

Health Technology Assessment
HTA-rapport 2010:31

Kateterburen slutning av persistierande foramen ovale. (PFO)

M Dellborg, P Eriksson, P Ladenvall, N Mirzada,
B Runmarker, L Jivegård, A Strandell,
T Svanberg, M Eriksson



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Tidigare publicerade HTA-rapporter

2010:30 Extraktion av visdomständer

Minskar profylaktisk extraktion av visdomständer, hos symptomfria individer resp. hos individer med lokal symptom den framtida risken för indikationer och loka patologiska förändringar?

2010:29 Specialistsjuksköterskemottagningar

Kan specialistsjuksköterskemottagningar vara ett komplement till eller ersätta läkarmottagningar för bröst-huvud och halscancer?

2010:28 FEVAR

Är överlevnaden bättre och/eller komplikations-frekvensen lägre vid "fenestrerad" eller "branchad" EVAR jämfört med annan eller ingen behandling av juxtarenala, suprarenala bukaortaaneurysm och thorako-abdominella aortaaneurysm?

2010:27 Levercancer

Ger brakyterapi med ⁹⁰Yttriummärkta mikrosfärer förlängd överlevnad i jämförelse med konventionell "salvage"-behandling alternativet kemoembolisering eller annan palliativ behandling för patienter med primär hepatocellulär cancer respektive levermetastaserad kolorektalcancer?

2010:26 TAVI

Hur påverkar kateterburen implantation av aortaklaffprotes livskvalitet och sjuklighet jämfört med medicinsk behandling eller öppen kirurgi hos vuxna patienter med aortavitium?

2010:25 Divertikulit

Är laparoskopisk operation med sköljning en bättre behandlingsmetod vid perforerad divertikulit, Hinchey grad III (purulent peritonit) än den traditionella öppna kirurgin med tarmresektion och stomi avseende mortalitet, morbiditet, reoperationer, livskvalitet och stomifrekvens?

2009:24 Bukplastik

Kan abdominoplastik eller pannikulektomi öka livskvaliteten, förbättra lungfunktionen och/eller minska ryggvärk hos kvinnor och män med överskottsvävnad efter massiv viktnedgång?

2009:23 MR Intraoperativ magnetkameraundersökning på Neurooperation

Leder användning av intraoperativ magnetkamera (MR) till ökad kirurgisk precision och därmed till en bättre överlevnad och ett mer fullständigt borttagande av intracerebrala tumörer och hypofystumörer?

2009:22 PMP -Pseudomyxoma peritonei

Leder behandling med extensiv kirurgi kombinerad med hyperterm intra-abdominell cytostatika till en bättre överlevnad än gängse behandling (cytostatika iv, begränsande "debulking kirurgi" och allmänt stödjande behandling) hos patienter med pseudomyxoma peritonei?

2009:21 SNS Sakralnervstimulering (SNS) vid fekal inkontinens. Är SNS en effektiv och kostnadseffektiv behandling vid fekal inkontinens jämfört med stoppande behandling med läkemedel, sjukgymnastik eller ingen behandling?

2009:20 TNF-hämmare vid tidig RA

Är behandling med TNF α -hämmare+ metotrexat bättre avseende effekt på sjukdomsaktivitet, fysisk funktion, livskvalitet, skelettpåverkan och arbetsförmåga jämfört med behandling med metotrexat enbart, hos patienter med tidig RA som har en hög sjukdomsaktivitet och negativa prognostiska faktorer?

2009:19 ANP

Behandling av akut njursvikt med förmakspeptid ("atrial natriuretisk peptide", ANP) för att minska behovet av dialys inom intensivvården.

2009:18 Klaffföret stentgraft

Är klaffföret stentgraft vid dysfungerande homograft mellan höger hjärtkammare och pulmonalartär likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi avseende procedurrelaterade komplikationer, hemodynamiska variabler och hälsorelaterad livskvalitet?

2009:17 Kolonutredning

Vilken/vilka undersökningsmetoder är mest ändamålsenliga för undersökning av tjocktarmen hos patienter med misstänkt tjocktarmstumör?

2009:16 Probiotika

Kan profylaktisk probiotikaförsel förhindra Clostridium Difficile-infektion (CDAD) eller ospecifik antibiotikaassocierad diarré (AAD) hos inlagda vuxna patienter som behandlas med antibiotika?

2009:15 Cervixcancer

Är robotassisterad laparoskopisk kirurgi överlägset öppen kirurgi vid cervixcancer och är robotassisterad laparoskopisk kirurgi överlägset öppen kirurgi och laparoskopisk kirurgi vid corpuscancer avseende mortalitet/morbiditet?

2009:14 Akutkirurgi vid TIA

Är överlevnad med frihet från stroke hos patienter med symtomgivande karotisstenos bättre vid tidig (inom 48 tim) jämfört med senare trombektomi av arteria carotis interna (CEA)?

2009:13 Öronakupunktur vid narkomani

2009:12 Postpolio

Effekt av intravenöst immunglobulin (IvIG) hos patienter med postpolioproblematik

2008: 11 Vätskebaserad cytologi

2008: 10 ADHD - (Attention-deficit/hyperactivity disorder) – Jan Svedlund, Hans Holmberg

Behandling av ADHD hos vuxna, med centralstimulerande medel

2008:09 Obesitaskirurgi

2007:08 Barrett's esophagus

2007:07 Osseointegration

2007:06 PGD (Preimplantatorisk genetisk diagnostik)

2007:05 Screening avseende bukaortaaneurysm

2007:04 Vac (Vacuum Assisted Closure) vid fotsår hos diabetiker

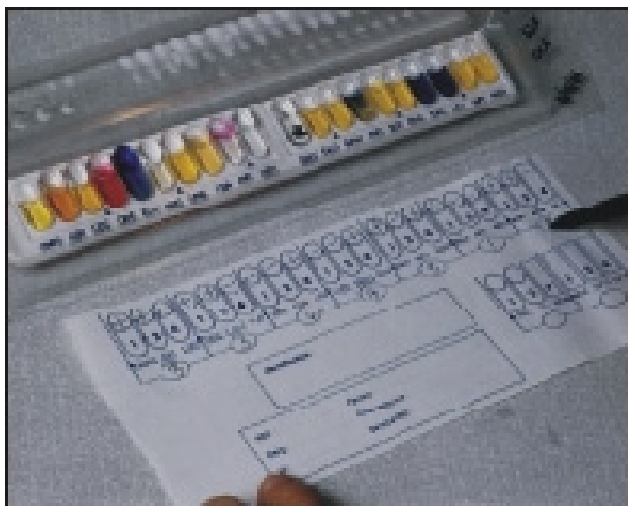
2007:03 Överburenhet

2006:02 Ecmo

Kan behandling med mekaniska hjärtpumpar minska mortaliteten hos patienter med livshotande hjärtsvikt i samband med akut hjärtinfarkt?

2006:01 Robotkirurgi vid lokaliserad prostatacancer

Projekt PFO



Vad är HTA?

HTA står för Health Technology Assessment

En systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende:

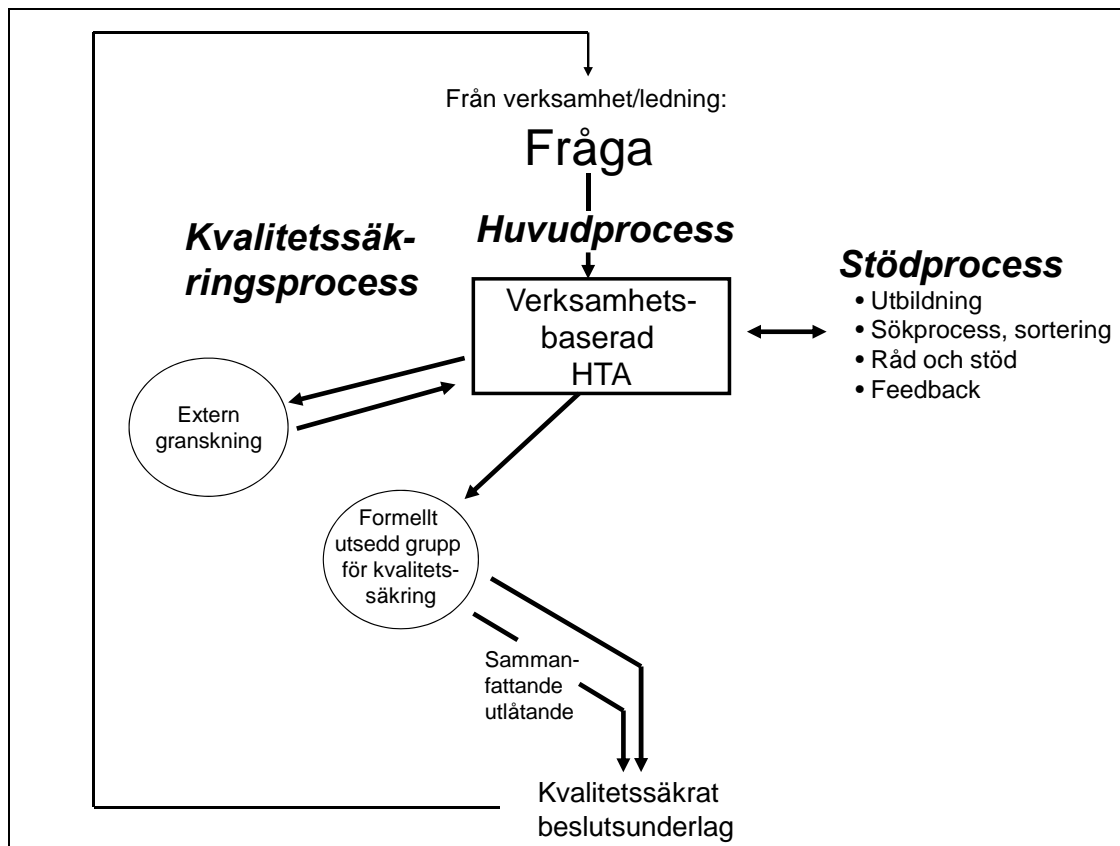
- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader

HTA-centrum använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer:

- ◆ Starkt vetenskapligt underlag = ⊕⊕⊕⊕ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 1)
- ◆ Måttligt starkt vetenskapligt underlag = ⊕⊕⊕ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 2)
- ◆ Begränsat vetenskapligt underlag = ⊕⊕ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 3)
- ◆ Otillräckligt vetenskapligt underlag = ⊕ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 4)

I GRADE-systemet finns också en rekommendationsdel som inte används av HTA-centrum. Utvärderingen ger ändå vägledning för hälso- och sjukvården. Vid hög och måttlig evidensstyrka för slutsatsen att det finns en positiv effekt är underlaget gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas i hälso- och sjukvårdens kliniska vardag. Begränsad evidensstyrka för samma slutsats visar på att det finns ett visst vetenskapligt underlag som kan motivera att metoden används under förutsättning att andra krav på en acceptabel balans mellan nytta och risk, kostnadseffektivitet och etiska aspekter är uppfyllda. Om evidensstyrkan är otillräcklig indikerar det behov av mer forskning innan metoden börjar tillämpas i klinisk vardag. (GRADE 2004, GRADE List of publications)

Christina Bergh, professor, HTA-chef
HTA-centrum



Figuren visar schematisk HTA-centrums organisation uppdelat på huvudprocess, stödprocess och kvalitetssäkringsprocess.

Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

KATETERBASERAD SLUTNING AV ÖPPETSTÅENDE FORAMEN OVALE

HTA-kvalitetssäkringsgruppen har uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen avseende frågeställning, evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för studerad teknologi.

Denna HTA har genomförts på begäran av sektorsrådet i cardiologi. En arbetsgrupp ledd av professor överläkare Mikael Dellborg och med överläkare docent Peter Eriksson, specialistläkare med dr Per Ladenvall, ST-läkare Naqibullah Mirzada, samtliga medicin SU/Östra sjukhuset, överläkare Björn Runmarker, Neurologen SU/Sahlgrenska sjukhuset har tillsammans med HTA-centrum tagit fram HTA rapporten.

Resurspersoner från HTA-centrum: universitetslektor, överläkare Lennart Jivegård, docent överläkare Annika Strandell, HTA-bibliotekarie Therese Svanberg och bibliotekarie Maud Eriksson. HTA-rapporten samt åberopad litteratur granskades av professor överläkare Karl Swedberg, medicin SU/Östra sjukhuset och överläkare Thomas Lindén, neurosjukvård, SU/Sahlgrenska sjukhuset

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid Kvalitetssäkringsgruppens möte 2010-10-13.

Tider: Frågan nominerades 2010-02-08, projektet pågick 2010-05-03 – 2010-10-13 och den systematiska litteratursökningen omfattade 1/1 2000 - maj 2010.

Frågeställning

Är slutning av PFO med perkutan kateterburen teknik en bättre metod än långtids antikoagulantabehandling för att förebygga ny ischemisk stroke/TIA hos vuxna patienter med PFO (persisterande foramen ovale) och som haft kryptogen ischemisk stroke/TIA?

PICO

P: Vuxna patienter med persisterande foramen ovale, PFO, som haft kryptogen ischemisk stroke/TIA

I: Slutning av PFO med perkutan kateterburen teknik med eller utan fortsatt läkemedelsbehandling

C: Läkemedelsbehandling

O: Primärt) Ny stroke/TIA

Sekundära) Mortalitet, blödning, procedur- eller devicerelaterade komplikationer samt hälsorelaterad livskvalitet mätt med validerad skala

Resultatet av HTA-processen:

Metod och målgrupp

Venösa tromber kan under vissa omständigheter embolisera från höger- (vensidan) till vänstersidan (artärsidan) och ge upphov till ett stroke. Kryptogen stroke/TIA avser embolisk stroke/TIA (slaganfall/övergående ischemisk attack) utan klar embolikälla och där ett PFO (persisterande foramen ovale, öppetstående förbindelse mellan höger och vänster förmak) konstateras. Cirka 25% av alla stroke bedöms vara kryptogena och dessa patienter utreds och handläggs primärt som övriga ischemiska stroke. Etablerad medicinsk behandling är blodförtunnande med trombocythämmare, ASA, eller antikoagulantia, Waran. Vissa patienter remitteras till GUCH, SU/Östra för ställningstagande till kateterburen slutning och där fattas beslut på en multidisciplinär konferens. Efter eventuell accept sker ingreppet via punktion i lumsken och ett "device" som liknar ett dubbelt paraply förs upp endovaskulärt till hjärtat och spänns ut över defekten. Patienten följs upp 6 månader efter åtgärd, och om ultraljud då visar att PFO tätats sätts oftast eventuell Waranbehandling, men ej ASA, ut.

Evidensläge för studerad patientnytta

Den systematiska litteratursökningen identifierade två systematiska översikter (en NICE-rapport, en övrig), sex kontrollerade studier med >50 patienter och fem fallserier med >500 patienter. NICE-rapporten och den systematiska översikten var av god kvalitet enligt AMSTAR kriterierna men inkluderade enbart studier av låg kvalitet och delvis med annat PICO än det aktuella. De av oss granskade originalartiklarna var alla av låg kvalitet.

Primärt utfall: 1148 patienter med kryptogen stroke och påvisad shunt redovisades i kontrollerade studier: 516 hade kateterslutits och övriga behandlats medicinskt och följts 24 – 52 mån. 2,9% fick ny stroke efter kateterslutning jämfört med 13,1% efter medicinsk behandling.

Det vetenskapliga stödet för reducerad frekvens av ny stroke/TIA efter kateterbaserad slutning av PFO jämfört med medicinsk behandling hos patienter med kryptogen stroke är otillräckligt (Grade ⊕).

Sekundära utfall: Det vetenskapliga underlaget för bedömning av eventuellt reducerad mortalitet av kateterbaserad slutning är otillräckligt (Grade ⊕). Studier avseende livskvalitet saknas.

Risker: Risk för förmaksflimmer som komplikation till ingreppet varierade mellan 4,9 och 10%, merparten inom första månaden. Trombotisering av ”devicet” rapporteras i 0-3,3% efter sex till 26 mån. Procedurrelaterade komplikationer beskrivs i 0,8-11%, de största serierna indikerande en komplikationsrisk på 0,8-1,8%. De vanligaste komplikationerna är blödning vid insticksstället.

Etiska aspekter:

Det finns etiska aspekter på att genomföra ett kostsamt invasivt ingrepp, förenat med vissa risker, som inte har säkerställd effektivitet.

Ekonomiska aspekter

Hälsoekonomiska studier och analyser saknas. Kostnaden för kateterbaserad slutning är cirka 110000 kr/patient och idag åtgärdas cirka 35 patienter/år. Kostnaden för medicinsk behandling (ASA) är oförändrad oavsett om kateterbaserad slutning görs eller ej. Merkostnaden med metoden är således knappt 4 Mkr/år. Om fortsatt forskning skulle styrka att recidiv av stroke/TIA minskar, kan minskade kostnader för strokevård eventuellt utjämna merkostnaden, alternativt medföra besparingar.

Sammanfattning och slutsats

Kryptogena stroke är relativt vanliga och kan leda till död och signifikant sjuklighet. Föreliggande studier med/utan kontroller visar att kateterbaserad slutning av PFO kan genomföras med relativt låg risk på kort sikt och antyder att metoden minskar frekvensen av ny stroke/TIA men det vetenskapliga stödet är otillräckligt liksom för bedömning av eventuellt reducerad mortalitet.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2010-10-13

Christina Bergh, ordförande HTA-kvalitetssäkringsgruppen

HTA-Kvalitetssäkringsgruppen

Christina Bergh

Professor

Magnus Hakeberg,

Professor

Hans Hedelin,

Professor

Peter Johansson

Med.dr, Överläkare

Lennart Jivegård,

Universitetslektor

Anders Larsson

Överläkare

Ola Samuelson,

Docent

Henrik Sjövall

Professor

Maria Skogby

Med dr, Vårdenhetschef

Annika Strandell

Docent

Therese Svanberg

HTA-bibliotekarie

Margareta Warrén Stomberg

Universitetslektor

Innehållsförteckning

Vilken metod vill ni utvärdera?.....	4
Aktuell sjukdom och vård	5
Aktuell teknologi inklusive PICO	7
Evidensprövning	9
Etiska aspekter.....	12
Organisationen	13
Ekonomi	14
Obesvarade frågeställningar.....	16
Sammanfattning	17

Bilagor:

Bilaga 1 Resultattabeller per utfallsmått

Bilaga 2 Exkluderade artiklar

Bilaga 3 Litteratursökningsprocessen

Vilken metod vill ni utvärdera?

Slutning av PFO (persisterande foramen ovale) med perkutan kateterburen teknik på patienter som haft kryptogen stroke eller TIA

1 Vem skall leda projektet?

Professor Mikael Dellborg, GUCH-centrum Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra sjukhuset

1a. Vem har ställt frågan?

Sektorsrådet i kardiologi

1b. Ytterligare frågeställare?

Medarbetare:

Överläkare docent Peter Eriksson, specialistläkare med dr Per Ladenvall, ST-läkare Naqibullah Mirzada, samtliga medicin Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra sjukhuset
överläkare Björn Runmarker, Neurologen Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska sjukhuset

1c. Övriga medverkande, från HTA-centrum och externa granskare

Överläkare universitetslektor Lennart Jivegård HTA-centrum, Överläkare docent Annika Strandell, HTA-centrum, Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie, Maud Eriksson, bibliotekarie.
Granskare: överläkare professor Karl Swedberg, medicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra sjukhuset
överläkare Thomas Linden, överläkare, Verksamhetschef, Neurosjukvård Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska sjukhuset

1d. Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?

Mikael Dellborg medverkar i klinisk prövning där Gore är sponsor samt som föreläsare och moderator för Actelion
Peter Eriksson har medverkat som kursledare för St Jude Medical och som föreläsare för Actelion (PAH-akademin)
Per Ladenvall har medverkat i kliniska prövningar finansierade av AstraZeneca och SanofiAventis
Naqubullah Mirzada rapporterar inga jävsförhållanden
Björn Runmarker rapporterar inga jävsförhållanden
Thomas Linden rapporterar inga jävsförhållanden
Karl Swedberg rapporterar inga jävsförhållanden

2a. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad

Strokepatienter har ofta nedsatt livskvalitet. En tredjedel av strokepatienter uppger nedsatt livskvalitet 6-12 månader efter sin stroke trots att de återhämtat sig från sina neurologiska bortfallssymtom. Flera patienter återhämtar sig dock inte, och risken för påverkan på såväl funktionsförmåga och livskvalitet är uppenbar. Med kryptogen stroke/TIA(transitorisk ischemisk attack) menas stroke/TIA av embolisk karaktär där ingen klar och tydlig embolikälla, eller annan trolig genes, kan påvisas. PFO förekommer hos 25% av friska, något avtagande med ålder. Den PFO-relaterade strokerisken, när man undersöker individer i den allmänna populationen avseende förekomst av PFO eller ej och följer dem med avseende på ischemisk stroke, är omdiskuterad och troligen relativt låg (Meissner et al 2006, Di Tullio et al 2007). Hos patienter med förstagångsinsjuknande i kryptogen stroke däremot, är PFO kraftigt överrepresenterat. I en systematisk översikt (Homma S et al, 2005) var förekomsten av PFO 46% hos yngre patienter (40-55 år) med kryptogen stroke jämfört med 11% hos kontroller. För patienter över 50-55 var förekomsten av PFO 21 resp 15%. Handke et al (2007) fann hos 503 konsekutiva patienter med stroke, varav 227 kryptogena, förekomst av PFO hos 44 vs 14% hos patienter med kryptogen resp annan strokegenes för yngre (<55 år) och 28 vs 12% hos äldre. Kryptogen stroke med PFO som sannolik orsak drabbar framförallt yngre personer. Risken för morbiditet och mortalitet är betydande liksom risken för recidiverande stroke som i olika studier varierar mellan 1-5% per år.

2b. Aktuella sjukdomens prevalens och incidens?

I Sverige lever 100.000 individer med tidigare stroke, vilket motsvarar ca 16 000 individer i Västra Götalandsregionen (VGR). Ca 25% av alla stroke i yngre åldrar är kryptogena, vilket även rapportats från en aktuell västsvensk studie, SAHLSIS av Jood och medarbetare (Jood et al, 2005). Det innebär ca 4000 individer med genomgången kryptogen stroke i VGR. Enligt registret RIKS-STROKE drabbas ca 30.000 individer av stroke och 8000 av TIA varje år i Sverige. Detta innebär att varje år drabbas 5000 patienter av stroke i VGR, En femtedel av patienterna med stroke är under 65 år, vilket motsvarar 1000 unga strokeinsjuknanden i VGR/år. Ischemiskt stroke motsvarar 85% av alla stroke, dvs 850 ischemiska stroke/år i VGR. I åldersgruppen under 65 år utgör kryptogen stroke 25% av alla ischemiska stroke så i VGR kan förmodas att ca 210 patienter under 65 år insjuknar årligen med kryptogen stroke. Av dessa patienter har 25-50% dessutom ett PFO, så cirka 100 patienter per år från VGR skulle kunna vara aktuella för den presenterade behandlingen.

2c. Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom primärvård/slutenvård/tandvård?

Yngre patienter med kryptogen stroke utreds och handläggs i akutskedet på profilerad specialavdelning, strokeenhet, inom neurologin eller internmedicin. Beroende på restsymtom och funktionsgrad sker den senare rehabiliteringen i varierande grad polikliniskt och patienterna sköts initialt ofta på specialpoliklinik, senare inom primärvården. Den medicinska behandling som idag är accepterad är blodförtunnande med antingen trombocythämmare, ASA (acetyl salicylsyra), eller antikoagulantia, antivitamin-K behandling, (AVK) som exempelvis Waran. Nya och något mer effektiva men påtagligt dyrare läkemedel introduceras inom de närmaste åren.

2d. Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år?

Årligen remitteras cirka 100 patienter med PFO och kryptogen stroke till GUCH-centrum SU/Ö. Efter beslut på multidisciplinär konferens accepteras 30-40 för kateterburen slutning med användande av de i regionen idag accepterade kriterierna. De patienter som ej accepteras för slutning står som regel på behandling med AVK eller ASA vilken fortsättningsvis hanteras av inremitterande.

2e. Patientens normala väg genom vården.

Yngre patienter med kryptogen stroke sköts och utreds i regel på neurologienhet/strokeenhet. Om utredning inte kan påvisa annan trolig genes än paradoxal embolisering via PFO, remitteras patienten till GUCH-enheten SU/Östra för ställningstagande till kateterburen slutning. Kirurgisk slutning av PFO förekommer inte i dagsläget. Kirurgisk slutning av större, hemodynamiskt betydelsefulla defekter av liknande typ dvs ASD (atrium septum defekt), sker i blygsam utsträckning fortfarande kirurgiskt men kateterbehandling är den rekommenderade tekniken. De patienter som remitteras för ställningstagande till PFO-slutning med kateter diskuteras på en multidisciplinär konferens (var 14e dag) med neurolog, strokemedicinare, interventionskardiolog, kardiolog där konsensusbeslut tas. Om patienten accepteras för kateterburen slutning görs detta på SU/Östra. Ett uppföljande besök i anslutning till hjärtultraljud via matstrupen, TEE, görs 6 månader efter slutning, därefter sköts patienten uteslutande av ordinarie läkare. Om PFO-slutning med kateterteknik är framgångsrik sätts trombocythämmande läkemedel oftast ut men beslutet ligger hos ordinarie läkare.

2f. Faktisk väntetid till utredning/behandling i dagar.

Från insjuknande till remiss GUCH-enheten: stor variation men i regel någon vecka-någon månad efter insjuknandet. Från remiss till PFO-konferens: 1-2 veckor. Från beslut till slutning: 3-6 månader. Total väntetid: 4 – 7 månader.

3a. Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser.

Kateterburen slutning av öppetstående (persisterande) foramen ovale, PFO.

3b. Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde.

Kryptogen stroke drabbar företrädesvis yngre individer i yrkesverksam ålder. Recidivrisk är trots medicinsk behandling någon-några procent per år vilket under en återstående livstid av 30-40 år adderas till en betydande risk. Stroke är en diagnos förenad med för samhället mycket höga kostnader för vård och rehabilitering. Den aktuella patientgruppen är därtill väsentligt mycket yngre och har potentiellt lång tid i arbetslivet framför sig. Framgångsrik slutning av PFO eliminerar möjligheten till paradoxal embolisering över förmaksseptum, en av flera tänkbara mekanismer bakom kryptogen stroke. Kateterslutning av PFO har visats vara ett säkert ingrepp med låg risk för komplikationer, < 1% med idag använd utrustning. Publicerade fallserier med någon form av kontroller indikerar en betydligt lägre risk för recidiv av stroke-TIA hos de patienter där PFO sluts med kateter jämfört med såväl behandling med ASA som med AVK. Recidivrisk i kontrollerade kohort-studier är 3,5-5 gånger lägre jämfört med recidivrisk vid medicinsk behandling. De indikationer som föreligger i Göteborg idag för slutning av PFO med kateterteknik är: patient som av neurolog bedömts ha ett kryptogent stroke samt ettdera av följande: morfologiska högriskkriterier (stort PFO, förmaksseptumaneurysm) eller recidiv av stroke/TIA. Dessa kriterier är i överensstämmelse med vad flera internationella centra använder, baserat på identifiering av patienter med särskilt hög risk återinsjukna, alternativt patienter som återinsjuknar trots medicinsk behandling (sammanfattade av ex.vis Drighil et al, 2007) Förändrade indikationer kan bli aktuella när nya data framkommer, i första hand från randomiserade studier.

3c. Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening

Är slutning av PFO med perkutan kateterburen teknik en bättre metod än långtids antikoagulantibehandling för att förebygga ny ischemisk stroke/TIA hos vuxna patienter med PFO (persisterande foramen ovale) som haft kryptogen ischemisk stroke/TIA?

3d. Ange PICO P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome

P: Vuxna patienter med persisterande foramen ovale, PFO, som haft kryptogen ischemisk stroke/TIA

I: Slutning av PFO med perkutan kateterburen teknik med eller utan fortsatt läkemedelsbehandling

C: Läkemedelsbehandling

O:

- 1) Ny stroke/TIA
- 2) -Mortalitet
- Blödning
- Procedur- eller devicerelaterade komplikationer
- Hälsorelaterad livskvalitet mätt med validerad skala

3e. Ämnesord.

kryptogen stroke
katerintervention
antikoagulation

cryptogenic stroke
catheterbased intervention
anti-coagulation

4. Systematisk litteratursökning - görs av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum. Redovisas av biblioteket - bilaga 3

Biblioteket utförde under maj 2010 sökningar i databaserna PubMed, Cochrane Library, Embase, CINAHL, PsycInfo samt ett antal kompletterande HTA-databaser. Sökningarna kompletterades med genomgång av referenslistor i relevanta artiklar. Sammanlagt identifierades 590 publikationer, varav 541 abstracts kunde sorteras bort av biblioteket. 30 artiklar sorterades bort av biblioteket efter fulltextläsning. 19 artiklar, varav en NICE-rapport och en annan systematisk översikt skickades vidare till gruppen. 13 av dessa artiklar stämde med PICO och utgör underlag för rapporten. 8 har granskats enligt mall och 5 fallserier har tabellerats. Artikelgranskningen baseras på SBU:s granskningsmallar (2008). Dessa mallar har utarbetats av professor Olle Nyrén, Karolinska Institutet, Stockholm.

Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3, tillsammans med referenslistor. Sökning samt bortsortering av abstrakt genomfördes av två bibliotekarier, TS och ME, i samråd med HTA-gruppen och HTA-centrum.

5a. Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin

Den systematiska litteraturöversikten identifierade 6 kontrollerade studier med fler än 50 patienter, 5 fallserier med fler än 500 patienter, en HTA rapport och en systematisk översikt. Den systematiska översikten liksom HTA-rapporten var av god kvalitet men inkluderade studier av låg kvalitet.

Den systematiska översikten inkluderar 16 fallserier med minst 10 patienter, totalt 1355 kateterslutna och 895 medicinsk behandlade, publicerade mellan 1985 och 2003. Recidiv av neurologisk tromboembolism var 0-4,9% efter kateterintervention och 3,8-12% vid medicinsk behandling. HTA-rapporten från NICE (2004) konstaterar att kunskapsläget är osäkert, att långtidsuppföljningsdata saknas efter 2 år, att olika devicer förefaller skilja sig starkt åt vad gäller risker och komplikationer samt att randomiserade studier avseende effekt är synnerligen önskvärda.

De av oss genomgångna kontrollerade studierna och fallserierna var genomgående av låg kvalitet. En s.k. funnel-plot var svårtolkad men gav ingen indikation på utebliven rapportering av negativa studier s.k. publication bias. Litteraturgenomgången identifierade fallserier med totalt 1415 patienter med recidivfrekvens på 0,8-1,4% per år efter kateterburen slutning.

Primärt utfall:

Ny stroke/TIA

I jämförande kontrollerade studier fanns 1155 patienter med kryptogen stroke och påvisad shunt varav 516 patienter hade kateterslutits, 506 fick istället behandling med ASA, 126 med antikoagulantia/Waran och 7 patienter genomgick konventionell thoraxkirurgi. Uppföljningstiden varierade mellan 24-52 månader. Recidivfrekvensen för stroke var $15/516 = 2,9\%$ (95% CI 1,5-4,4%) för kateterslutna jämfört med $83/632 = 13,1\%$ (95% CI 10,5-15,8%) för medicinsk behandling. Uppdelat på antikoagulantia eller ASA var recidivriskerna 16,8% för ASA-behandlade, med AVK/Waran-behandling 17,4% och med kirurgi 0 av 7. Ingen av de ingående studierna rapporterar statistiskt signifikanta skillnader. En metaanalys av de 5 kontrollerade studier som rapporterade recidivfrekvens av stroke-TIA indikerar att riskreduktionen vid kateterburen slutning av PFO jämfört med medicinsk behandling är över 80% (95% CI 41-94%) men dessa siffror måste tolkas med stor försiktighet eftersom de baseras på studier av låg kvalitet.

Slutsats: Det vetenskapliga underlaget för att kateterbaserad slutning av PFO hos patienter med kryptogen TIA/stroke minskar recidiv av TIA/stroke är otillräckligt (GRADE +)

Sekundära utfall:

Mortalitet

Mortaliteten efter kryptogen stroke med PFO, med eller utan kateterslutning av PFO, är låg, i storleksordning 0,5% per år i publicerade studier. Det vetenskapliga underlaget för bedömning av mortalitet är otillräckligt.

Hälsorelaterad livskvalitet

mätt med validerad skala: studier saknas helt (vetenskapligt underlag saknas)

Risker och biverkningar:

Blödning. Redovisning av blödning är mycket knapphändig och endast i ett arbete anges 6 fall (3,6%) av blödning i anslutning till slutning av 167 fall, i övriga rapporteras enstaka fall eller saknas specifik rapportering av blödningskomplikationer.

Procedur- eller devicerelaterade komplikationer.

- Trombotisering av device rapporteras i mellan 0-3,3% vid en uppföljningstid på 6-26 månader. Värt att notera är att device som används idag har låg risk för trombotisering, 0-0,3% vid en uppföljning av 1-2 år.

Förmaksflimmer

- Risken för förmaksflimmer som en komplikation till kateteringrepp fanns värderad i flera serier och studier omfattande cirka 3500 patienter med uppföljningstid upp till 26 månader. Risken för flimmer varierade mellan 4,9 och 10% där merparten noterades inom den första månaden. Vid långtidsuppföljning noterades risken för flimmer till 0,6-0,9% per år. I en studie letade man dock specifikt efter flimmer med ett mycket ambitiöst protokoll varvid man fann 7-8% flimmerförekomst.

Övriga procedurrelaterade komplikationer

- Periprocedurrelaterade komplikationer i övrigt beskrivs hos mellan 0,8-11% med de största serierna indikerande en komplikationsrisk mellan 0,8-1,8%. De vanligaste komplikationerna är blödning vid insticksstället.

5b. Resultattabeller per utfallsmått - bilaga 1

5c. Exkluderade artiklar - bilaga 2

5d. Pågående vetenskapliga studier?

En sökning i clinicaltrials.gov (2010-09-07) med sökorden *foramen ovale OR patent foramen ovale OR PFO* gav 31 träffar. Fyra av dessa var relevanta för frågeställningen. Medicin SU/Östra medverkar i en av dessa, en internationell multicenterstudie, REDUCE, där patienter med lågrisk PFO och kryptogen stroke randomiseras till kateterslutning eller medicinsk behandling. En annan randomiserad studie omfattande 900 patienter (CLOSURE) är nyligen avslutad, vetenskaplig rapport väntas under hösten. Två studier med 400 resp 900 patienter beräknas klara 2011.

6. Rekommenderas teknologin av någon/några av följande? Vilken specialitetsförening eller sektorsråd?

- Socialstyrelsen
- Specialistföreningar
- Sektorsråd
- Annat
- Nej

Vilken specialistförening eller sektorsråd?

-

7a. Etiska konsekvenser

Det finns potentiella etiska problem i att använda en (kostsam) teknologi med oklar effektivitet och med oklara långtidseffekter även vad gäller patientsäkerhet. Vad händer om/när patienten samtidigt utvecklar en annan sjukdom såsom hjärtsvikt, kranskärslsjukdom efter 20-30 år? Kan den device som används för att sluta PFO ge upphov till långsiktiga skador på centrala delar av hjärtat och de stora kärlen? Ökar risken för rytmstörning på lång sikt?

Vidare är det svårt att identifiera vilka patienter som är aktuella att behandla med slutning av PFO pga förmodat kryptogent stroke. Kryptogent stroke är en uteslutningsdiagnos som ställer betydande och möjligen ökande krav på utredning med avancerade bildgivande tekniker.

Att avstå från att använda en lovande teknik med potentiellt stort värde för en relativt stor grupp unga patienter med en hög livsrisks för återinsjuknande i en för samhället mycket kostsam sjukdom är etiskt svårt. Risken finns att en individ drabbas av recidiv pga utebliven behandling. När övergår en teknik från att vara intressant och lovande till att vara etablerad behandling? När räcker evidensen?

7b. Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?

Hälsoekonomiska analyser saknas. Tekniken är relativt kostsam och ett brett användande innebär betydande kostnader. I dagsläget sker kateterslutningarna inom ramen för GUCH-enheten och tar en betydande resurs i anspråk. En ökande verksamhet kan tränga undan övrig GUCH-verksamhet.

8a. När kan den nya teknologin börja användas?

Teknologin används idag i rutinsjukvården för utvalda patienter

8b. Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?

Inte inom VGR (förutom SU) men inom landet utförs dessa ingrepp i Uppsala, Stockholm, Linköping och Lund

8c. Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?

Personal finns utbildad i dagsläget. Vid ökande verksamhet behöver mer personal utbildas och tränas. Personalen utsätts regelmässigt för röntgenstrålning i samband med kateterslutningarna.

8d. Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?

Thoraxkirurgin kommer inte påverkas eftersom thoraxkirurgiska ingrepp i syfte att enbart sluta PFO inte förekommer annat än som extrema undantagsfall. Den behandling som förespråkas efter stroke är ASA, livslångt, och den behandlingen ges i regel även till de patienter som fått sitt PFO stängt med kateterteknik. Under väntetiden inför eventuell PFO-slutning sätts patienterna i regel in på AVK, vilket kan ge en mindre ökning av antalet patienter på AVK behandling efter genomgången stroke, i storleksordningen mindre än 100 patienter per år inom VGR

Metoden används idag på 30-40 fall/år, vårdtiden är kort, 2 dygn. 60% av fallen från VGR, 40 % icke-VGR. Metoden är budgeterad sedan 4 år och budgeten hålles. Idag har vi strikta kriterier för rekommendation; om kriterier ändras kan antalet fall förändras.

9a. Nuvarande kostnader?

Några kostnader för thoraxkirurgisk slutning av PFO är inte meningsfullt räkna med eftersom det i princip inte förekommer.

Kostnaden för AVK påverkas endast marginellt av att fler sätts på AVK inför diskussion om slutning. Merparten av de patienter som bedöms ha kryptogen stroke till följd av PFO får livslång behandling med ASA, oavsett om kateterbaserad slutning genomförs eller ej, varför denna kostnad inte påverkas. Merparten av kostnader idag ligger på kostnaden för recidiv; i tidigare HTA-rapporter anges sjukvårdskostnaden för ett stroke till i genomsnitt 730.000 kr. Om fortsatt forskning skulle styrka recidivfrekvens om 5% per år utan kateterslutning versus 1% efter kateterslutning innebär det att de 35 patienter som remitteras för PFO-slutning och som sluts kostar 1,3 miljoner per år vad gäller stroke-recidiv om man INTE sluter dessa PFO.

9b. Förväntade kostnader med nya teknologin?

Kostnaden varierar beroende på olika materialåtgång, totalt ligger kostnaden mellan 98-118.000 kronor per fall, vilket inkluderar alla kostnader, exklusive sjukskrivning om 3-4 dagar. Kostnaden för de cirka 35 fall per år som görs idag är cirka fyra miljoner per år.

9c. Totala kostnadsförändringar?

Kateterbaserad slutning är förenat med en årlig kostnad på fyra miljoner kronor. Kostnaden för antikoagulantibehandling (ASA) påverkas inte. Total kostnadsökning således fyra miljoner kronor.

Det vetenskapliga stödet för minskad frekvens av ny TIA/stroke är idag otillräckligt. Om fortsatt forskning skulle styrka att kateterslutning minskar recidivfrekvensen från 5% till 1% i enlighet med resultaten från litteraturanalysen, se p 5a, ger detta en merkostnad om 2,1-2,8 miljoner år 1 och minskad sjukvårdskostnad om 3,2 miljoner efter 3 år pga färre återinsjuknanden (5,25 färre patienter som återinsjuknar a 730.000 kr, under 3 år hos 35 patienter med recidivfrekvens från 5 till 1% pga intervention, slutningskostnad 3,4-4,1 miljoner) dvs efter 3 år är nettokostnaden för sjukvården ± 0 . Blir behandlingsresultaten bestående ser man därefter en vinst i form av minskad sjukvårdskostnad om totalt 1,3 miljoner per år för de 35 patienter som genomgått slutning av sitt PFO. Som framgår under 2b torde ett hundratal patienter per år inom VGR ha potentiell indikation för PFO-slutning (kryptogen stroke och förekomst av PFO) vilket ger en maximal kostnadsökning om 6-9 miljoner per år och en vinst i form av minskad sjukvårdskostnad om motsvarande summa första 3 åren och därefter en årlig kostnadsminskning om 3-4 miljoner per år. Det kan betonas att denna potentiella vinst i form av minskad sjukvårdskostnad gäller under ett betydande antal år framåt då detta är relativt unga patienter med många år "at risk".

9d. Finns utrymme för merkostnader inom egen budget? verksamhet/område/sjukhus)

Ja, på kort sikt om ej antalet ökar eller fördelningen VGR versus icke-VGR patienter ändras. På lång sikt minskar kostnaden potentiellt för stroke-vården och kostnader kan då behöva omfördelas till kateterslutning.

9e. Finns hälsoekonomiska analyser?

Hälsoekonomiska analyser saknas.

10a. Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?

Betydelsen av PFO som riskfaktor för kryptogen stroke är fortfarande inte helt klarlagd.

Randomiserade studier avseende kateterbaserad slutning av PFO för patienter med kryptogent stroke saknas i allt väsentligt men pågår. Ett flertal kohortstudier av varierande, oftast låg vetenskaplig kvalitet föreligger. En rad fallserier, några med relativt lång uppföljningstid föreligger; dessa har begränsat värde för nytta men ger information om säkerhet i ett måttligt långt perspektiv (3-5 år). En randomiserad studie mellan kateterburen slutning och medicinsk behandling (ASA) är nyligen avslutad och resultaten har endast rapporterats i en press-release; resultaten för primär utfallsvariabel var inte signifikant skild mellan behandling och kontroll.

10b. Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?

Ja. Stort behov finns exempelvis av studier avseende livskvalitet, hälsoekonomi och inte minst långtidsuppföljning avseende säkerhet och recidiv-risk hos såväl patienter där PFO slutits som hos patienter där man avstått från slutning och förespråkat medicinsk behandling. Långtidsstudier med uppföljningstider av minst 10 år saknas.

Sammanfattning

- Metod och målgrupp:
Patienter med kryptogen stroke och öppetstående foramen ovale (PFO)
- Frågeställning
P I C O: Är slutning av PFO med perkutan kateterburen teknik bättre än långtids antikoagulantibehandling för att förebygga ny ischemisk stroke/TIA hos vuxna patienter med PFO (persisterande foramen ovale) som haft kryptogen ischemisk stroke/TIA?
- Studerad patientnytta och risker:
Behandlingseffekt mätt som risk för recidiv av ischemisk TIA/stroke; kateterslutning av PFO minskar risken för recidiv med upp till 80%. Tillgängliga data från studier av låg kvalitet talar för att PFO-slutning kan göras med låg risk och antyder en minskning av recidiverande TIA/stroke (GRADE ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag). Det vetenskapliga underlaget för bedömning av mortalitet är otillräckligt.

Risk för komplikationer rapporteras vara låg, 1% för allvarliga komplikationer i samband med ingreppet och mindre än så vad gäller komplikationer på medellång sikt.
- Etiska frågeställningar:
Det finns potentiella etiska problem i att använda en (kostsam) teknologi med oklar effektivitet och med oklara långtidseffekter även vad gäller patientsäkerhet. Att avstå från att använda en lovande teknik med potentiellt stort värde för en relativt stor grupp unga patienter med en hög livsrisks för återinsjuknande i en för samhället mycket kostsam sjukdom är etiskt svårt.
- Ekonomiska aspekter. Tekniken är måttligt kostsam men kan, om fortsatt forskning styrker att den är effektiv och säker på lång sikt, ge potentiellt stora besparingar eftersom stroke är en mycket kostsam diagnos.

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Ny stroke/TIA

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Harrar 2006	124 pat, 52 mån FU 83 med beh 34 kateter 7 kirurgi	Recurrent TIA/Stroke med: 8/83) = 9.6% = 1.3%/år kat 2/34 5.8% = 2.8%/år kir 0/7 0	Svårt förstå table 3	Låg
Schuchlenz 2005	280 konsekutiva pat pat/dr preferens , ASA 66 pat, AVK 47, Device 167, FU 2.6 år	CV events 24/66 ASA = 13%/år 7/47 AVK = 5.6%/år 2/167 Device = 0.6%/år	Stort bortfall 86/280 bara tel uppföljn	Låg
Thanopoulos 2006	92 pat, 44 ASA 48 device 2 year FU alla	0/48 device 13/44 ASA (14%)/år (6 TIA, 7 stroke)	Dessutom 6/44 med blödning i ASA gr (2 major, 4 minor)	Låg
Weimar 2009	1126 krypt stroke, 351 med shunt 28 mån FU, 117 pat device slutna (av 351)=33%	2/117 i device, 1,7% = 0,7%/år 20/234 i medicinsk gr 8,5% = 3,7%/år	Ingen skillnad när man korrigerar för ålder	Låg
Windecher 2004	308 pat, 150 pat device 4 års FU 5 pat lost FU	Stroke/TIA: 9/150 device/4 år, 6%=1,5%/år 21/158 medicinsk/4 år 13,3% = 3,3% Kaplan-Meier, 4 års risk Device: 7,8% Antikoag: 19,3% ASA 25,4%	Räknar man samman stroke/TIA/död förekommer det i 8,5% resp 13,3% resp 28,3%, skillnaden device vs ASA är p=0.03, device vs antikoag p=0.32 Dessa siffror dock svårtolkade, verkar vara 35 events vid 4 år i medicinsk beh (rapporteras i övrigt 21 events) ??	Låg
Spies 2008	795 konsekutiva fall 26 mån FU, 91% FU	24 fall (15 TIA) 3% = 1.4%/år		Låg
Wahl 2009	620 pat, fallserie FU 2.6 år 3% lost to FU	13 fall (8 TIA) = 0.8%/år		Låg

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Mortalitet

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Windecher 2004	308 pat 150 device 158 med	1/150 vs 3/158/4 år		låg
Schuchlenz 2005	280 konsekutiva pat pat/dr preferens ASA 66 pat, AVK 47, Device 167 FU 2.6 år	3 dödsfall (1 AK-blödning, 2 trauma)		Låg
Harrer 2006	124 pat, 52 mån FU 83 med beh 34 kateter 7 kirurgi	4 dödsfall varav 3 vid recurrent stroke. Hur dessa behandlades redovisas inte		Låg
Weimar2009	1126 krypt stroke, 351 med shunt 28 mån FU 117 pat device slutna (av 351)=33%	4 dödsfall i stroke. Det redovisas inte hur dessa behandlades		Låg
Spies 2008	795 konsekutiva, register	9/795 = 1.1% = 0.5% mort/år. 7 Cardia, 2 Intersept. Varierande dödsorsaker. I 2 fall kunde samband med device "inte uteslutas"	91% FU	Låg
Wahl 2009	620 pat, fallserie FU 2.6 år 3% lost FU	9 dödsfall/620/2.6 år =0.56%/år. Av dessa 3 olycksfall, 2 cancer, 1 hypoglykemi, 2 kammerflimmer, 1 infekt		Låg

Bilaga 1**Resultattabell per utfallsmått: Komplikationer: förmaksflimmer**

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Bonvini 2010	142 pat, 91 slutna vs 51 medicinsk 12 mån FU	7/91 vs 4/51 7.6% vs 7.8%	Starkt protokoll för att hitta arytmier 6 av 9 episoder inom 30 d	Låg
Spies 2008	Konsekutiv fallserie 795 pat med stroke/TIA FU 26 mån	6% = 45 fall varierande pga device 4.9-10.1%	FU för 91%	Låg
Staubach 2009	1349 konsekutiva, PFO 38 mån FU 97.2% 1 år,96% 2 år,95.5% 3 år	53 fall/1349 = 3.9% 33/53 <1 mån	Tendens till mer flimmer vid stora device	Låg
Taaffe 2008	660 pat, del i randstudie olika device, 30 d FU	6/660 = 0.9% vid 30 d FU		Låg
Wahl 2009	620 pat, fall, FU 2.6 år 3% lost FU	10 fall = 1.6% 0.6%/år		låg

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Komplikationer: Trombotisering av device

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Krumsdorf 2004	1000 konsekutiva varav 593 PFO uppföljning med TEE 4 w, 6 m 9 olika device TEE vid 6 mån, gjort hos 71% av pat	2.5% trombos vid 6 mån (15/593) PFO Förmaksflimmer och kvarvarande septum aneurysm univariata riskfaktorer Olika risk för olika device 0-3.3% vid 6 mån	Totalt 20 fall 3 kirurgi 17 av 20 försvann efter Waranbehandling. Störst risk för idag obsoleta device. 0-0.3% för de vi använder idag. Lågt bevis- Värde pga stort bortfall	Låg
Spies 2008	795 konsekutiva fall, 26 mån FU, FU för 91%,	11/795	10 av 11 fall med device Carda	Låg
Taaffe 2008	660 rand, 30 d FU	8 fall/660 pat = 1.2% 0/0/3.6% för olika device	Cardioseal hade alla fall av trombotisering	Låg
Schuchlenz 2005	280 konsekutiva, 167 device 243 av 280 genomgick TEE, 3 - 6 mån post	2 trombosor, 1 tidigt, 1 sent	1 cardioseal, 1 starflex 243 av 280 genomgick TEE, 3 - 6 mån post	låg

Bilaga 1

Resultattabell per utfallsmått: Procedurrelaterade komplikationer, övrigt

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Khairy 2003	10 studier med katererslutning 1355 pat, Major komplikation: död, transfusionskrävande blödning, tamponad, behlv av akut kirurgisk intervention, massiv fatal lungemboli Minor: defineriat olika i olika studier	”minor” komplikationer: 7,9% ”major” komplikationer 1,5%	Äldre studier	låg
Spies 2008	795 konsekutiva, register	1.76% = 14 fall varav 8 luftembolism, ingen stroke, inga dödsfall		låg
Taaffe 2008	660, rand mellan olika device 30 d FU	7 kompl/660 pat = 1.06%		Låg
Wahl 2009	620 pat, fallserie FU 2.6 år 3% lost to FU	0.8% (5 pat) varav 4 AV-fistlar		Låg
Schuchlenz 2005	280 konsekutiva, 167 device	13 periop kompl (8%) 4 retroperhematom 1 tamponad,3 sena kompl 1 tamponad,2 trombos		Låg
Thanopoulos 2006	92 pat, 48 device slutna	5 pat = 11% förmaksarytmier periprocedur 1 tamponad		Låg

Bilaga 3: Litteratursökningsprocessen

Fokuserad fråga:

Är slutning av PFO med perkutan kateterburen teknik en bättre metod än långtids antikoagulantia-behandling för att förebygga ny ischemisk stroke/TIA hos vuxna patienter med PFO (persisterande foramen ovale) som haft kryptogen ischemisk stroke/TIA?

PICO:

P= Vuxna patienter med persisterande foramen ovale, PFO, som haft kryptogen ischemisk stroke/TIA

I= Slutning av PFO med perkutan kateterburen teknik med eller utan fortsatt läkemedelsbehandling

C= Läkemedelsbehandling

O= 1) Ny stroke/TIA

2) Mortalitet

Blödning

Procedur- eller devicerelaterade komplikationer

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med validerad skala

Sökstrategi

PubMed 2010-05-0

"Foramen Ovale, Patent"[Mesh] OR patent oval foramen OR foramen ovale OR PFO

AND

TIA OR transient ischemic attack OR transient cerebral ischemia OR transient cerebral ischemias OR stroke OR strokes OR brain vascular accident OR brain vascular accidents OR cerebrovascular apoplexy OR cerebrovascular accident OR cerebrovascular accidents OR cerebrovascular event OR cerebrovascular events OR AF OR amaurosis fugax OR "transient blindness" OR retinal stroke OR retinal ischemic event OR retinal ischemic events OR eye stroke

AND

device closure[tiab] OR closure devices[tiab] OR closure device[tiab] OR occluder OR percutaneous OR transcatheter OR trans catheter OR trans-catheter OR transfemoral OR transarterial OR catheter based OR catheter guided OR catheter-based OR catheter-guided OR catheterbased OR catheterguided OR catheterization

Limits: English, French, German, Spanish, Swedish, Publication Date from 2000

335 träffar

EMBASE (OVID SP) 2010-05-06

patent foramen ovale/ OR foramen ovale.mp. OR oval foramen.mp. OR pfo.mp

AND

transient ischemic attack.mp. OR transient ischemic attack OR TIA.mp. OR (transient cerebral ischemia OR transient cerebral ischemias).mp OR stroke/ OR stroke.mp OR (brain vascular accident OR brain vascular accidents).mp. OR cerebrovascular apoplexy.mp OR (cerebrovascular accident OR cerebrovascular accidents).mp. OR amaurosis fugax.mp. OR transitional blindness/ OR AF.mp OR “transient blindness”.mp. OR retinal stroke.mp OR retinal ischemia/ OR retinal ischemic event.mp. OR retinal ischemic events.mp. OR “eye stroke”.mp.

AND

device closure.mp. OR (closure device OR closure devices).mp. OR occluder.mp. OR percutaneous coronary intervention/ OR percutaneous.mp. OR transcatheter.mp OR transcatheter.mp. OR (trans catheter or trans-catheter OR transfemoral or transarterial).mp. OR (catheter based OR catheter guided OR catheter-based OR catheter-guided OR catheterbased OR catheterguided OR catheterization OR catheterisation).mp.

Limits: English, French, German, Spanish, Swedish, 2000 - Current

354 träffar

CINAHL (EBSCO) 2010-05-06

”patent foramen ovale” OR patent oval foramen OR foramen ovale OR pfo

AND

(“transient ischemic attack”) OR (MH“Cerebral Ischemia, Transient”) OR TIA OR transient cerebral ischemia OR transient cerebral ischemias OR (MH“Stroke”) OR stroke OR strokes OR brainvascular accident OR brain vascular accidents OR cerebrovascular apoplexy OR cerebrovascular accident OR cerebrovascular accidents OR cerebrovascular event OR cerebrovascular events OR amaurosis fugax OR transient blindness OR eye stroke OR retinal stroke OR retinal ischemic event OR retinal ischemic events

AND

TXdevice closure OR TX closure devices OR TX closure device OR TX occluder OR “percutaneous” OR transcatheter OR transcatheter OR trans catheter OR trans-catheter OR transfemoral OR transarterial OR catheter based OR catheter guided OR catheterbased OR catheterguided OR catheter-based OR catheter-guided OR catheterization OR catheterisation

Limits: English, French, German, Spanish, Swedish, 2000-2010

46 träffar

The Cochrane Library 2010-05-03

Foramen ovale (ti,ab,kw) OR PFO (ti,ab,kw)

Limits: From 2000 to 2010

74 träffar

Cochrane reviews 0

Other reviews 2

Technology Assessments 4

Clinical trials 68

CRD 2010-05-03

Foramen ovale OR PFO

6 träffar

DARE 2

HTA 4

PsycInfo (OVID SP) 2010-05-03

foramen ovale.mp. OR pfo.mp

Limits: English, French, German, Spanish, Swedish, 2000 - Current

76 träffar

SBU, Kunnskapssenteret, Sundhedsstyrelsen 2010-04-02

Inget relevant

Referenslistor

15 träffar

Exklusions- och inklusionskriterier

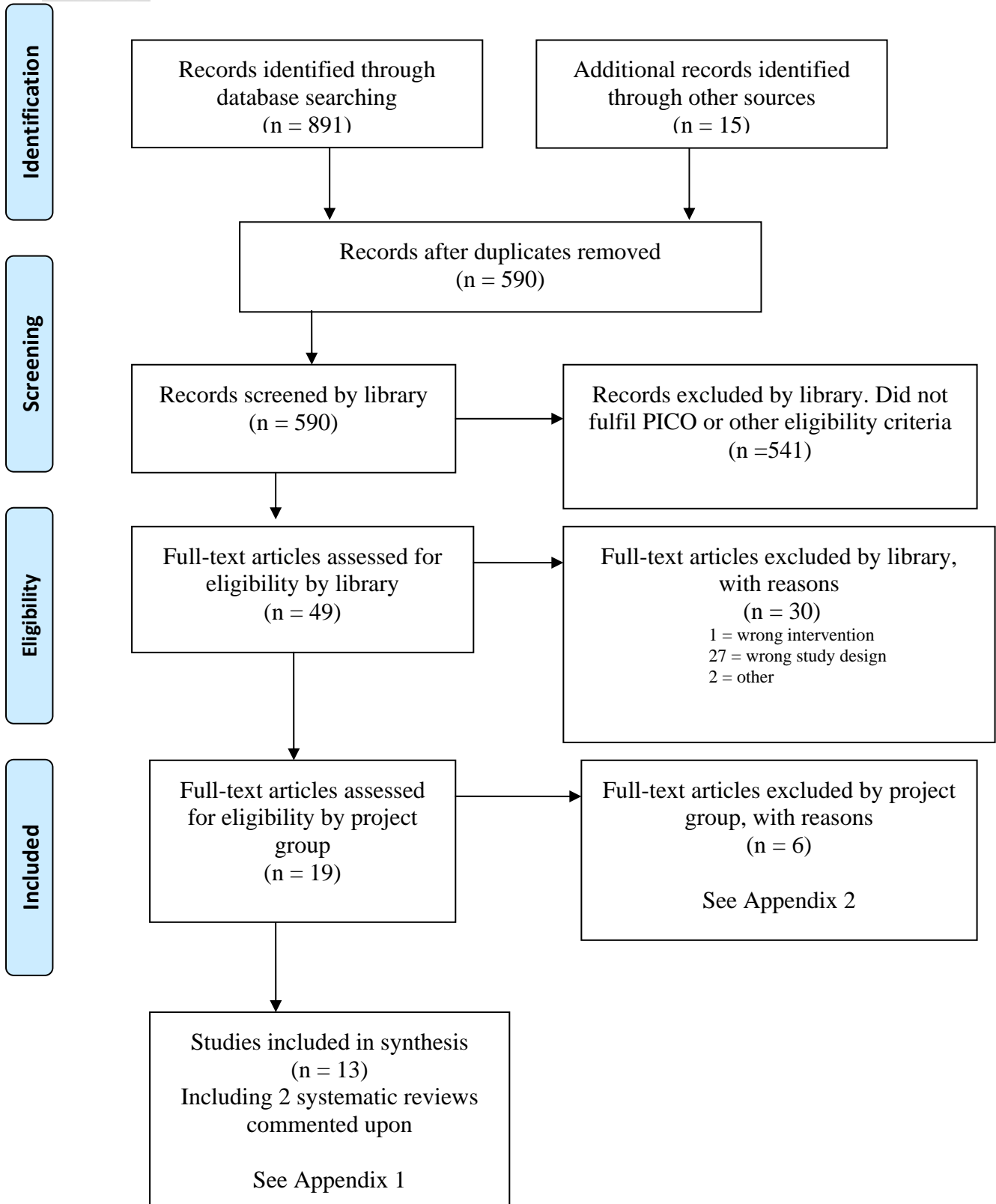
Studietyper: Kontrollgrupp ska finnas. Fallserier OK om ≥ 500 patienter. Ej enstaka fallrapporter eller vanliga review-artiklar.

Limitering

Språk: Engelska, Franska, Spanska, Svenska, Tyska,

Publikationsår: 2000-

Urvalsprocessen



Litteraturlista

Inkluderade studier:

Bonvini RF, Sztajzel R, Dorsaz PA, Righini M, Bonvin C, Alibegovic J et al. Incidence of atrial fibrillation after percutaneous closure of patent foramen ovale and small atrial septal defects in patients presenting with cryptogenic stroke. *Int J Stroke*. 2010 Feb;5(1):4-9.

Harrer JU, Wessels T, Franke A, Lucas S, Berlit P, Klötzsch C. Stroke recurrence and its prevention in patients with patent foramen ovale. *Can J Neurol Sci*. 2006 Feb;33(1):39-47.

Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 21;43(2):302-9.

Schuchlenz HW, Weihs W, Berghold A, Lechner A, Schmidt R. Secondary prevention after cryptogenic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale. *Int J Cardiol*. 2005 May 11;101(1):77-82.

Spies C, Reissmann U, Timmermanns I, Schröder R. Comparison of contemporary devices used for transcatheter patent foramen ovale closure. *J Invasive Cardiol*. 2008 Sep;20(9):442-7.

Staubach S, Steinberg DH, Zimmermann W, Wawra N, Wilson N, Wunderlich N et al. New onset atrial fibrillation after patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Nov 15;74(6):889-95.

Taaffe M, Fischer E, Baranowski A, Majunke N, Heinisch C, Leetz M et al. Comparison of three patent foramen ovale closure devices in a randomized trial (Amplatzer versus CardioSEAL-STARflex versus Helex occluder). *Am J Cardiol*. 2008 May 1;101(9):1353-8.

Thanopoulos BV, Dardas PD, Karanasios E, Mezilis N. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Nov;68(5):741-6.

Wahl A, Tai T, Praz F, Schwerzmann M, Seiler C, Nedeltchev K et al. Late results after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism using the amplatzer PFO occluder without intraprocedural echocardiography: effect of device size. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Feb;2(2):116-23.

Weimar C, Holle DN, Benemann J, Schmid E, Schminke U, Haberl RL et al.; German Stroke Study Collaboration. Current management and risk of recurrent stroke in cerebrovascular patients with right-to-left cardiac shunt. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(4):349-56.

Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):750-8.

Systematiska översikter/HTA-rapporter:

Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 4;139(9):753-60.

National Institute for Clinical E. Percutaneous closure of patent foramen ovale for the prevention of cerebral embolic stroke. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2005.

Exkluderade studier:

Delaney JW, Li JS, Rhodes JF. Major complications associated with transcatheter atrial septal occluder implantation: a review of the medical literature and the manufacturer and user facility device experience (MAUDE) database. *Congenit Heart Dis*. 2007 Jul;2(4):256-64.

Haute Autorite de Sante/French National Authority for H. Transcatheter closure of a patent foramen ovale. Paris: Haute Autorite de Sante (French National Authority for Health) (HAS); 2006.

Spies C, Khandelwal A, Timmemanns I, Kavinsky CJ, Schröder R, Hijazi ZM. Recurrent events following patent foramen ovale closure in patients above 55 years of age with presumed paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 Dec 1;72(7):966-70.

Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schröder R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *Am J Cardiol*. 2008 Oct 1;102(7):902-6.

Wahl A, Kunz M, Moschovitis A, Nageh T, Schwerzmann M, Seiler C et al. Long-term results after fluoroscopy-guided closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism. *Heart*. 2008 Mar;94(3):336-41.

Wahl A, Praz F, Stinimann J, Windecker S, Seiler C, Nedeltchev K et al. Safety and feasibility of percutaneous closure of patent foramen ovale without intra-procedural echocardiography in 825 patients. *Swiss Med Wkly*. 2008 Oct 4;138(39-40):567-72.

Övrigt:

Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 20;49(7):797-802.

Drighil A, El Mosalami H, Elbadaoui N, Chraibi S, Bennis A. Patent foramen ovale: a new disease? *Int J Cardiol*. 2007 Oct 31;122(1):1-9.

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490-4.

GRADE Working Group. List of GRADE working group publications and grants [Internet]. [Place unknown]: GRADE Working Group, c2005-2009 [cited 2010 Mar 9]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2262-8.

Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005 Aug 16;112(7):1063-72.

Jood K, Ladenvall C, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Family history in ischemic stroke before 70 years of age: the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1383-7.

Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):440-5.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.

