acetylsalicylzuur. Het is nog steeds onbekend of er een relatie is tussen de vorm van het AF, paroxysmaal, persistent, of permanent, alsmede de duur van het AF, en de hoogte van het risico op CVA. AF kan bovendien relatief asymptomatisch verlopen. Soms ontstaat het CVA zelfs in een periode dat er slechts sinusritme wordt geregistreerd⁵. In de praktijk is het niet goed controleerbaar of behandelingen met als doel het behoud van sinusritme ook gegarandeerd succesvol zijn. Volgens de huidige richtlijnen is het daarom aangewezen om bij patiënten met AF, het gebruik van VKA's of DOAC's voor onbepaalde tijd door te zetten, ongeacht het ritme.^{2,3} Dit betekent dat zelfs bij een succesvolle ritmestrategie, de antistolling niet mag worden verlaagd of gestaakt.

Bloedingen door anticoagulantia

Het gebruik van VKA's en DOAC's vergroot de kans op bloedingen. De kans op bloedingen onder deze medicijnen kan worden geschat aan de hand van meerdere risicofactoren. In de ESC richtlijn^{1,2} die ook in Nederland van kracht is, wordt hiervoor de HASBLED score aanbevolen. Vanaf een score van 3 of meer wordt het risico op bloedingen als belangrijk verhoogd beschouwd.² Dit is geen absolute contra-indicatie, maar dient wel te worden meegenomen in de overweging om OAC te starten. Grote gerandomiseerde studies van de DOAC's laten zien dat de effectiviteit en veiligheid van deze nieuwe middelen minstens gelijkwaardig is ten opzichte van VKA.⁶⁻⁸ Met name het aantal gevaarlijke hersenbloedingen blijkt lager bij gebruik van deze middelen. De DOAC's worden echter niet gezien als veilig alternatief na bloedingscomplicaties onder VKA.⁹

Bij een kleine groep patiënten met AF is er sprake van een therapeutisch dilemma: Er is een verhoogd risico op CVA, maar ook een contra-indicatie voor - of onvoldoende effect van - OAC. Bij deze patiënten komt het aan op de inschatting van de individuele arts en de wens van de patiënt, wat voor behandeling er dan wordt toegepast. Er is op dit moment weinig tot geen literatuur voorhanden die heeft onderzocht welke behandel strategieën er worden toegepast bij dergelijke patiënten, en wat het effect daarvan is.

Linker hartoor sluiting

Naar aanleiding van de problemen rondom het gebruik van OAC is een aantal jaren geleden een nieuwe ontwikkeling ingezet. Deze komt voort uit literatuur waarbij werd aangetoond dat het linker atrium hartoor een van de belangrijkste bronnen voor trombo-embolie blijkt te zijn. Afsluiting van het linker hartoor zou derhalve tot een belangrijke reductie van CVA moeten kunnen leiden. Daarmee zou behandeling met VKA's of DOAC's niet meer nodig zijn. Als het hartoor is afgesloten, is de verwachting dat minder bloedingen zullen optreden bij gelijkblijvende bescherming tegen CVA. Of Ascal minder bloedingen geeft ten opzichte van DOAC is nog steeds onderwerp van studie.⁸

Chirurgische eliminatie van het hartoor ter preventie van trombo-embolie, wordt al jaren op indicatie toegepast bij patiënten die een open-hart operatie ondergaan. Ook bij een chirurgische hartritme operatie, de zogenaamde (mini-)MAZE, is amputatie van het linker hartoor een standaard onderdeel van de ingreep. Momenteel onderzoekt de LAAOS III studie of het chirurgisch sluiten van het hartoor CVA's kan voorkomen bij patiënten met AF die een open hartoperatie moeten krijgen.¹⁰

Als stand-alone therapie lijkt een chirurgische ingreep echter te invasief. In het laatste decennium zijn er inmiddels meerdere percutane devices ontwikkeld die met behulp van minimaal invasieve katheter techniek linker hartoor sluiting kunnen verkrijgen.

Percutane linker hartoor sluiting: overzicht van de data

De meeste data komen van studies met het WATCHMAN device. Met dit device zijn twee gerandomiseerde (PROTECT AF en PREVAIL)^{11,12} en twee grote registratie studies (CAP en ASAP)^{13,14} verricht. Deze zullen hieronder worden besproken. In de PROTECT-AF werd linker hartoor afsluiting (LAAO) middels WATCHMAN vergeleken met VKA bij 707 patiënten met AF en een indicatie voor VKA (CHADS₂≥1). Patiënten met een contra-indicatie voor VKA werden logischerwijs uitgesloten in deze gerandomiseerde studie. In de LAAO-groep werd 45 dagen na succesvolle implantatie de VKA gestaakt, waarna patiënten 6 maanden clopidogrel gebruikten, in combinatie met Ascal voor onbepaalde tijd. Na 18 maanden follow-up bleek LAAO non-inferior t.o.v. VKA voor het gecombineerde eindpunt van CVA, cardiovasculaire dood, en trombo-embolische complicatie. Inmiddels blijkt uit de 4 jaar follow-up een significante 40% risico reductie van het gecombineerd eindpunt op CVA en mortaliteit, van 3.8% in de VKA-groep versus 2.3% in de LAAO groep ($p<0.05$).¹² In de PROTECT-AF was er wel sprake van een relatief hoge kans (8.7%) op peri-procedurele complicaties. Tamponade trad op bij 4.8%, procedure-gerelateerde CVA bij 1.1% en device embolisatie bij 0.6%.

Een vervolg registratie van de PROTECT-AF studie laat zien dat het procedure risico aanzienlijk afneemt zodra meer procedures worden gedaan.¹³ Tevens wordt ook de veiligheid verbeterd door betere voorbereiding en training van artsen vooraf.¹² In PREVAIL bleek de kans op een succesvolle implantatie verhoogd tot 95%, terwijl de kans op complicaties werd verlaagd tot 4.5%. Ook in deze studie werd non-inferioriteit t.o.v. VKA aangetoond voor het eindpunt beroerte en perifere embolie, echter niet voor het primaire eindpunt inclusief mortaliteit.

In PROTECT AF en PREVAIL werden LAAO en VKA direct met elkaar vergeleken, middels randomisatie van patiënten met AF en CHADS₂ ≥1. Patiënten met een contra-indicatie konden dus niet in deze studie worden opgenomen. De ASAP Registry¹⁴ was de eerste kleine LAAO-studie met langere follow-up voor beroerte bij patiënten met een contra-indicatie voor VKA. Bij 150 patiënten werd na de succesvolle LAAO ingreep alleen Ascal en clopidogrel (tot 6 maanden) gegeven zonder transitie met

VKA in de eerste 45 dagen.¹⁴ LAAO toonde een aanzienlijk lager aantal CVA's dan aan de hand van de CHADS₂ en CHA₂DS₂Vasc scores werd voorspeld op basis van historische data (1.7% vs. 7.3%). Na de complete follow-up van 5 jaar bleef dit lage event-rate behouden (1.8%). Hoewel deze studie een relatief klein aantal patiënten omvat toont het in elk geval aan dat LAAO zonder VKA transitie uitvoerbaar is.

Effectiviteit ter voorkoming van CVA's

In PROTECT AF is na 2.3 jaar follow-up de kans op een CVA 1.6 per 100 patiënt jaren in de WATCHMAN groep versus 1.6 per 100 patiënt jaar in de VKA groep.^{11,16} Daarbij zijn peri-procedurele events buiten beschouwing gelaten. In PREVAIL blijkt het aantal procedure gerelateerde CVA gereduceerd van 1.1% (PROTECT AF) naar 0.4%.¹¹ Bij secundaire preventie is het CVA-risico na 2.3 jaar follow-up 5.3% versus 8.2% (relatieve risico: 0.64 (95% CI 0.24-1.74)) voor respectievelijk Watchman en VKA. Derhalve lijkt de strategie hartoor sluiting gecombineerd met ascal een minstens gelijkwaardig alternatief voor VKA ter preventie van trombo-embolische complicaties bij AF. In een andere analyse van de PROTECT AF werd de grootste winst in de groep van secundaire preventie gezien.¹⁷

Effectiviteit ter voorkoming van bloedingen

Belangrijke overige bloedingen zijn alleen gerapporteerd in PROTECT AF. Hierbij was het aantal bloedingen in de LAAO en VKA groepen vergelijkbaar met 3.5 versus 4.1% (p=ns). Opgemerkt moet worden dat de follow-up van PROTECT AF beperkt was tot 18 maanden waarvan Ascal als monotherapie pas werd gegeven 6 maanden na implantatie. Mogelijkerwijs kunnen op termijn meer bloedingen worden voorkomen bij patiënten met hoog bleedingsrisico onder OAC.

De CAP en PREVAIL studie tonen aan dat door ervaring met het device, de procedure veiliger is geworden door betere training en voorbereiding.^{12,13} De kans op procedure gerelateerde tamponades daalde van 4.8% in PROTECT AF naar 1.9% in PREVAIL.

Door het omzetten van OAC naar Ascal daalt de kans op intracerebrale bloedingen na 2.3 jaar van 1.2% in de VKA arm naar 0.3% in de LAAO arm.¹⁴ Het belang van bloedingen onder Ascal in de populatie patiënten met een contra-indicatie voor OAC is onderwerp van voortgaand onderzoek.¹⁶

Europese ervaring in registries en goedkeuring van andere devices

Inmiddels zijn er naast de WATCHMAN nog 3 andere CE gemarkeerde devices: de Amplatzer Cardiac Plug, de Coherex Wavecrest, en het Lariat suture delivery device, die voor dezelfde indicaties beschikbaar zijn. Over deze devices zijn vooralsnog alleen gegevens uit registratie studies beschikbaar. In onderstaande Tabel¹⁷ staat een overzicht van lopende studies met harttoorsluiting. Daarnaast zijn er nog een aantal vergelijkbare devices in opkomst waarvoor nog geen CE markering bestaat.

De eerste resultaten van grote onderzoeken in Europa zijn inmiddels ook gepubliceerd. Inmiddels is er ook een grote multicenter, multinationale registry studie gedaan met het AMPLATZER device in 1047 pt.¹⁸ In deze registry had 85% van de patiënten een contra-indicatie voor antistolling. Het device werd in 97% van patiënten succesvol ingebracht, met een succesvolle sealing in 98% van de implantaties. Een peri-procedurele majeure complicatie werd gezien in 5.0% van de patiënten, met een 30-dagen mortaliteit van 0.8%. Tijdens follow-up gebruikte 88% van de patiënten DAPT en 8%

SAPT. Tijdens follow-up was het aantal beroertes 59% lager dan voorspeld o.b.v. de CHA₂DS₂-VASC score, en lag het aantal bloedingen 61% lager dan voorspeld op basis van de HAS-BLED score.

De EWOLUTION trial¹⁹ is een grote Europese registry met het WATCHMAN device waarbij 72% van de 1020 geïnccludeerde patiënten gecontra-indiceerd waren voor (N)OAC therapie. De CHA₂DS₂-VASC score was gemiddeld 4.5 met een HASBLED score van 3 of meer in 40% van de patiënten waardoor deze populatie gemiddeld hoger risico had op een beroerte of een bloeding ten opzichte van eerdere Watchman studies. De implantatie was succesvol bij 98.5% van de patiënten, met een perioperatieve complicatie in slechts 2.7% en procedurele sterfte in 1 pt (0.01%) door een luchtembolie. Inmiddels zijn de 1-jaars resultaten van de EWOLUTION²⁰ gepubliceerd waarbij het aantal beroertes met 1.1% ruim 84% lager lag dan voorspeld (7.2%) op basis van CHA₂DS₂-VASC score en het aantal majeure bloedingen met 2.3% ruim 54% lager was verwacht (5.0%) op basis van de HASBLED-score. Tijdens de follow-up liep het gebruik van (N)OAC terug van 27% naar 9% en gebruikte de meerderheid van de patiënten überhaupt alleen plaatjes-aggregatie remmers.

Deze resultaten zowel met de Watchman als de Amplatzer tonen dat deze procedure inmiddels zelfs in hoog risicopatiënten met een contra-indicatie voor antistolling veilig kan worden uitgevoerd. De langere termijn resultaten voor beroerte en bloeding worden in 2018 verwacht, maar door het lagere procedurele risico en de halvering van het aantal bloedingen na 1 jaar lijkt het logisch dat de netto-clinical benefit alleen maar beter zal worden dan in de eerder verrichte RCT. Voorlopig lijken RCT met een vergelijking tussen LAAO en NOAC niet van de grond te komen, zeker niet bij patiënten met een contra-indicatie voor antistolling. De kosten van een dergelijke studie zijn enorm, en de opzet van de studie uiterst complex. Nu LAA-sluiting in de meeste Westerse landen verzekerde zorg is geworden lijkt de noodzaak hiertoe dan ook lager. Wel is er behoefte aan studies om de noodzaak voor (langdurige) postoperatieve plaatjes remming verder te reduceren daar dit bloedingsrisico's nog verder zal verlagen. De ASAP-TOO en AMULET studies voor FDA goedkeuring van lagere antistolling en het ACP AMULET device zijn inmiddels in 2017 van start gegaan.

LAAO wordt al jaren in meerdere Europese landen gebruikt. In een aantal Europese landen is ook al een code waaronder implantatie van een hartoor sluitingsdevice wordt vergoed door de ziektekostenverzekeraar. Dit betreft onder andere Duitsland, Zwitserland, en Polen, terwijl er in Griekenland, Frankrijk, Engeland, en Italië partiële vergoedingen voorkomen. In België is LAAO per 1-1-2017 toegelaten als verzekerde zorg.

In Nederland is er sinds 2009 in een aantal ziekenhuizen ook al ervaring opgedaan met LAAO met verschillende devices.^{19, 21-23} Dit vond plaats onder lokaal initiatief vanuit zorginnovatie budget, aangezien LAAO niet tot het verzekerde zorg pakket behoorde. Voor het chirurgisch sluiten van het linker hartoor door middel van video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) is wel een vergoedingscode. Toch wordt tot op heden om allerlei redenen van deze optie weinig gebruik gemaakt.

Table 2 Ongoing trials on LAA occlusion/excision

Trial	Expected no. of patients	Intervention	Condition	Study design	Primary end-point	Status	Start date	Estimated completion date
LAAOSIII	4700	LAA occlusion (suture and/or surgical stapler)	AF and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass	Randomized	Stroke or systemic arterial embolism	Recruiting	July 2012	May 2019
Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Occlusion Devices	150	Device: LARIAT Device: WATCHMAN	AF	Observational model: Case control	Effect of LAA occlusion by LARIAT device Effect of LAA occlusion by WATCHMAN device	Recruiting	May 2012	May 2018
ELIGIBLE	120	LAA occlusion with Amplatzer device	AF	Randomized	Combined overall mortality, major bleeding, stroke, or procedure-related complications	Recruiting	February 2012	July 2014
ISAR-AF	120	Percutaneous closure of LAA by a closure device (not specified) Catheter ablation of AF	AF	Randomized	Composite endpoint of all-cause death, thromboembolic events, major bleeding BARC type III, rehospitalization, severe symptoms due to arrhythmias	Recruiting	November 2010	November 2013
PLACE III	100	LARIAT suture delivery device and accessories	AF	Single group assignment	Rate of complete exclusion	Not yet recruiting	September 2012	March 2014
Exclusion of the Left Atrial Appendage (LAA) with the TigerPaw System (LAAx Inc)	60	Device: LAAx TigerPaw System	Stroke	Safety/efficacy study	Dual primary safety and effectiveness outcomes including rate of device-related adverse and serious adverse events and extent of complete exclusion of LAA with minimal residual cavity	Recruiting	August 2009	October 2010
LAAOSII	50	Surgical occlusion of LAA Best medical practice for AF/stroke prevention per guidelines	AF and stroke	Randomized	Demonstration of efficacy of cut-and-sew and stapler technique of appendage occlusion by intraoperative transesophageal echocardiography, central adjudication	Recruiting	August 2009	October 2013
Atrial and Brain Natriuretic Peptide Secretion After Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage	50	WATCHMAN LAA closure technology	AF and stroke	Efficacy study	Change from baseline plasma ANP and BNP levels after transcatheter closure of LAA	Not yet recruiting	May 2010	January 2012
AMPLATZER Cardiac Plug Clinical Trial	3000	Device: AMPLATZER cardiac plug Active comparator: Optimal medical therapy (control)	AF	Randomized	Acute safety Long-term safety Effectiveness end-point: Occurrence of ischemic stroke and peripheral thromboembolism	Recruiting	May 2010	June 2017
Left Atrial Appendage (LAA) Occluders After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation	40	Device: LAA occlusion Procedure: Radiofrequency ablation	AF	Randomized	All stroke, systemic embolism, cardiovascular death	Recruiting	December 2011	December 2013
Safety and Effectiveness of Left Atrial Appendage Occlusion	37	AtriCure LAA exclusion system	AF	Safety/efficacy study	Safety: Device-related complications Efficacy: LAA occlusion	Not yet recruiting	September 2007	September 2012

AF = atrial fibrillation; ANP = atrial natriuretic peptide; BARC = Bleeding Academic Research Consortium; BNP = brain natriuretic peptide; LAA = left atrial appendage.

Tabel uit Camm AJ et al ¹⁷

INDICATIE VOOR LAAO

In Nederland vormen de richtlijnen van de European Society of Cardiology¹⁻³ de basis voor behandeling van hartpatiënten. Doorgaans worden deze richtlijnen nagenoeg integraal overgenomen, soms onder voorbehoud van enige specifieke amendementen voor de situatie in Nederland. Het standpunt over LAAO als behandeling ter preventie van trombo-embolische complicaties bij patiënten met atriumfibrilleren is opgenomen in de ESC Guideline Atrial Fibrillation. De laatste volledige ESC Guideline stamt uit 2010, waarna er in 2012 nog een Focused Update is verschenen over een aantal deelgebieden.

In de Guideline Atrial Fibrillation 2010 werd LAAO wel besproken, maar werd er geen formele classificatie aan toegekend. Ten tijde van het vervaardigen van de Guideline Atrial Fibrillation 2010 waren de resultaten van de gerandomiseerde klinische studie PROTECT-AF waarin WATCHMAN LAAO werd vergeleken met VKA, nog maar net gepubliceerd in The Lancet. Inmiddels zijn er meerdere registry studies verricht naar WATCHMAN LAAO die allen tot vergelijkbare resultaten kwamen met betrekking tot reductie van het aantal trombo-embolische complicaties ten opzichte van het a priori risico. In de 2012 Focused Update heeft LAAO wel een formele classificatie gekregen, welke in de 2016 editie zijn gehandhaafd. Voor Nederland leidt dit tot de volgende indicatiestelling:

- Bij patiënt met non-valvulair atriumfibrilleren met een hoog risico op trombo-embolische complicaties, en een contra-indicatie voor het gebruik van antistolling, kan LAAO worden overwogen Klasse 2 B, level of evidence B.
- De ESC richtlijnen worden door de NHRA/NVVC formeel overgenomen, en derhalve is de Klasse 2B indicatie voor LAAO ook in Nederland van kracht.
- LAAO kan pas worden overwogen bij een dwingende indicatie tot antistolling vanaf een CHA₂DS₂-VASC score van ≥ 2 én CHADS₂ score van ≥ 1 .
- Een contra-indicatie voor antistolling moet berusten op medisch-inhoudelijke argumenten waaronder intolerantie, incompatibiliteit, ineffectiviteit, of onmogelijkheid om deze medicatie op de juiste wijze te gebruiken, dan wel (het risico op) belangrijke bloeding met kans op herhaling.
- Een contra-indicatie moet irreversibel zijn en op de lange termijn aanwezig blijven.
- De besluitvorming om tot LAAO over te gaan, dient aan strikte voorwaarden te voldoen waarbij specifieke expertise van de specialist en het centrum een belangrijke rol speelt. Dit betreft de indicatiestelling, implantatie, beeldvorming, en follow-up. Het besluit om tot LAAO over te gaan dient in teamverband te gebeuren middels een specifiek daarvoor opgezette AF-team bespreking (ESC AF guideline 2016). Daarbij dient er expertise ingebracht te worden van de implanterende Cardiologen, de beeldvormende Cardiologen, Cardio-Thoracaal Chirurgen, een Neuroloog en het betreffende specialisme in geval van (risico) op bloeding of problemen met het gebruik van antistolling waaronder Neurologie, Longziekten, Maag/Darm/Lever ziekten, KNO-geneeskunde, Farmacologie, en Interne Geneeskunde.

De overwegingen voor deze classificatie worden in het navolgende verder beargumenteerd. Bij de ESC classificatie dient een aantal opmerkingen te worden gemaakt:

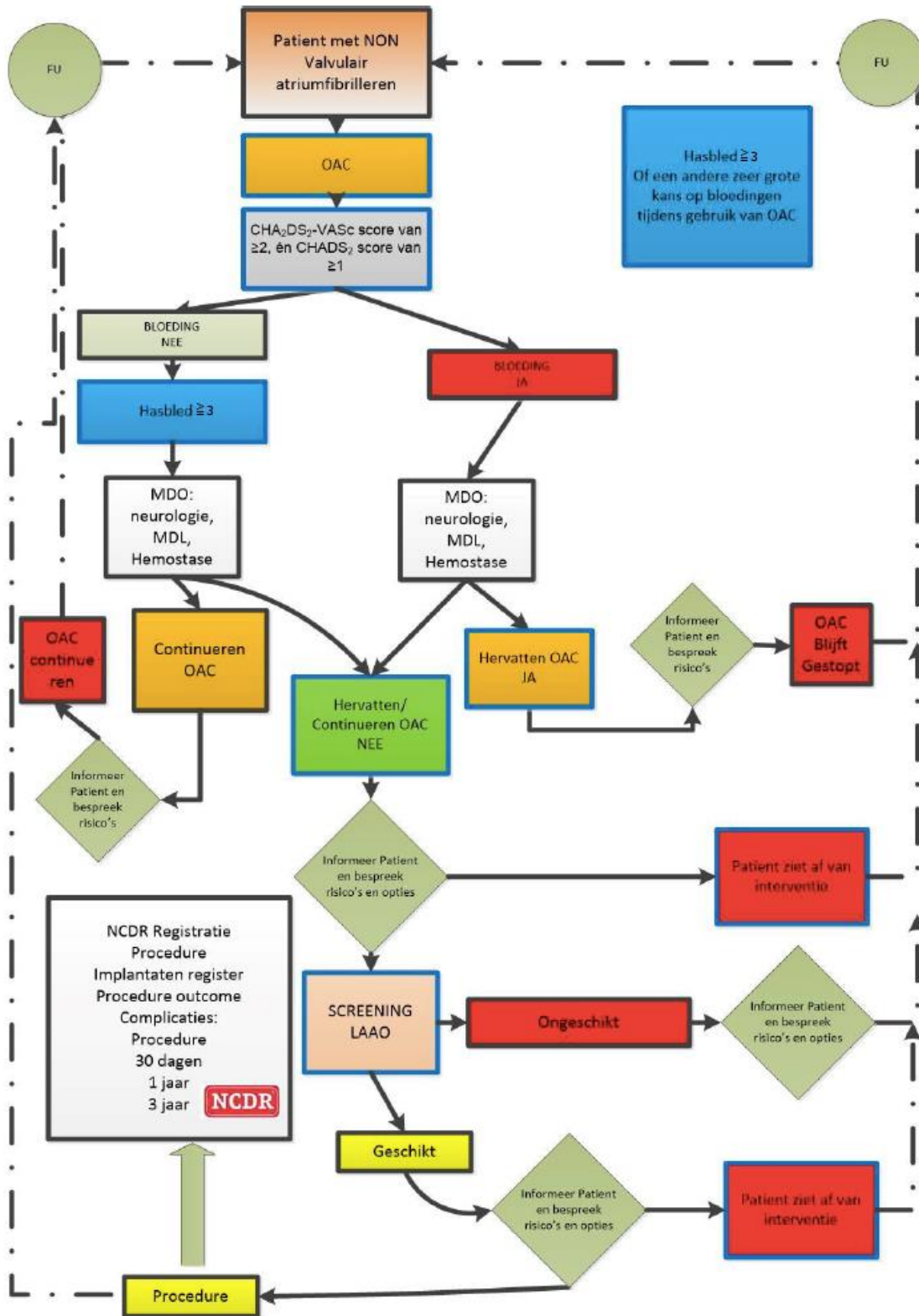
- In de 2016 ESC richtlijnen is er een absolute Klasse IA indicatie voor antistolling vanaf een CHA₂DS₂-VASC score van ≥ 2 . De resultaten in de PROTECT-AF en andere registry studies

werden verkregen bij patiënten met een CHADS₂ score van ≥ 1 . Op basis van deze gegevens dient een kandidaat daarom aan beide criteria te voldoen.

- Er is een lange termijn follow-up van PROTECT-AF uitgevoerd waarin LAAO superieur lijkt te zijn t.o.v. VKA. De studie was hiervoor echter niet primair opgezet, waardoor de wetenschappelijke waarde van deze bevinding meer onderzoek vergt.
- Er is een tweede gerandomiseerde klinische studie PREVAIL, waarin een directe vergelijking is gemaakt tussen WATCHMAN LAAO en VKA. De korte termijn resultaten tonen aan dat er minder procedurele complicaties waren in de WATCHMAN groep dan in PROTECT-AF. Lange termijn resultaten voor wat betreft trombo-embolische complicaties zullen pas over enige jaren ter beschikking komen.
- De 2B classificatie betreft patiënten met een contra-indicatie voor antistolling, terwijl de gerandomiseerde studies juist in een algemene populatie zonder contra-indicatie zijn gedaan. Hoewel patiënten met een contra-indicatie wel zijn opgenomen in registry studies, is de bewijsvoering juist in deze populatie niet zeer uitgebreid. De ASAP registry studie met 130 pt toont evenwel aan dat patiënten met een contra-indicatie voor antistolling veilig kunnen worden behandeld met WATCHMAN LAAO, met 6 maanden bloedplaatjesremming middels Clopidogrel, en Aspirine voor onbepaalde tijd. Aangezien het niet ethisch is om patiënten met een contra-indicatie bloot te stellen aan de risico's van antistolling, lijkt het onwaarschijnlijk dat er in de nabije toekomst een gerandomiseerde studie zal komen.
- In de 2012 Focused Update en de 2016 guideline van de ESC wordt er een lichte voorkeur voor de nieuwe DOAC anticoagulantia ten opzichte van VKA aangegeven met een klasse 2A. In de gerandomiseerde studies werd WATCHMAN LAAO echter alleen vergeleken met VKA. Er zijn geen gepubliceerde data beschikbaar waarbij de DOAC met LAAO worden vergeleken. Daar waar over antistolling wordt gesproken betreft het dus zowel VKA als DOAC, hoewel er wel onderscheid dient te worden gemaakt tussen de individuele middelen.
- Een contra-indicatie voor antistolling kan verschillende achtergronden hebben:
 - Intolerantie voor, dan wel bijwerkingen van, een of meerdere VKA dan wel DOAC. Daarbij dient in eerste instantie te worden overwogen om over te schakelen naar een ander gelijkwaardig middel indien mogelijk.
 - Co-morbiditeit of andere omstandigheden die het (juiste) gebruik van antistolling onmogelijk maken.
 - Ernstige (recidiverende) bloeding, dan wel een belangrijk verhoogd risico daarop volgens onder andere de HAS-BLED score.
 - Weigering van de patiënt om medicatie in te nemen op basis van gegronde medisch-inhoudelijke argumenten met onacceptabele gevolgen voor het leven van de patiënt.
- Er zijn inmiddels meerdere LAAO devices met een CE markering beschikbaar, welke in registry studies effectief en veilig lijken te zijn. Hoewel alleen het WATCHMAN device in een gerandomiseerde studie gelijkwaardig aan VKA is bevonden, lijkt het aannemelijk dat er een groepseffect voor alle devices is. Nieuwe gerandomiseerde studies en lange termijn vervolgstudies zullen moeten uitwijzen of al deze devices werkzaam zijn.

In onderstaande flowchart (figuur 1) wordt een beslisboom weergegeven om te overwegen tot LAAO over te gaan. Deze is adviserend, maar geenszins dwingend. Uiteindelijk zal de definitieve besluitvorming over LAAO in teamverband moeten worden genomen. De definitie van contra-indicaties voor antistolling kan worden vastgesteld met behulp van de flowchart zoals weergegeven

in de ESC Guideline voor de behandeling van AF uit 2016, en het schema (figuur 3) van het Munich consensus document door Tzikas et al. in Europace 2016²⁴. De indicatiestelling en registratie van het effect van de therapie kan worden gedaan in navolging van het schema zoals door CMS Medicare in de VS is opgesteld (figuur 4). Dit waarborgt een multidisciplinaire benadering van het probleem en het meten van uitkomsten van deze zorg-innovatie.

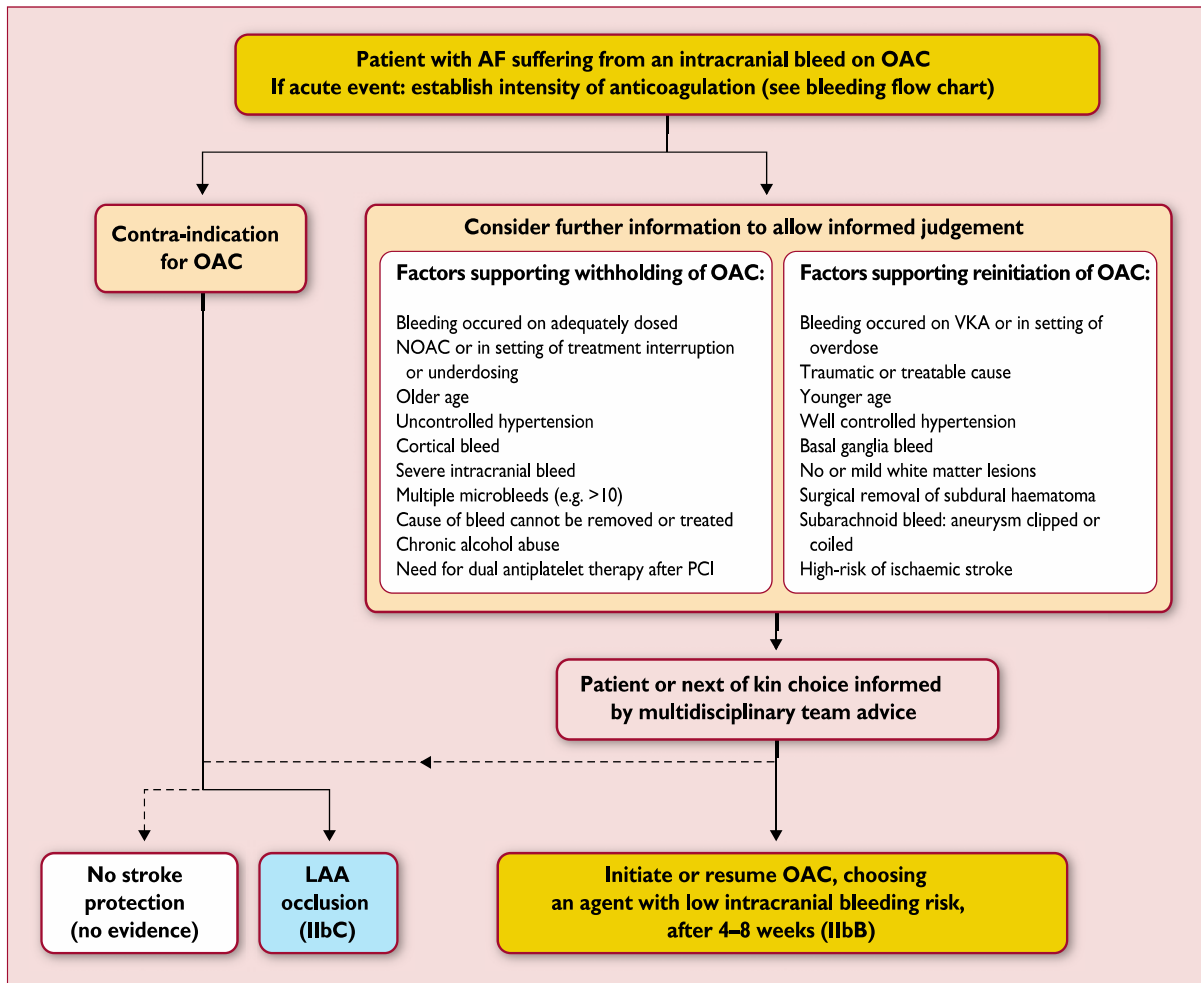


Leidraad Linker Harttoer Sluiting

LITERATUUR

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
2. Camm AJ¹, Lip GY, 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 European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-1678.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
5. Brambatti M1, Connolly SJ1, Gold MR1, Morillo CA1, Capucci A1, Muto C1, Lau CP1, Van Gelder IC1, Hohnloser SH1, Carlson M1, Fain E1, Nakamya J1, Mairesse GH1, Halytska M1, Deng WQ1, Israel CW1, Healey JS2; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014 May 27;129(21):2094-9.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MA, Yusuf F, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
9. Werkgroep NOAC's van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen.
10. 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.
11. 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;374:534-5422.
12. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1-12.
13. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial closure. Results from the Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continues access registry. *Circulation* 2011;123:417-424.
14. Reddy VY, Möbius-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;61:2551-2556.
15. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:807-17.
16. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation. 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720-729.

17. Camm AJ, Colombo A, Corbucci G, et al. Left atrial appendage closure: a new technique for clinical practice. *Heart rhythm* 2014;11:514-521.
18. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, Kefer J, Landmesser U, Nielsen-Kudsk JE, Cruz-Gonzalez I, Sievert H, Tichelbäcker T, Kanagaratnam P, Nietlispach F, Aminian A, Kasch F, Freixa X, Danna P, Rezzaghi M, Vermeersch P, Stock F, Stolcova M, Costa M, Ibrahim R, Schillinger W, Meier B, Park JW. LAAO for stroke prevention in AF: multicentre experience with the Amplatzer Cardiac plug. *EuroIntervention*. 2016 Feb;11(10):1170-9. doi: 10.4244/EIJY15M01_06.
19. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW; EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. 2016 Aug;37(31):2465-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehv730.
20. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, Gori T, Meincke F, Protopopov AV, Betts T, Foley D, Sievert H, Mazzone P, De Potter T, Vireca E, Stein K, Bergmann MW; EWOLUTION investigators. Efficacy and Safety of Left Atrial Appendage Closure with WATCHMAN in Patients with or without Contraindication to Oral Anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017 May 31 doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.038. [Epub ahead of print].
21. Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, Boersma LV. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. *Neth Heart J*. 2012;20:161-166.
22. Swaans M, Post M, Rensing B, Boersma L. Ablation for Atrial Fibrillation in Combination With Left Atrial Appendage Closure: First Results of a Feasibility Study. *J Am Heart Assoc*. 2012; ;1(5):e002212.
23. Swaans MJ, Alipour A, Rensing BJ, Post MC, Boersma LV. Catheter ablation in combination with left atrial appendage closure for atrial fibrillation. *J Vis Exp*. 2013 Feb 26;(72):e3818. doi: 10.3791/3818.
24. Tzikas A, Holmes DR Jr, Gafoor S, Ruiz CE, Blomström-Lundqvist C, Diener HC, Cappato R, Kar S, Lee RJ, Byrne RA, Ibrahim R, Lakkireddy D, Soliman OI, Nabauer M, Schneider S, Brachmann J, Saver JL, Tiemann K, Sievert H, Camm AJ, Lewalter T. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace*. 2016 Aug 18. pii: euw141. [Epub ahead of print].



AF = atrial fibrillation; LAA = left atrial appendage; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; PCI = percutaneous coronary intervention; VKA = vitamin K antagonist.

Table 1. Indications for LAAO therapy.

Potential indications	Examples
A. Patient not eligible for long-term OAC therapy (absolute or relative contraindications to OAC)	
<i>1. High risk for bleeding</i>	
History of major or minor bleeding (with or without OAC therapy)	<ul style="list-style-type: none"> – Intracranial bleeding – GI bleeding – Symptomatic bleeding in critical organ (i.e., ocular, pericardial, spinal cord) – Recurrent epistaxis needing medical attention
Increased risk for bleeding due to physical condition and/or comorbidities	<ul style="list-style-type: none"> – Recurrent falls with head trauma and significant musculoskeletal injury – Need for additional dual antiplatelet therapy for CAD and stenting – Diffuse intracranial amyloid angiopathy – Bowel angiodysplasia – Severe renal insufficiency/haemodialysis – Blood cell dyscrasia
<i>2. Inability to take OACs for reasons other than high risk for bleeding</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Intolerance – Documented poor adherence to medication – Documented variability in INR on warfarin – Higher risk occupation with increased injury potential – Patient's choice
B. Thromboembolic event or documented presence of thrombus in the LAA despite adequate OAC therapy	
	<ul style="list-style-type: none"> – Embolic stroke or other systemic thromboembolism on adequate OAC therapy with evidence for thrombus origin from the LAA ("malignant LAA") – Documented thrombus formation in the LAA on adequate OAC therapy
CAD: coronary artery disease; GI: gastrointestinal; OAC: oral anticoagulation	

The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) covers percutaneous left atrial appendage closure (LAAC) for non-valvular atrial fibrillation (NVAF) through Coverage with Evidence Development (CED) under 1862(a)(1)(E) of the Social Security Act with the following conditions:

A. *Left Atrial Appendage Closure devices are covered when the device has received Food and Drug Administration (FDA) Premarket Approval (PMA) for that device's FDA-approved indication and meet all of the conditions specified below:*

- *The patient must have:*
 - *A CHADS2 score ≥ 2 (Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 , Diabetes, Stroke/transient ischemia attack/thromboembolism) or CHA2DS2-VASc score ≥ 3 (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 65 , Diabetes, Stroke/transient ischemia attack/thromboembolism, Vascular disease, Sex category)*
 - *A formal shared decision making interaction with an independent non-interventional physician using an evidence-based decision tool on oral anticoagulation in patients with NVAF prior to LAAC. Additionally, the shared decision making interaction must be documented in the medical record.*
 - *A suitability for short-term warfarin but deemed unable to take long term oral anticoagulation following the conclusion of shared decision making, as LAAC is only covered as a second line therapy to oral anticoagulants. The patient (preoperatively and postoperatively) is under the care of a cohesive, multidisciplinary team (MDT) of medical professionals. The procedure must be furnished in a hospital with an established structural heart disease (SHD) and/or electrophysiology (EP) program.*
 - *The procedure must be performed by an interventional cardiologist(s), electrophysiologist(s) or cardiovascular surgeon (s) that meet the following criteria:*
 - *Has received training prescribed by the manufacturer on the safe and effective use of the device prior to performing LAAC; and*
 - *Has performed ≥ 25 interventional cardiac procedures that involve transeptal puncture through an intact septum; and*
 - *Continues to perform ≥ 25 interventional cardiac procedures that involve transeptal puncture through an intact septum, of which at least 12 are LAAC, over a two year period.*
- *The patient is enrolled in, and the MDT and hospital must participate in a prospective, national, audited registry that: 1) consecutively enrolls LAAC patients and 2) tracks the following annual outcomes for each patient for a period of at least four years from the time of the LAAC:*
 - *Operator-specific complications*
 - *Device-specific complications including device thrombosis*
 - *Stroke, adjudicated, by type*
 - *Transient Ischemic Attack (TIA)*
 - *Systemic embolism*
 - *Death*
 - *Major bleeding, by site and severity*

The registry must be designed to permit identification and analysis of patient, practitioner and facility level factors that predict patient risk for these outcomes. The registry must collect all data necessary to conduct analyses adjusted for relevant confounders and have a written executable analysis plan in place to address the following questions:

- *How do the outcomes listed above compare to outcomes in the pivotal clinical trials in the short term (≤ 12 months) and in the long term (≥ 4 years)?*
- *What is the long term (≥ 4 year) durability of the device?*
- *What are the short term (≤ 12 months) and the long term (≥ 4 years) device-specific complications including device thromboses?*

VOORWAARDEN VOOR DE PROCEDURE

Al ruim een decennium lang wordt het concept van LAAO middels katheter technieken doorontwikkeld en verder verfijnd naar aanleiding van ervaringen met de verschillende devices. Hoewel de ervaringen met LAAO in al deze studies gunstig lijken te zijn, dient bij de introductie van een nieuwe techniek in Nederland het juiste kader te worden geschapen om allereerst de veiligheid van de patiënt te waarborgen. Zoals in CAP en PREVAIL duidelijk is geworden, resulteert de toenemende ervaring met deze devices ook in verbetering van het veiligheidsprofiel. Het aantal procedurele complicaties werd ruim gehalveerd, waardoor de voordelen van device therapie boven OAC ook eerder tot hun recht kunnen komen.

Bij de introductie van LAAO in Nederland kan er worden geprofiteerd van de ervaringen die in andere landen en in andere centra zijn opgedaan. LAAO is een complexe behandeling waarbij het peri- en postoperatieve complicatierisico zo laag als mogelijk moet worden gehouden in de handen van specifiek getrainde en ervaren operateurs. Dit betekent in de praktijk dat de centra die willen starten met LAAO hiervoor de optimale setting moeten hebben. Daarnaast lijkt het verstandig het aantal centra te beperken tot enkele grotere interventie centra waar voldoende LAAO kan worden gedaan, en tevens te letten op regionale spreiding.

De OMS heeft recent de laatste hand gelegd aan de Leidraad Consensus voor de Introductie van Nieuwe Technieken. Ook zijn er wettelijke kaders voor ziekenhuizen van kracht geworden die een introductie protocol vereisen. Daarin worden duidelijke richtlijnen gegeven die dienen te worden gevolgd alvorens een nieuwe techniek kan worden ingevoerd in het betreffende ziekenhuis. Daarbij moet er specifieke expertise over de techniek worden opgebouwd, het ziekenhuis moet de benodigde infrastructuur hebben, de financiële kaders moeten duidelijk zijn, alle diensten en vakgroepen die bij het proces nodig zijn moeten betrokken worden bij de organisatie, en het ziekenhuis dient middels de interne daarvoor bestaande protocollen toetsen of aan alle voorwaarden voor veilige introductie is voldaan. Daarnaast moet tevoren worden bezien of de beoogde patiënten populatie in voldoende mate aanwezig is, om tot een minimaal volume te komen wat nodig is om de therapie op zinvolle en verantwoorde wijze in te bedden in de behandelopties voor de patiënt.

In het navolgende worden duidelijke richtlijnen gegeven waaraan het ziekenhuis en de betrokken specialisten dienen te voldoen:

- Het ziekenhuis heeft een afdeling Cardiologie, met zowel specialisatie op het gebied van de Interventiecardiologie als Electrofysiologie.
- Het ziekenhuis heeft een afdeling Cardio-thoracale Chirurgie on-site, welke in geval van complicaties direct hulp kan bieden.
- Aanwezigheid van protocol/richtlijn voor LAAO procedure en nazorg traject.
- Aanwezigheid hartkatheterisatie- of hybride operatie ruimte geschikt voor cardiale interventies.
- Aanwezigheid infectie preventie protocol/programma volgens WIP richtlijnen.
- Het ziekenhuis verricht jaarlijks minimaal 10 LAAO procedures per operateur en per type LAAO device. Bij een lager volume wordt optimale kennis en vaardigheid met een of meerdere devices onvoldoende gewaarborgd.

- De indicatie wordt multidisciplinair besproken door tenminste 1 implanterend cardioloog, 1 beeldvormend cardioloog, en betreffende andere specialismen afhankelijk van de specifieke contra-indicatie.
- Beschikbaarheid van transoesophageale echocardiografie, en beeldvormend cardioloog met specifieke scholing en ervaring met LAAO.
- Er zijn minimaal 2 cardiologen die ervaring hebben met de procedure waarvan ten minste 1 operateur minimaal 10 LAAO procedures per jaar verricht.
- Operateur en ondersteunend team verrichten regelmatig linkszijdige atriale ingrepen en zijn ervaren in het verrichten van transeptale puncties.
- De operateur is getraind en gecertificeerd voor LAAO behandelingen.
- Echocardiografist is getraind en bekend met de beeldvorming rond LAAO behandeling.
- Het team is bekend met de LAAO behandeling en materialen.
- Er zijn minimale trainingsvereisten alvorens het volledig zelfstandig toepassen van LAAO kan worden ingevoerd:
 - Online training voor het betreffende LAAO device.
 - Virtuele/simulator training voor het betreffende LAAO device.
 - Het bijwonen van enkele (2-3) procedures in een centrum met LAAO ervaring.
 - De eerste 2-3 procedures worden onder supervisie van een proctor verricht.
 - De procedures worden bij voorkeur geclusterd op specifieke dagen.
- Het ziekenhuis heeft een eigen elektronisch databasesysteem ter beschikking waarin alle relevante patiënt-, procedure- en complicatiedata geregistreerd dienen te worden.

Beeldvorming rondom de LAAO procedure

Zorgvuldige pre-procedurele beeldvorming van het hart en linker hartoor is een essentieel onderdeel van een LAAO programma. Ruime ervaring met diverse beeldvorming technieken is een vereiste. Het linker hartoor kan worden gevisualiseerd middels transthoracale echocardiografie (TTE), transesophageale echocardiografie (TEE), intracardiale echocardiografie (ICE), cardiale magnetische resonantie imaging (MRI), of computerised tomography (CT). TEE wordt door de commissie op dit moment gezien als de beeldvorming techniek van 1e keuze bij pre-, peri- en post-procedurele beeldvorming van het linker hartoor.

Pre-procedurele beeldvorming

Het is belangrijk om afwezigheid van een linker hartoor trombus voor de procedure vast te stellen. Aanwezigheid van een stolsel is een contra-indicatie voor percutane LAA sluiting. Pre-procedurele TEE kan ook gebruikt worden om te evalueren of het hartoor geschikt is voor LAA sluiting. Afhankelijk van het type device zijn er bepaalde eisen waaraan het hartoor moet voldoen voor succesvolle device plaatsing. Het hartoor kan het beste worden gevisualiseerd middels de mid-oesophageale opname. Met behulp van de multiplane functie, kan het hartoor in meerder richtingen worden gevisualiseerd (0°, 45°, 90° and 135°). Aanvullende karakterisering van de vorm van het LAA Kan worden uitgevoerd met 3D TEE of pre-procedurele MRI of CT.

Procedurele beeldvorming tijdens LAAO

‘Real time’ visualisatie van het LAA voor plaatsing van het LAA sluitingsdevice is een essentieel onderdeel van de procedure. In een meerderheid van de centra zal de procedure onder algehele anesthesie worden uitgevoerd met continue TEE beeldvorming. Personeel betrokken bij LAA sluiting

procedures moet worden getraind en de specifieke metingen moeten bekend zijn. De beeldvorming tijdens de procedure moet worden verricht door een beeldvormer/cardioloog met ruime TEE ervaring. De beeldvormer volgt de vereiste training modules zoals geleverd door de fabrikant. Hij is op de hoogte van specifieke metingen voor het betreffende device.

TEE kan ook de transeptale punctie faciliteren. Na transeptale punctie wordt er een selectieve injectie van het LAA gemaakt met contrast onder röntgendoorlichting. Opnames 'rechts anterior oblique (RAO) caudaal en 'craniaal (10°-30°)' geven goede beelden van het LAA. De finale keuze voor de afmeting van het sluitingsdevice zal worden gebaseerd op de bevindingen bij TEE en LAA angiografie. Na succesvolle plaatsing wordt geëvalueerd of er sprake is van pericardeffusie. informatie verkregen met echocardiographie en fluoroscopy. TEE wordt tevens gebruikt voor plaatsing van de 'delivery sheath' en uiteindelijke device plaatsing. Na succesvolle plaatsing wordt geëvalueerd of er sprake is van pericardeffusie.

Post-procedurele beeldvorming

Beeldvorming voor ontslag bestaat tenminste uit TTE of X-thorax. Dit verschaft informatie over eventuele dislocatie van het device. Beeldvorming nadien wordt uitgevoerd middels TEE. Post-procedurele TEE geeft de beste informatie over device positie, residuele flow langs het device, en trombus formatie op het device. Het tijdstip van TEE varieert tussen verschillende instituten. De bevindingen bij echocardiografie (zoals afwezigheid van residuele flow of aanwezigheid van stolsel) kunnen worden gebruikt voor verdere aanpassing van de antitrombotische medicatie. Het advies van de commissie is om ongeveer 3 maanden na de procedure een controle middels TEE uit te voeren. Indien er sprake is van een nieuw trombo-embolische gebeurtenis is onmiddellijke TEE tevens geïndiceerd. Indien de LAAO niet voldoet aan de criteria voor occlusie dient beeldvorming te worden herhaald, en eventueel medicatie te worden aangepast (zie hoofdstuk 4).

Andere beeldvormingstechnieken kunnen naar wens en in overleg met patiënt ter controle worden verricht . Dit hangt mede af van expertise en gebruiken in het betreffende ziekenhuis.

REGISTRATIE EN FOLLOW-UP

Zoals aangegeven in Hoofdstuk 1 zijn er al meerdere grote internationale studies verricht naar LAAO met verschillende devices. Desondanks is het van groot belang om te zien of de resultaten die in studies werden verkregen, ook vertaald kunnen worden naar de klinische praktijk in Nederland. Temeer daar de beoogde patiënten populatie voor behandeling, in navolging van de ESC richtlijn, bestaat uit patiënten met een contra-indicatie voor antistolling.

Registratie

Alle patiënten die voor LAAO in aanmerking komen dienen in een registry te worden ingevoerd. Dit betreft zowel patiënten die worden afgewezen, als patiënten die daadwerkelijk een implantatie ondergaan. Om in aanmerking te komen voor vergoeding, dienen alle patiënten te worden ingevoerd in een nationale database, die zal worden belegd en beheerd bij de NCDR, analoog aan de DIPR en CIDR. Daarbij zullen de technische gegevens van de devices ook worden opgeslagen in de nationale implantaten database.

De registratie omvat de gebruikelijke kenmerken om de patiënt te identificeren. Daarnaast zullen meerdere initiële patiënt kenmerken worden opgenomen die als uitgangspunt zullen dienen. Er zal worden gekeken naar het succes van de ingreep, procedurele complicaties, antistollingsbeleid, en events tijdens follow-up waaronder bloedingen en trombo-embolische complicaties. Voor en uitgebreide lijst wordt verwezen naar de LAAO database in de NCDR.

Daarnaast zal er een algemene kwaliteit van leven vragenlijst (QOL) worden opgenomen in de follow-up, waarbij de initiële situatie van iedere patiënt het uitgangspunt vormt. Hoewel er geen gevalideerde QOL voor LAAO bestaat, en er weinig tot geen gegevens bekend zijn in vergelijkbare groepen met een contra-indicatie voor OAC die op andere wijze worden behandeld, kan dit wellicht een bijdrage leveren om inzicht te krijgen in het beloop van het ziektebeeld bij deze patiënten.

Patiënten beleid tijdens follow-up

Aangezien het hier om een nieuwe behandelstrategie ter reductie van trombo-embolische complicaties en bloedingen gaat, is actieve poliklinische controle en specifiek beleid van het implanterend ziekenhuis geïndiceerd. Hiervoor gelden de volgende richtlijnen:

- Na LAAO moet de patiënt ter voorkoming van een trombus op het device, de eerste tijd een combinatie van plaatjesaggregatieremmers en/of OAC gebruiken. De duur en dosering, alsmede eventueel combinatie van medicatie, zijn device specifiek, en het advies van de fabrikant voor het specifieke type device wordt bij voorkeur integraal gevolgd. Momenteel omvat de aanbeveling:
 - Watchman™: VKA eerste 3 mnd+ASA voor onbepaalde tijd, VKA omzetten naar clopidogrel van maand 3 t/m maand 6.
 - Amplatzer™: 6 maanden ASA + eerste 6 weken clopidogrel.
 - Coherex WaveCrest™: ASA (of OAC) levenslang + eerste 3 maanden clopidogrel.
- Indien een contra-indicatie voor een medicament bestaat of patiënt onder adequate antistolling een trombo-embolische complicatie heeft gehad, kan worden afgeweken van de device-specifieke medicatie voorschriften.
- Elk device heeft sluitingscriteria volgens specificatie van de fabrikant welke in acht dienen te worden genomen. Deze zijn mogelijk onderhevig aan wijziging in de tijd:

- Watchman™: bij voorkeur complete occlusie, dan wel ≤ 5 mm restflow langs het device. Uit onderzoek is gebleken dat na 12 maanden, 32% van de patiënten nog geringe flow langs het device heeft, [1].
- Amplatzer™: bij voorkeur complete occlusie, dan wel ≤ 3 mm restflow langs het device. Na 8 maanden wordt bij 48% van de patiënten nog restflow langs het device beschreven. [2-3].
- Coherex Wavecrest™: bij voorkeur complete occlusie, dan wel ≤ 3 mm restflow langs het device.
- Over de klinische betekenis van resterende flow langs LAAO devices dient nog meer kennis te worden vergaard. Onderzoek naar de lange termijn resultaten van het WATCHMAN device heeft aangetoond dat peri-device flow van ≤ 5 mm niet tot een grotere trombo-embolisch risico leidt.
- Indien na implantatie een persisterend significante peri-device flow blijft bestaan kan de operator afwijken van de medicatie voorschriften. Wellicht is voortzetting van antistolling dan alsnog te overwegen.
- Bij het, starten dan wel aanpassen van antistolling medicatie dient telkens een inschatting te worden gemaakt van het netto klinische voordeel. De verwachte voordelen dienen te worden afgewogen tegen de te verwachte nadelen van de behandeling voor een specifieke patiënt, waarbij de patiënt karakteristieken een belangrijke rol spelen.
- TIA/CVA onder adequate INR:
 - Bij LAAO na een TIA/CVA onder adequate antistolling zonder dat er sprake is van een verhoogd bloedingsrisico, kan worden besloten om OAC te continueren.

Trans-esofageale echocardiografie (TEE)

- De eerste TEE moet worden verricht 45-90 dagen na de implantatie. Het LAAO device wordt op de volgende punten beoordeeld: positie en stabiliteit, thrombusvorming en endothelialisatie, en eventuele rest-lekkage langs het LAAO device.
- Als bij de eerste TEE blijkt dat het device aan alle voorwaarden voor succesvolle occlusie voldoet, zonder aanwijzing voor thrombusvorming, hoeft er geen additionele beeldvorming meer plaats te vinden tenzij op specifieke indicatie. Indien aan deze voorwaarden niet is voldaan dient het TEE na 3 maanden te worden herhaald.
- Eventueel kan worden gekozen om het device op langere termijn te volgen middels MRI of CT scan. Het verdient aanbeveling om telkens dezelfde beeldvorming modaliteit te kiezen.

Poliklinische controles

- De eerste poliklinische controle vindt plaats na de eerste TEE, op 45-90 dagen na de implantatie. Dan wordt besloten hoe verder te gaan met de antistolling en of een vervolg TEE of CT-scan na 6 maanden moet worden afgesproken.
- Patiënt zal in het 1^{ste} jaar minstens 2 keer worden teruggezien in het implanterende ziekenhuis voor controle, of zoveel vaker als nodig totdat er een stabiele situatie is ontstaan.
- Daarna dient minstens 1 maal per jaar poliklinische controle plaats te vinden., hetzij in het implanterende- dan wel verwijzende ziekenhuis.

Endocarditisprofylaxe

- Endocarditisprofylaxe volgens de NHA richtlijnen wordt geadviseerd gedurende de eerste 6-12 maanden na LAAO, of zoveel langer als nodig zolang er nog geen complete re-endothelialisatie kan worden verwacht.

Evaluatie effectiviteit en veiligheid LAAO

In de afgelopen jaren zijn er meerdere gerandomiseerde studies en registry onderzoeken gedaan naar het effect van LAAO, die met name in de Verenigde Staten hebben plaatsgevonden. Gezien de indicatiestelling door de ESC zoals deze ook in Nederland geldt, zal er vooralsnog alleen LAAO worden uitgevoerd in een subpopulatie van patiënten met een contra-indicatie voor OAC. Dat maakt een gerandomiseerde studie in deze populatie bij voorbaat onuitvoerbaar op ethische gronden. Ook zijn er weinig publicaties over de optimale behandeling bij deze patiënten, en wat het beloop in deze populatie, met dan wel zonder gebruik van OAC eigenlijk is.

Desalniettemin is het van belang om te bezien of LAAO therapie in Nederland op een effectieve en veilige manier kan worden geïntroduceerd. Gezien de restrictieve indicatie en de beheerste opstart, is een grote studie in Nederland zelf voorlopig niet goed uitvoerbaar. Een aantal Nederlandse ziekenhuizen waar LAAO al enige jaren in pilot vorm wordt toegepast, participeert reeds in een grote Europese registratie studie EWOLUTION waar meer dan 100 patiënten worden geïnccludeerd, en ook een aparte sub studie naar het postoperatieve antistollingsbeleid is ingebed. Ook deze data kunnen voor de Nederlandse situatie worden meegenomen in een evaluatie.

Om de introductie in Nederland te beoordelen zal gebruik worden gemaakt van de data uit de op te zetten NCDR registratie van LAAO. De belangrijkste eindpunten die daarvoor worden gebruikt zijn complicaties rondom de implantatie, en het optreden van trombo-embolische complicaties en significante bloedingen in de jaren daarna. Voor wat betreft de peri-procedurele complicaties kan worden vergeleken met de recent gepubliceerde PREVAIL studie waar in minder dan 5% van de ingrepen problemen werden gezien. Het trombo-embolische risico van de behandelde patiënten kan worden bepaald middels de CHA₂DS₂-VASc en CHADS₂ score. Middels de NCDR registratie kan het daadwerkelijk optreden van CVA en perifere embolie worden gevolgd en afgezet tegen het vooraf verwachte risico.

In de beoogde populatie is de contra-indicatie voor OAC de voornaamste reden voor het overgaan tot LAAO. Daarbij zal het optreden van bloedingen in het verleden, dan wel het risico op een (herhaalde) bloeding, een belangrijke overweging zijn. Er zijn geen gevalideerde vergelijkende data voorhanden die het bloedingsrisico in deze populatie hebben onderzocht en beschreven wanneer antistolling toch zou worden toegepast. Met behulp van o.a. de HASBLED score kan wel een inschatting worden gemaakt van het risico op bloeding. Ook hier kan middels analyse van de NCDR registratie van events kan het daadwerkelijke optreden van bloedingen worden afgezet tegen het vooraf verwachte risico.

Er dient jaarlijks een evaluatie plaats te vinden samen met de NVVC, NHRA, NCDR, en de implanterende ziekenhuizen, om op basis van effectiviteit en veiligheid een afweging te maken of LAAO voldoet aan de verwachtingen die op basis van eerdere studies en het vooraf verwachte risico. De evaluatie dient een wetenschappelijk karakter te hebben waarbij de gebundelde ervaring bij voorkeur leidt tot een gewogen publicatie van de bevindingen.

Met behulp van gestandaardiseerde variabelen en de NCDR uitkomst data kan ook een kosten-baten analyse worden gemaakt. Zo kunnen daadwerkelijke kosten worden afgezet tegen het aantal eindpunten dat optreedt dan wel wordt vermeden, waarbij ook vermeden kosten van eindpunten zoals bloeding en CVA kunnen worden meegenomen in de beschouwing. Voor de wetenschappelijke analyse zal door de NVVC/NHRA een studiegroep worden samengesteld die gezamenlijk een protocol

opstelt om de uitkomsten van LAAO na 1, 3, en 5 jaar vast te stellen, en deze met het ZIN te delen. Op basis van deze gegevens kan worden besloten of LAAO voor vergoeding in aanmerking blijft komen in Nederland. Daarnaast blijven de NVVC en NHRA de internationale ontwikkelingen en richtlijnen actief volgen. Indien op basis van nieuwe bevindingen een wijziging optreedt in de indicatiestelling, hetzij door uitbreiding dan wel door inkrimping, dient vanzelfsprekend een heroverweging plaats te vinden tussen NVVC en ZIN over de implicatie voor toelating tot het pakket verzekerde zorg.

Kostenprofiel LAAO

Afdeling	Verrichtinggroep	Verrichting	Profiel	verrichting	kosten
Consult	Consult Poliklinisch	N102_980006_20-EERSTE KONTAKT	1,00	€ 71	€ 71
Consult	Consult Poliklinisch	N102_980007_20-VERVOLG KONTAKT	1,00	€ 42	€ 42
Handelingen	Handelingen Cardioinvasief	N202_032946_20-HART - KATHETERABLATIE LINKER ATRIUM	1,00	€ 981	€ 981
Handelingen	Handelingen Anesthesie	N310_039090_20-ALG.ANESTHESIE BIJ SPEC.ONDERZ.EN VERR.GEEN ANESTH	1,00	€ 2	€ 2
Handelingen	Handelingen ECG/Card	N280_039493_20-HART - OESOPHAGUS ECHOCARDIOGRAFIE - NIET I	3,00	€ 83	€ 249
Handelingen	Handelingen ECG/Card	N280_039757_20-E.C.G. - BEOORDELING -HOLTER- INSPANNINGSONDE	0,16	€ 29	€ 5
Handelingen	Handelingen ECG/Card	N280_039494_20-HART - ECHOCARDIOGRAFIE	0,01	€ 83	€ 1
Handelingen	Handelingen ECG/Card	N280_039495_20-HART - DOBUTAMINE STRESS-ECHO	0,01	€ 125	€ 1
Handelingen	Handelingen ECG/Card	N280_339494_20-HART - ECHOCARDIOGRAFIE TWEE DIMENSIONAAL	0,01	€ 83	€ 0
Handelingen	Handelingen ECG/Card	R102_039757_20-E.C.G. - BEOORDELING -HOLTER- INSPANNINGSONDE	0,00	€ 23	€ 0
Handelingen	Handelingen FysioLogoErgo	N344_193001_99-FYSIOTHERAPEUTISCHE BEHANDELING MUV E002-E003-E004	0,03	€ 40	€ 1
Handelingen	Handelingen FysioLogoErgo	N344_193006_99-EENMALIG FYSIOTHERAPEUTISCH ONDERZ. OP MEDISCHE IN	0,00	€ 59	€ 0
Kliniek	Kliniek Vpd Algemeen	NE3_623000_20-VERPL.DGN KLASSE 3	2,19	€ 751	€ 1.646
Kliniek	Kliniek Vpd CCU	NE3C_623000_20-VERPL.DGN KLASSE 3	0,02	€ 459	€ 9
Laboratorium	Laboratorium Chemie/hemat.	N331_070707_86-PROTROMBINETIJD	1,75	€ 13	€ 23
Laboratorium	Laboratorium Chemie/hemat.	N331_070702_86-HEMOGLOBINE -INCL HT MCV MCH MCHC ERY-	0,94	€ 2	€ 2
Laboratorium	Laboratorium Chemie/hemat.	N331_077121_86-LEUKOCYTEN - ENKELVOUDIGE BEPALING	0,90	€ 2	€ 2
Laboratorium	Laboratorium Chemie/hemat.	N331_070443_86-KALIUM	0,88	€ 1	€ 1
Laboratorium	Laboratorium Chemie/hemat.	N331_070442_86-NATRIUM	0,88	€ 1	€ 1
Laboratorium	Laboratorium Chemie/hemat.	N331_070419_86-CREATININE	0,88	€ 1	€ 1
Laboratorium	Laboratorium Chemie/hemat.	N331_070116_86-UREUM	0,88	€ 1	€ 1
Laboratorium	Laboratorium Monsterafname	N331_079991_86-ORDERTARIEF KLINISCH-CHEM.EN MICROBIOL.LABORATORIUM	2,07	€ 7	€ 14
Materiaal	Materiaal Direct Materiaal	N202_192313_20-KATHETERABLATIE - LINKER ATRIUM - KLINISCH	1,00	€ 1.646	€ 1.646
Materiaal	Materiaal Direct Materiaal	Hartoor (Watchman)	1,00	€ 6.426	€ 6.426
OK	OK Bezette OK	OK_OK_BEZET_20-Kosten per uur Bezette OK tijd CAR (68.0068% afgeleid)	0,06	€ 465	€ 27
OK	OK Personeelsuren	OK_OK_PERS_20-Kosten per uur Bezette OK tijd per medewerker CAR (68.0068% afgeleid)	0,17	€ 98	€ 17
OK	OK Zitting	OK_OPERATIE_20-Niet tijdsafhankelijke kosten per operatie CAR (68.0068% afgeleid)	0,03	€ 225	€ 6

Optie 1

Totale kosten excl. honorarium specialisten niet in loondienst (som bovenstaand profiel)	€ 11.175
Poorthonorarium geschat *	€ 1.706
Ondersteunershonorarium geschat **	€ 226

* tarief ZP 979001233 + 175 euro voor 2de cardioloog tijdens procedure

** tarief ZP 979001233 met 55,6x het ondersteunershonorarium anaesthesie

Optie 2	
Kosten in optie 1 vervangen door het maximale Nza tarief voor ZP 979001233 in 2013:	
Catheterablatie klasse 4 Met VPLD Hartoperatie/hart-/longtransplantatie	€ 9.808
Te verhogen met kostprijs als in profiel voor:	
device watchman	€ 6.426
3x TEEE	€ 249
Totaal ziekenhuisdeel zorgproduct	€ 16.483
Poorthonorarium geschat *	€ 175
Ondersteunershonorarium geschat **	€ 0
* tarief ZP 979001233 + 175 euro voor 2de cardioloog tijdens procedure	
** tarief ZP 979001233 met 55,6x het ondersteunershonorarium anaesthesie	

VELDEN VOOR NCDR REGISTRATIE



Baseline characteristics		Definition
Date of birth	(date)	
Age	yrs.	
Gender	(M/F)	
Ischemic stroke/periferal thromboembolism	(yes/no)	
Heart failure/LV dysfunction	(yes/no)	LVEF <0.40
Diabetes	(yes/no)	
hypertension	(yes/no)	
Vascular disease	(yes/no)	Prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque.
Liver disease	(yes/no)	chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g. bilirubin .2 x upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase .3 x upper limit normal, etc.
Renal disease	(yes/no)	chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine \geq 200 mmol/L
Bleeding	(yes/no)	previous bleedin history and/or predisposition to bleeding, e.g. bleeding diathesis, anaemia,
Labile INR	(yes/no)	unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (e.g. ,60%
Drug	(yes/no)	concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs
Alcohol	(yes/no)	alcohol abuse

CHA₂DS₂-VASc (number 0-9)
CHADS₂ (number 0-6)
HAS-BLED (number 0-9)

Atrial fibrillation (first episode/paroxysmal/persistent/permanent)

Anticoagulation

Anticoagulation prior to LAAO (None/coumarine/NOAC)
Aspirin (yes/no)
clopidogrel/prasugrel/ticagrelor (yes/no)
Dipyridamol (yes/no)

History

PCI (yes/no)
Cardiac surgery (yes/no)
Vascular surgery (yes/no)
AF ablation

Indication

Major bleed (none/GI/cranial/other)
Stroke/embolism on OAC (yes/no)
High risk for bleeding (no/cranial/other) High risk for serious bleeding, eg cerebral aneurysm



Preprocedure

Imaging <7d	(TEE/CT-contrast)	
Shape of LAA	(Cactus/cauliflower/windsock/chicken wing/unclear/unknown)	(Di Biase JACC 2012)

Procedure

Hospital	(list?)	
Operator #1	(name)	
Operator #2	(name)	
Cardiologist-imager	(name)	
Sedation	(general anaesthesia/sedation)	
Appendage	(mm)	
Minimal diameter	(mm)	
Maximal diameter		
Device	(Watchman/Amplatzer/other)	
Device size	(mm)	
Implantation Result	(successful/suboptimal/withdrawn/not attempted)	
Remaining leakage	(none/<5mm/≥5mm)	

Complications

Pericardial effusion	(yes/no)	
Pericardial drainage	(yes/no)	
Stroke	(yes/no)	(procedure related <24hr)
Device embolization	(yes/no)	
Vascular complications	(yes/no)	
Antocoagulation at discharge		
Aspirin	(yes/no)	
Coumarin	(yes/no)	

NOAC (yes/no)

Clopidogrel (yes/no)



Events

Vital status (alive/dead)

TEE

Date

Restflow (geen/<5 mm/≥5 mm)

Thrombus

Bleeding

(definitions: Meetbaar beter, Mehran Circulation 2011)

Minor (BARC 1-2) (yes/no)

Major (BARC 3-5) (yes/no)

TIA (yes/no)

Stroke (yes/no)

Periferal embolism (yes/no)

Anticoagularion

Anticoagulation prior to LAAO (None/coumarine/NOAC)

Aspirin (yes/no)

clopidogrel/prasugrel/ticagrelor (yes/no)

Dipyridamol (yes/no)

Complications

Pericardial effusion (yes/no)

Pericardial drainage (yes/no)

Device embolization (yes/no)

Vascular complications (yes/no)



Events

Vital status (alive/dead)

TEE

Date

Restflow (geen/<5 mm/≥5 mm)

Thrombus

(definitions: Meetbaar
beter, Mehran Circulation
2011)

Bleeding

Minor (BARC 1-2) (yes/no)

Major (BARC 3-5) (yes/no)

TIA (yes/no)

Stroke (yes/no)

Periferal embolism (yes/no)

Anticoagularion

Anticoagulation prior to LAAO (None/coumarine/NOAC)

Aspirin (yes/no)

clopidogrel/prasugrel/ticagrelor (yes/no)

Dipyridamol (yes/no)

Complications

Pericardial effusion (yes/no)

Pericardial drantage (yes/no)

Device embolization (yes/no)

Vascular complications (yes/no)

TOTSTANDKOMING

Linker hartoor sluiting door middel van (endovasculaire) katheter technologie is sinds het laatste decennium in opkomst als behandeling ter preventie van trombo-embolische complicaties bij patiënten met atrium fibrilleren. In de literatuur is al veel langer sprake van eliminatie van het linker hartoor bij open-hart operaties. Inmiddels is deze therapie in opmars doordat er meerdere devices voor deze indicatie op de markt zijn gebracht. Ook zijn er 2 gerandomiseerde studies, en meerdere grote registry studies verricht die allen een positief beeld schetsen. In een aantal Europese landen waaronder Duitsland, Polen, Zwitserland, Griekenland, Italië, Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, en België wordt de therapie inmiddels veelvuldig toegepast, en bestaat hiervoor ook vergoeding vanuit het ziektekosten vergoedingssysteem. Ook in Nederland is er in de laatste jaren een aantal ziekenhuizen dat in vorm ervaring met deze behandeling hebben opgedaan.

De tijd lijkt daarom rijp om deze therapie op bredere schaal in Nederland te gaan toepassen. Daarbij is de patiënt veiligheid van het grootste belang om deze therapie succesvol te laten zijn. In navolging van andere nieuwe cardiologische technieken waaronder TAVR, en Arteria Renalis Denervatie is een gedoseerde en gecontroleerde introductie raadzaam. Hiermee kan dan ook gevolgd worden hoe deze behandelstrategie zich in de Nederlandse situatie ontwikkelt, en wat de waarde van deze therapie is voor de patiënt.

Vanuit een aantal ziekenhuizen in Nederland en in samenwerking met de NVVC is derhalve het verzoek neergelegd bij het College voor Zorgverzekeringen, tegenwoordig ZIN, om Linker Hartoor sluiting toe te laten tot het pakket voor Verzekerde Zorg. Het ZIN heeft de NVVC verzocht om hiervoor een Introductie protocol op te stellen dat op brede steun mag rekenen van de gehele Cardiologische gemeenschap in Nederland. De NVVC heeft daartoe een Commissie in het leven geroepen om een dergelijke leidraad op te stellen, in samenwerking met de Commissie Kwaliteit en de Beroeps Belangen Commissie.

De commissie bestond uit de volgende personen:

- Dr. Lucas Boersma, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein (voorzitter)
- Drs. Rohit Bhagwandien, Erasmus MC Rotterdam
- Dr. Yuri Blaauw, UMC Groningen
- Dr. Marc Brouwer, UMC St. Radboud Nijmegen
- Prof. Dr. Harry Crijns, UMC Maastricht
- Dr. Richard Folkeringa, Ziekenhuis Leeuwarden
- Prof. Dr. Isabelle van Gelder, UMC Groningen
- Dr. Jeroen Stevenhagen, Medische Spectrum Twente, Enschede
- Dr. Pepijn van der Voort, Catharina Ziekenhuis Eindhoven

De Commissie heeft meerdere malen vergaderd en in eendrachtige samenwerking is de “Leidraad voor Introductie van Linker Hartoor Sluiting in de Cardiologische Praktijk” tot stand gekomen. De leidraad voorziet in een overzicht van de huidige relevante literatuur, indicatiestelling, adviezen en kaders voor een verantwoorde verrichting, en richtlijnen voor registratie en follow-up om ook op langere termijn de (meer)waarde van deze therapie te kunnen evalueren.