

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

Systematischer Review

3. Update 2018



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 44/3. Update
ISSN online: 1998-0469

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

Systematischer Review

3. Update 2018



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2018

Projektteam

Projektleitung: Dr.in med. Katharina Hawlik, MSc

Projektbearbeitung: Univ. Ass. Mag. rer. nat. Thomas Semlitsch, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung; Medizinische Universität Graz
Cornelia Krenn, MSc, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung; Medizinische Universität Graz

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

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

Interne Begutachtung: Dr.in med. Katharina Hawlik, MSc

Korrespondenz

Katharina Hawlik, katharina.hawlik@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Semlitsch, Th., Krenn C. (Perkutaner) Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolie-prophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern. Decision Support Dokument Nr. 44/3- Update 2018; 2018. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen

Disclaimer

The external reviewers did not co-author the scientific report and do not necessarily all agree with its content. Only the LBI-HTA is responsible for errors or omissions that could persist. The final version and the policy recommendations are under the full responsibility of the LBI-HTA.

Die Externen Reviewer waren nicht als Co-Autoren tätig und stimmen daher nicht notwendigerweise mit dem gesamten Inhalt überein. Das LBI-HTA ist für etwaige Fehler, und die finale Version mitsamt Empfehlung verantwortlich.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/page/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

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

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

Die Decision Support Documents des LBI-HTA werden ausschließlich über das Internetportal <http://eprints.hta.lbg.ac.at> der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt

Decision Support Document Nr: 44/3. Update

ISSN-online: 1998-0469

© 2018 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	7
Executive Summary	9
Hintergrund und Leistungsbeschreibung	13
Zusammenfassung des Reviews 2011 sowie der Updates 2014 und 2015	17
Fragestellung, Einschlusskriterien	17
Wirksamkeit und Sicherheit	18
Empfehlung	19
1 Update (2018)	21
1.1 Fragestellung	21
1.2 Einschlusskriterien	21
2 Methodik	23
2.1 Literatursuche	23
2.2 Literatúrauswahl	23
2.3 Analyse und Synthese	24
3 Darstellung der Studienergebnisse	25
3.1 Analysierte Endpunkte	25
3.2 Eingeschlossenen Studien und PatientInnenkollektiv	26
4 Wirksamkeit	29
5 Sicherheit	33
6 Qualität der Evidenz	37
7 Discussion	41
8 Empfehlung	45
9 References	49
Appendix	53
Evidence tables of individual studies included for clinical effectiveness and safety	53
Risk of bias tables and GRADE evidence profile	75
Applicability table	79
List of ongoing randomised controlled trials	80
Literature search strategies	82
Search strategy for Cochrane	82
Search strategy for CRD	83
Search strategy for Embase	84
Search strategy for Medline via Ovid	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Flow chart of study selection (PRISMA Flow Diagram).....	24
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inclusion criteria- Review 2011 and Updates 2014 and 2015	18
Tabelle 1-1: Inclusion criteria	21
Tabelle 6-1: Summary of findings table of percutaneous left atrial appendage closure.....	38
Tabelle 6-2: Summary of findings table of surgical left atrial appendage closure with AtriClip	40
Tabelle 8-1: Schema für Empfehlungen interventionellen Verschluss des Vorhofohrs auf Basis der Evidenzlage	45
Tabelle 8-2: Schema für Empfehlungen chirurgischen Verschluss des Vorhofohrs mittels AtriClip auf Basis der Evidenzlage	45
Tabelle A-1: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from randomised controlled trials (part I – results already included in 2. Update 2015)	53
Tabelle A-2: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from randomised controlled trials (part II – NEW results in current 3. Update).....	57
Tabelle A-3: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from observational studies (part I – results already included in 2. Update 2015)	59
Tabelle A-4: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from observational studies (part II – results already included in 2. Update 2015)	62
Tabelle A-5: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from observational studies (part III – NEW results in current 3. Update).....	64
Tabelle A-6: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from observational studies (part IV – NEW results in current 3. Update)	67
Tabelle A-7: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from observational studies (part V – NEW results in current 3. Update).....	70
Tabelle A-8: Surgical left atrial appendage closure with AtriClip: Results from observational studies (NEW results in current 3. Update)	73
Tabelle A-9: Risk of bias – study level (randomised studies).....	75
Tabelle A-10: Risk of bias – study level (case series) part I, IHE checklist.....	76
Tabelle A-11: Risk of bias – study level (case series) part II, IHE checklist	77
Tabelle A-12: Summary table characterising the applicability of a body of studies	79
Tabelle A-13: List of ongoing randomised controlled trials of left atrial appendage closure.....	80

Abkürzungsverzeichnis

ACP	Amplatzer Cardiac Plug
AF	Atrial Fibrillation
ASS	Acetylsalicylsäure
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHADS ₂	cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack
CHA ₂ DS ₂ VASC	congestive heart failure, hypertension, age > 75, diabetes mellitus, stroke/TIA, vascular disease, age 65-74, sex category (i.e. female sex)
CI	Confidence Interval
CrI	Credible Interval
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
IG	Interventionsgruppe
IHE	Institute of Health Economics
INR	International Normalized Ratio
ITT	Intention-to-Treat
LAA	left atrial appendage (linkes Herzohr)
NOAK	neue orale Antikoagulantien
OAK	orale Antikoagulation
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RoB	Risk of Bias
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
SF-12v2	Short Form 12 Health Survey, version 2
SoF	Summary of Findings
TEE	transösophagealer echokardiografischer Kontrolle
TIA	transiente ischämische Attacke

Zusammenfassung

Einleitung

Indikation und therapeutisches Ziel

Die häufigste Komplikation bei Vorhofflimmern sind Thrombembolien, welche in rund 90 % der Fälle aus dem linken Vorhofstrom stammen und meist zu ischämischen Schlaganfällen führen. Der Gold-Standard der Behandlung dieser PatientInnen gemäß den aktuellen Leitlinien ist die orale Antikoagulation (OAK) mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs). Alternativ kann auch eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten erfolgen. Der chirurgische Verschluss mittels Spezialclip sowie der perkutane Verschluss des linken Vorhofstroms ist eine nicht-pharmakologische Methode, um der Entstehung von Thromben im linken Vorhof sowie dem Auftreten von Schlaganfällen vorzubeugen. Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofstroms zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern mit jener der OAK mit Vitamin-K Antagonisten zu vergleichen. Es handelt sich um das 3. Update des im Jahr 2011 erstellten systematischen Reviews.

häufigste Komplikation bei Vorhofflimmern = Schlaganfall
Thromben stammen zu 90 % aus dem linken Vorhofstrom

3. Update des Berichts

Beschreibung der Technologie

Der interventionelle Vorhofstrom-Verschluss kann mittels perkutanem Katheter und Metallschirmchen oder mittels Schlinge erfolgen. Für dieses Verfahren stehen derzeit nachfolgend 4 CE-zertifizierte Systeme zur Verfügung. Darüber hinaus kann der Verschluss des linken Vorhofstroms auch mit Hilfe eines Spezialclips erfolgen, der im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen angebracht wird. Derzeit steht dafür ein CE-zertifiziertes System zur Verfügung.

perkutaner Vorhofstrom-Verschluss sowie chirurgischer Verschluss mittels Spezialclip

Methoden

Die Fragestellung, die Einschlusskriterien und die Suchstrategie des 2. Updates 2015 wurden hinsichtlich der Intervention (neues perkutanes System und Chirurgisch angebrachter Spezialclip) und der Kontrollintervention (neue orale Antikoagulantien) erweitert. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken durchgeführt. Der Studienein- bzw. -ausschluss, die Datenextraktion sowie die Qualitätsbewertung erfolgten durch zwei Personen unabhängig voneinander. Die Qualität der Evidenz wurde nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

systematische Literaturrecherche

GRADE-Beurteilung der Qualität der Evidenz

Einschlusskriterien und Suchbegriffe erweitert

Klinische Wirksamkeit

Für die Beurteilung der Wirksamkeit wurden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) sowie prospektive kontrollierte Studien herangezogen.

(randomisierte) kontrollierte Studien

Sicherheit

Zur Bewertung der Sicherheit wurden neben (randomisierten) kontrollierten Studien auch prospektive unkontrollierte Beobachtungsstudien eingeschlossen.

auch prospektive unkontrollierte Studien

Ergebnisse

Verfügbare Evidenz

**2 RCTs und
25 Beobachtungsstudien**

Insgesamt wurden zwei RCTs mit einem Nicht-Unterlegenheits-Design sowie 23 unkontrollierte Beobachtungsstudien für den perkutanen Verschluss des Vorhofohres in das 3. Update eingeschlossen. Für den Chirurgischen Verschluss mittels Spezialclip konnten keine RCTs und lediglich 2 kleine unkontrollierte Beobachtungsstudien identifiziert werden.

Klinische Wirksamkeit

**inkonsistente
Ergebnisse der 2 RCTs**

Die Bewertung der Wirksamkeit des perkutanen Vorhofohr-Verschlusses ist auf Basis der beiden derzeit vorliegenden RCTs nicht eindeutig, da die Studien auch in der 5 Jahres Analyse inkonsistente Ergebnissen liefern. Für den chirurgischen Verschluss mittels Spezialclip liegen derzeit keine Studien vor, die eine Beurteilung der Wirksamkeit erlauben.

**keine Studien zum
chirurgischen Spezialclip**

Sicherheit

geringe Ereignisraten

Zur Beurteilung der Sicherheit liegen 5 Jahres Ergebnisse aus einem RCT und aus den 25 eingeschlossenen Beobachtungsstudien vor. Insgesamt ist die Ereignisrate gering, wobei sie im RCT in der Interventionsgruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe ist. Aus den Beobachtungsstudien liegen nur wenige Langzeitergebnisse vor.

**kaum
Langzeitergebnisse**

Laufende Studien

**14 laufende RCTs und
16 Beobachtungsstudien**

In den Studienregistern konnten 13 laufenden RCTs und 16 laufende Beobachtungsstudien zum perkutanen interventionellen Verschluss des Vorhofohrs und 1 laufender RCT zum chirurgischen Verschluss mittels Spezialclip identifiziert werden.

Diskussion

**inkonsistente
Ergebnisse der RCTs**

Die Interventionen könnten für jene PatientInnen eine Alternative darstellen, welche für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten nicht infrage kommen. Zu dieser PatientInnen-Gruppe liegen jedoch nach wie vor keine Daten zur Wirksamkeit vor. Vor allem gibt es derzeit keine Vergleichsdaten eines Verschlusses des Vorhofohrs mit NOAKs. Eine entsprechender RCT ist derzeit laufend.

**derzeit vorhandene
Evidenz nicht
ausreichend**

Empfehlung

**Aufnahme in den
Leistungskatalog derzeit
nicht empfohlen;
Re-Evaluierung 2023**

Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird sowohl für den perkutanen Verschluss des linken Vorhofohres als auch für den chirurgischen Verschluss mittels Spezialclip derzeit nicht empfohlen. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2023 wird vorgeschlagen.

Executive Summary

Introduction

Health Problem

The most frequently occurring complication in patients with atrial fibrillation is thromboembolism and in particular ischaemic stroke. It is believed that in more than 90% of all cases the thrombus originates from the left atrial appendage. According to current guidelines, the gold standard in the therapy of atrial fibrillation is oral anticoagulation (OAC) with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). As an alternative also vitamin K antagonists can be used for OAC. Surgical closure using a special clip or percutaneous closure of the left atrial appendage, respectively are non-pharmacological approaches, that aim to eliminate the left atrial appendage from systemic circulation in order to prevent thromboembolic events, such as ischaemic stroke. The aim of this systematic review is to compare the efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage (LAA) closure and surgical closure using a special clip, respectively to prevent thromboembolic events with that of OAC in patients with atrial fibrillation. This is the 3rd update of the systematic review published in 2011.

most frequent complication in atrial fibrillation = stroke

thrombi originate from left atrial appendage in 90%

3rd update of systematic review from 2011

Description of Technology

Interventional atrial appendage can be done using percutaneous LAA occlusion devices. In the cardiac catheterization laboratory, under transoesophageal echocardiography (TEE), a catheter containing the implant is inserted through the right femoral vein. Via the inferior vena cava, the catheter is advanced to the heart, and after puncture of the atrial septum the device is placed in the left atrial appendage, expanded and thereby fixed. Within a few weeks, the surface of the device is covered with the body's own tissue, resulting in complete occlusion of the left atrial appendage.

four CE-certified devices for percutaneous LAA occlusion

For this process, currently three CE-certified systems are available:

- ✦ AMPLATZER™ Cardiac Plug (AGA Medical, Corp., North Plymouth, MN, USA)
- ✦ WATCHMAN® Left Atrial Appendage Closure Technological/Device/System (Atritech, Inc., North Plymouth, MN, USA)
- ✦ Coherex WaveCrest™ LAA Occluder System (Coherex Medical, Inc., Salt Lake City, Utah, USA)

Furthermore, the CE-certified Lariat system (SentreHEART®, Inc., Rewood City, USA) has been available for interventional closure of the atrial appendage since 2015. The atrial appendage is closed epicardially by means of a snare, without the remaining of a foreign body in the heart. In addition to the interventional closure of the left atrial appendage, there are also various open or thoracoscopic surgical procedures (e.g. as part of heart valve or bypass surgery) for atrial appendage occlusion. Among others, the AtriClip® LAA Exclusion System (AtriCure®, Cincinnati, Ohio, USA), a surgically inserted special clip, has been available since 2009. It has a CE certification for Europe since 2009 and an FDA 510 (k) approval for the USA since 2016.

one CE-certified device for surgical LAA occlusion

Methods

systematic literature search

quality of evidence according to GRADE

The research question, the inclusion criteria and the search strategy of the second update 2015 have been extended with regard to the intervention (addition of a new percutaneous system and of a surgical attached special clip) and the control intervention (addition of the newer non-vitamin K oral anti-coagulants (NOACs)). A systematic literature search was carried out in several databases. Inclusion or exclusion of studies, data extraction and the quality assessment of the included studies were carried out independently by two authors. The overall judgement on the quality of evidence was done according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach.

(randomised) controlled trials

Domain effectiveness

Randomized controlled trials (RCTs) and prospective controlled trials were used to assess the effectiveness of left atrial appendage closure.

key endpoints for effectiveness

Following key endpoints for efficacy were extracted from the studies:

- ✿ composite endpoint of efficacy (incidence of ischemic/hemorrhagic stroke, cardiovascular/unexplained death or systemic embolus)
- ✿ ischemic stroke
- ✿ hemorrhagic stroke
- ✿ cardiovascular/unexplained death
- ✿ systemic embolus
- ✿ overall stroke
- ✿ overall mortality
- ✿ quality of life

controlled and prospective uncontrolled trials

Domain safety

To assess safety, in addition to (randomized) controlled trials, prospective uncontrolled observational studies were also included.

key endpoints for safety

Following key endpoints for safety were extracted from the studies:

- ✿ composite endpoint for safety (occurrence of excessive bleeding or surgery-associated complications)
- ✿ cerebrovascular events
- ✿ myocardial infarction
- ✿ surgery-associated complications
- ✿ device-associated complications
- ✿ overall mortality

Results

Available evidence

Overall, two already in the 2nd update 2015 included RCTs with a non-inferiority design and 23 uncontrolled observational studies concerning the percutaneous occlusion of the left atrial appendage were included in this 3rd update of the systematic review. For the 2 RCTs a new publication reporting results after 5 years of follow-up was included. For the surgical closure using a special clip, no RCTs and only 2 small uncontrolled observational studies could be identified. The risk of bias at the study level was judged to be low for the two RCTs, according to the Cochrane RoB criteria. For the uncontrolled observational studies, the evaluation using the IHE checklist, the study quality was good to moderate in most of the cases.

**percutaneous
LAA closure:
5-year results from
2 RCTs
23 uncontrolled studies**

**surgical LAA closure
with AtriClip:
2 uncontrolled studies**

Clinical effectiveness

The 5-year results of the two RCTs concerning the effectiveness of LAA closure with the Watchman device are conflicting. The PROTECT-AF study showed non-inferiority of the Watchman device compared to OAC for the primary composite endpoint of efficacy (occurrence of stroke, systemic embolism, or cardiovascular/unexplained death), but the non-inferiority margin, which was prospectively set at 2.0, was considered too high. In the second study (PREVAIL), this circumstance was taken into account and the non-inferiority margin for this endpoint was set somewhat lower, at 1.75. However, in this study proof of non-inferiority of the Watchman system could not be provided (5-year analysis: RR 1.33 (95% CI 0.78 to 2.13)). For all other percutaneous LAA occlusion devices (Amplatzer, Coherex WaveCrest, Lariat) and for the AtriClip, respectively, no (randomised) controlled trials were identified through literature search, therefore the clinical effectiveness of these devices could not be assessed.

**conflicting results from
2 RCTs investigating
Watchman device**

**no controlled studies
for other percutaneous
LAA occlusion devices**

**no controlled studies
for surgical occlusion
with AtriClip device**

Safety

Concerning safety, 5-year results are currently only available for one of the two RCTs (PROTECT-AF). In this study slightly higher event rates were found in the group with the Watchman device compared to the warfarin group for the primary composite outcome for safety (occurrence of life-threatening events including embolization of the implant and severe bleeding) and for serious adverse events, respectively. In the 23 uncontrolled observational studies on percutaneous LAA occlusion, event rates were rather low. Nevertheless, the results were heterogeneous, especially in the case of surgery-associated and implant-associated complications. The average follow-up duration in these studies was mostly less than two years, so there is a lack of meaningful long-term data on the safety of percutaneous LAA occlusion. Only 2 small uncontrolled observational studies were identified, reporting on the safety of the AtriClip device. Therefore, no meaningful data on the safety of surgical LAA closure using the AtriClip device are available yet.

low event-rates

**very few long-term
results**

Upcoming evidence

Within clinical trials registries, 13 ongoing RCTs and 16 ongoing observational studies on percutaneous interventional closure of the left atrial appendage and 1 ongoing RCT for surgical closure using a special clip were identified.

**ongoing studies:
14 RCTs and
16 observational studies**

currently available evidence not sufficient	Discussion The investigated intervention, especially the percutaneous left atrial appendage closure, could be appropriate alternatives for patients who are not eligible for OAC with vitamin-K antagonists. However, the current evidence does not suffice to conclude on clinical effectiveness or safety within this population. Especially studies comparing left atrial appendage closure interventions to OAC with NOACs are missing. A corresponding RCT is currently ongoing.
inclusion into hospital benefit catalogue not recommended at present	Conclusion Neither for percutaneous left atrial appendage occlusion nor for surgical closure using a special clip, is the inclusion in the hospital benefit catalogue currently recommended. A re-evaluation is proposed in 2023.
re-evaluation in 2023	

Hintergrund und Leistungsbeschreibung

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen und kann im Rahmen unterschiedlicher kardiovaskulärer Erkrankungen auftreten, wobei die Vorhöfe unabhängig vom Sinusrhythmus unregelmäßig und schnell schlagen, jedoch eine Überleitung des Flimmerns auf die Kammern durch den AV¹-Knoten verhindert wird. Es wird geschätzt, dass rund 1-2 % der Bevölkerung an Vorhofflimmern leidet, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen und die Prävalenz mit dem Alter zunimmt. Während weniger als 0,5 % der 40- bis 50-Jährigen erkrankt sind, macht dieser Anteil bei den 80-Jährigen bereits 5-15 % aus [1].

Die häufigste Komplikation bei Vorhofflimmern ist die Bildung von Thromben, welche abgeschwemmt werden und so zu Thrombembolien führen können, wobei es vor allem zum Auftreten von Schlaganfällen kommt. So erhöht Vorhofflimmern das Risiko für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls um das 4- bis 5-fache [2]. Das jährliche Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern beträgt rund 5 % [3].

Das Schlaganfallrisiko im Rahmen von Vorhofflimmern kann mit Hilfe unterschiedlicher Scores erhoben werden, wobei der CHADS₂-Score (cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke) das derzeit gebräuchlichste Instrument ist. Dabei wird von 5 Risikofaktoren (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter >75 Jahre, Diabetes mellitus, vorangegangener Schlaganfall bzw. transiente ischämische Attacke (TIA)) jeweils ein Punkt vergeben bzw. 2 Punkte für Schlaganfall/TIA. Das Schlaganfallrisiko nimmt mit steigender Punkteanzahl (0-6 Punkte) kontinuierlich zu. CHA₂DS₂-VASc stellt eine modifizierte Version dar, in der eine TIA, ein Schlaganfall oder eine Thrombembolie in der Anamnese sowie Alter ≥75 Jahre als Hauptrisikofaktoren gelten [1, 2].

Therapie des Vorhofflimmerns

Derzeit bestehen zwei Optionen zur Therapie des Vorhofflimmerns: die Rhythmuskontrolle, welche durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion sowie durch medikamentöse Rückfallprophylaxe erzielt wird, und die Frequenzkontrolle (ohne Kardioversion) mittels Beta-Blockern, Kalziumantagonisten, Digoxin oder deren Kombinationen [4, 5]. In Abhängigkeit vom thrombembolischen Risiko erfolgt bei beiden Optionen zusätzlich eine antithrombotische Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) oder Thrombozytenaggregationshemmern [5].

Medikamentöse Therapie

Gemäß der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (2016) stellt eine Therapie mit neuen Nicht-Vitamin-K-antagonistischen Oralen Antikoagulantien (NOAKs) den derzeitigen Gold-Standard der antithrombotischen Therapie dar und werden bevorzugt gegenüber Vitamin-K Antagonisten empfohlen [6]. Diese NOAKs umfassen direkte Thrombininhibitoren (Ximelagatran, Dabigatran) sowie Faktor Xa-Inhibitoren (Idraparinux, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) [4, 7-9]. Ein rezentes systematisches Review mit 12 RCTs zeigte bei Patienten mit Vorhofflimmern für die Thera-

**Vorhofflimmern:
unregelmäßiges,
schnelles Schlagen
der Vorhöfe**

**Prävalenz 1-2 %, steigt
mit zunehmendem Alter**

**Komplikationen:
Thrombembolien**

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

**Gold-Standard gemäß
aktueller Leitlinien:
OAK mit NOAKs**

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

	<p>pie mit NOAKs im Vergleich zur Behandlung mit Vitamin-K Antagonisten ein geringeres Risiko für das Auftreten sowohl von Schlaganfällen oder systemischen Embolien als auch für das Auftreten von intrakraniellen Blutungen [10]. Die Vorteile der NOAKs sind zudem die fehlende Notwendigkeit regelmäßiger INR-Kontrollen und die geringere Anfälligkeit für Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln. Als Nachteile der NOAKs werden u. a. eine erhöhte Rate an gastrointestinalen Blutungen, das Fehlen eines validen Antidots, höhere Kosten und das Fehlen von Langzeitdaten zur Sicherheit genannt [10, 11].</p>
<p>Gold-Standard bis 2016: OAK mit Vitamin-K Antagonisten</p>	<p>Bis zum Jahr 2016 bestand der therapeutische Gold-Standard der antithrombotischen Therapie in der OAK mit Vitamin-K Antagonisten (Kumarin-Derivate). Die OAK sollte bei allen PatientInnen mit Vorhofflimmern und ≥ 1 Risikofaktor für Schlaganfall oder Thrombembolie in Abhängigkeit von etwaigen Kontraindikationen, des Blutungsrisikos sowie der PatientInnenpräferenz in Erwägung gezogen werden [1].</p>
<p>Nachteile: geringe therapeutische Breite, Interaktion mit Medikamenten/ Nahrungsmitteln, schlechte Compliance</p>	<p>Das Ziel der OAK ist ein INR² von 2,5 (range 2,0-3,0) [1]. Nachteile der OAK sind die geringe therapeutische Breite der Kumarin-Derivate, wodurch häufige Kontrollen notwendig sind, die Interaktion mit anderen Medikamenten und (Vitamin K-haltigen) Nahrungsmitteln sowie die oft schlechte Compliance der PatientInnen. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen, nämlich einerseits zur Thrombenbildung mit thrombembolischen Komplikationen, und andererseits zu Blutungen (gefürchtet sind vor allem intrazerebrale Blutungen) [1, 5]. Bei einer OAK muss daher das Risiko einer Hirnblutung mit dem Vorteil der Verminderung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall abgewogen werden. Risikofaktoren für eine Blutung sind unter anderem Alter >75 Jahre, zerebrovaskuläre Erkrankungen, gastrointestinale/intrakranielle Blutung sowie Myokardinfarkt in der Anamnese, koronare Herzkrankheit, unkontrollierter Bluthochdruck, Anämie, Medikamenteneinnahme (Aspirin, NSAR³), schlecht eingestellte INR sowie Nierenfunktionsstörung [2, 12].</p>
<p>Nebenwirkungen: v. a. Hirnblutungen</p>	
<p>bei 14-44 % OAK kontraindiziert</p>	<p>Kontraindikationen für die OAK bestehen bei etwa 14-44 % der PatientInnen mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko [3, 13, 14]. Als Kontraindikationen werden unter anderem folgende Faktoren genannt: Blutungsneigung (z. B. akute Magengeschwüre, gastrointestinale Blutungen in der Anamnese, zerebrale Aneurysmen etc.), PatientInnen mit Demenz und/oder erhöhter Sturzgefahr, Überempfindlichkeit gegen das Medikament etc. [15]. In der klinischen Praxis erhalten nur 41-54 % der PatientInnen mit Vorhofflimmern und hohem Risiko thrombembolischer Komplikationen eine OAK, selbst wenn Kontraindikationen, z. B. aus Angst vor Blutungskomplikationen, aufgrund fehlender Möglichkeiten für regelmäßige INR-Kontrollen oder aufgrund unzureichender Compliance, fehlen [16].</p>
<p>in der Praxis erhalten nur 41-54 % der PatientInnen OAK</p>	
<p>ASS, Clopidogrel: Mono- oder Kombinationstherapie</p>	<p>Des Weiteren kommen für eine antithrombotische Therapie Thrombozytenaggregationshemmer als Mono- oder Kombinationstherapie infrage. Bei PatientInnen mit Vorhofflimmern sind sowohl die Monotherapie mit Azetylsalicylsäure (ASS) [7, 17], als auch die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten unterlegen [4, 7].</p>

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

³ NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika

Nicht-medikamentöse Therapie

Der Verschluss des linken Vorhofohres ist eine nicht-pharmakologische Intervention zur Prävention thrombembolischer Komplikationen, wie Schlaganfällen, bei PatientInnen mit Vorhofflimmern. Dieses Verfahren stützt sich auf die Annahme, dass als Ursprung von Thrombembolien im Rahmen von Vorhofflimmern primär⁴ das linke Vorhofohr anzusehen ist [6]. Das Prinzip der Intervention beruht auf dem Verschluss des linken Vorhofohres, wodurch die Bildung von Thromben im linken Vorhofohr sowie deren Abschwemmung unterbunden wird. Dies soll zu einer Verringerung thrombembolischer Komplikationen, wie Schlaganfall, führen.

Der interventionell Vorhofohr-Verschluss kann mittels perkutanem Katheter und Metallschirmchen erfolgen. Dabei wird im Herzkatheterlabor unter Röntgendurchleuchtung und transösophagealer echokardiografischer Kontrolle (TEE) ein Katheter, welcher das Implantat enthält, über die rechte Femoralvene eingeführt. Über die untere Hohlvene wird dieser zum Herzen vorgeschoben, und nach Punktion der Vorhofscheidewand über eine transseptale Schleuse vom rechten Vorhof in den linken Vorhof vorgeschoben, wo das Implantat schließlich im linken Vorhofohr platziert, expandiert und dadurch fixiert wird und der Katheter wieder entfernt werden kann. Innerhalb einiger Wochen wird die Oberfläche des Implantats mit körpereigenem Gewebe überzogen, was zum vollständigen Verschluss des linken Vorhofohres führt.

Für dieses Verfahren stehen derzeit nachfolgend genannte Systeme zur Verfügung.

- ❖ AMPLATZER™ Cardiac Plug (AGA Medical, Corp., North Plymouth, MN, USA)
- ❖ WATCHMAN® Left Atrial Appendage Closure Technology/Device/System (Atritech, Inc., North Plymouth, MN, USA)
- ❖ Coherex WaveCrest™ LAA Occluder System (Coherex Medical, Inc., Salt Lake City, Utah, USA)

Alle 3 Produkte sind CE-zertifiziert, das *Watchman-System* seit 2005, der *Amplatzer Cardiac Plug* seit 2008 und das *Coherex WaveCrest-System* seit 2013.

Das zum Zeitpunkt des 1. Berichts 2011 [18] ebenfalls verfügbare *PLAATO™-System* wurde aus ökonomischen Gründen sowie auf Grund von erheblichen Komplikationen in Zusammenhang mit dem Verschlusssystem von der Herstellerfirma Appriva Medical, Inc. im Jahr 2006 vom Markt genommen [19, 20].

Daneben steht zum interventionellen Verschluss des Vorhofohrs auch das CE-zertifizierte *Lariat-System* (SentreHEART®, Inc., Redwood City, USA) zur Verfügung. Dabei wird das Vorhofohr von epikardial mittels Schlinge verschlossen, ohne dass ein Fremdkörper im Herzen zurück bleibt.

Eine weitere mögliche Therapieform neben der interventionellen Verschlussmöglichkeit ist der chirurgische Verschluss des linken Herzohrs mittels operativ eingebrachten Spezialclip. Der Verschluss des Herzohrs erfolgt in der Regel im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen. Als System steht derzeit das *AtriClip® LAA Exclusion System* (AtriCure®, Cincinnati, Ohio, USA) zur Verfügung, welches seit 2009 über eine CE-Zertifizierung für Europa und seit 2016 über eine FDA 510(k) Freigabe für die USA verfügt.

**perkutaner Verschluss
des linken Vorhofohres
v. a. Schlaganfall-
prophylaxe**

**Implantation im
Herzkatheterlabor,
TEE-Kontrolle**

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

**neues System
mit Schlinge**

**chirurgischer Verschluss
des linken Vorhofohres
mittels Spezialclip**

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

Zusammenfassung des Reviews 2011 sowie der Updates 2014 und 2015

Der systematische Review „Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern“ wurde im Jahr 2011 vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) im Auftrag des österreichischen Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) erarbeitet und evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern im Vergleich zur oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten [18]. In den Jahren 2014 und 2015 wurden zwei Updates des systematischen Reviews durchgeführt [21, 22]. Diese drei Berichte stellen die Grundlage für das vorliegende 3. Update dar. Es werden nachfolgend Fragestellung und Einschlusskriterien sowie die Empfehlung aus dem Bericht 2011 und den zwei Updates 2014 und 2015 zusammengefasst.

**Intervention bereits
2011 evaluiert**

- 1. Update im Jahr 2014**
- 2. Update im Jahr 2015**

Fragestellung, Einschlusskriterien

Das Ziel des systematischen Reviews 2011 [18] und des 1. Updates 2014 [21] war, folgende Forschungsfrage zu beantworten:

PIKO-Frage

Ist der perkutane, transseptale Verschluss des linken Vorhofohres zur Schlaganfallprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern wirksamer und sicherer als die orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten?

In Tabelle 1 sind die Einschlusskriterien für relevante Studien des Berichts 2011 [18] zusammengefasst. Für die Updates 2014 [21] und 2015 [22] wurden die Einschlusskriterien geringfügig adaptiert: ein weiterer Endpunkt, nämlich Lebensqualität (*Quality of life*), wurde in den Einschlusskriterien ergänzt. Weiters wurden Studien, welche das *PLAATO-System* evaluierten, nicht mehr berücksichtigt⁵, da das Produkt 2006 vom Markt genommen wurde.

**Einschlusskriterien
für Studien**

⁵ Die Ergebnisse dieser Studien können jedoch im Bericht aus dem Jahr 2011 [18] nachgelesen werden

Tabelle 1: Inclusion criteria- Review 2011 and Updates 2014 and 2015

Population	Patients with atrial fibrillation (AF)/flutter/cardiac arrhythmia/abnormal heart rhythm
Intervention	<p>Percutaneous (transcatheter transeptal) Left Atrial Appendage (LAA) Occlusion/Obliteration/Exclusion</p> <p>Devices:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ AMPLATZER™ Cardiac Plug (company: AGA Medical, Corp., North Plymouth, MN, USA) ✳ WATCHMAN® Left Atrial Appendage Closure Technology/Device/System (company: Atritech, Inc., North Plymouth, MN, USA) ✳ (PLAATO™ Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (company: Appriva Medical, Inc., Sunnyvale, CA))⁶ ✳ Coherex WaveCrest™ LAA Occluder System (company: Coherex Medical, Inc., Salt Lake City, Utah, USA)
Control	Oral anticoagulation: vitamin K antagonist (brand names: <i>Warfarin, Coumadin, Marcoumar, Jantoven, Marevan, Lawarin, Waran</i>)
Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Reduction in thromboembolic events: transient ischaemic attack (TIA), stroke, intracranial haemorrhage, other neurological event, myocardial infarction, systemic thrombo-embolic events ✳ Reduction in mortality: Cardiac or neurological death ✳ <i>Quality of life</i>⁷
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Morbidity: cardiac tamponade, cardiac arrest, device embolization, delivery wire fracture, pericardial effusion, open heart surgery (emergency surgery), perforation of femoral artery, persistent atrial septal defect ✳ Mortality
Study design	
Efficacy	Prospective controlled studies, >50 patients
Safety	Prospective studies, >50 patients

Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

PLAATO nicht mehr
berücksichtigt

In dem Bericht von 2011 [18] wurden insgesamt 7 Studien eingeschlossen, wobei es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) (non-inferiority trial) [23] sowie um 6 Beobachtungsstudien [24-29] handelte. Im RCT [23] und in 2 Beobachtungsstudien [24, 29] wurden PatientInnen mit dem *Watchman-System* behandelt; in den 4 verbleibenden Beobachtungsstudien [25-28] wurde den PatientInnen das *PLAATO-System* implantiert. Bezüglich des Vorhofohr-Verschlusses durch das *Amplatzer-System* wurden im Rahmen des ersten Reviews 2011 keine Studien identifiziert.

Durch die Literatursuche im Rahmen des 1. Updates im Jahr 2014 wurden zu dem bereits 2011 eingeschlossenen RCT 2 weitere Publikationen [30, 31] sowie 4 zusätzliche unkontrollierte prospektive Beobachtungsstudien [15, 32-34] identifiziert. Da das *PLAATO-System* mittlerweile vom Markt genommen wurde, wurden die 4 Beobachtungsstudien des Berichts 2011 [25-28], die das *PLAATO-System* untersuchten, nicht mehr berücksichtigt.

⁶ Withdrawn 2006; therefore already excluded in Update 2014

⁷ Outcome added in Update 2014

Im Zuge des 2. Updates 2015 konnte eine weitere Publikation zum bereits 2011 eingeschlossenen RCT mit Ergebnissen nach 3,8 Jahren Follow-up [35] sowie ein weiterer RCT [36] zum *Watchman-System* identifiziert werden. Darüber hinaus wurden 3 zusätzliche unkontrollierte Beobachtungsstudien [37-39] eingeschlossen.

Zur Beantwortung der Fragestellung lagen somit insgesamt 2 RCTs (non-inferiority trials) mit 5 Publikationen [23, 30, 31, 35, 36], sowie 9 unkontrollierte Beobachtungsstudien [15, 24, 29, 32-34, 37-39] vor.

Empfehlung

Die zum Zeitpunkt des 2. Updates 2015 vorhandene Evidenz war nicht ausreichend, um zu belegen, dass die untersuchte Intervention bei PatientInnen mit Vorhofflimmern gleich wirksam und gleich sicher ist wie die Vergleichsintervention. Speziell für PatientInnen welche für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten nicht infrage kommen, lagen keine Daten zur Wirksamkeit vor. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wurde daher *vorerst nicht empfohlen*. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2018 wurde vorgeschlagen, da neue Studien einen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben könnten.

**2. Update 2014:
1 weitere Publikationen
zum bereits inkludierten
RCT sowie 1 zusätzlicher
RCT und 3 zusätzliche
Beobachtungsstudien
insgesamt somit
5 Publikationen zu 2 RCTs
(non-inferiority trials)
und 9 unkontrollierte
Beobachtungsstudien**

**Evidenz nicht
ausreichend, dass
Intervention gleich
wirksam und sicher ist**

**neuerliche Evaluierung
2018 empfohlen**

1 Update (2018)

Ziel des Berichts war es, die Ergebnisse des Reviews aus dem Jahr 2011 [18] und der beiden Updates 2014 [21] und 2015 [22] mit den Resultaten der seither publizierten Studien zu ergänzen. Darüber hinaus soll auch die Wirksamkeit und Sicherheit eines chirurgischen Verschlusses des linken Vorhofohres mittels Spezialclip untersucht werden.

3. Update 2018

1.1 Fragestellung

Für das vorliegende 3. Update wurde die Fragestellung des 2. Updates 2015 „Ist der perkutane, transseptale Verschluss des linken Vorhofohres zur Schlaganfallprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern wirksamer und sicherer als die orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten?“ um folgende Aspekte erweitert:

PIKO-Frage ...

- ✦ Die Intervention ist neben dem perkutanen, transseptalen Verschluss des linken Vorhofohres auch der Verschluss des linken Vorhofohres durch einen operativ eingebrachten Spezialclip
- ✦ Als Vergleichsintervention gelten neben Vitamin-K Antagonisten auch neue orale Antikoagulantien (NOAKs)

1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für relevante Studien zur (Intervention) sind in Tabelle 1-1 zusammengefasst.

... und Einschlusskriterien erweitert

Tabelle 1-1: Inclusion criteria

Population	Patients with atrial fibrillation (AF)/flutter/cardiac arrhythmia/abnormal heart rhythm
Intervention	Left Atrial Appendage (LAA) Occlusion/Obliteration/Exclusion/Closure using one of the following devices: interventional: <ul style="list-style-type: none"> ✦ AMPLATZER™ Cardiac Plug (company: AGA Medical, Corp., North Plymouth, MN, USA) ✦ WATCHMAN® Left Atrial Appendage Closure Technology/Device/System (company: Atritech, Inc., North Plymouth, MN, USA) ✦ Coherex WaveCrest™ LAA Occluder System (company: Coherex Medical, Inc., Salt Lake City, Utah, USA) ✦ LARIAT® Suture Delivery Device (company: SentreHEART Inc., Redwood City, CA, USA) surgical: <ul style="list-style-type: none"> ✦ AtriClip® LAA Exclusion System (company: AtriCure®, Cincinnati, Ohio, USA)
Control	Oral anticoagulation: <ul style="list-style-type: none"> ✦ vitamin K antagonist (<i>brand names: Warfarin, Coumadin, Marcoumar, Jantoven, Marevan, Lawarin, Waran</i>) ✦ novel oral anticoagulants (NOACs) (<i>substances: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban; brand names: Pradaxa, Praxava, Xarelto, Eliquis, Savaysa, Lixiana</i>)

Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none">✦ Reduction in thromboembolic events: transient ischaemic attack (TIA), stroke, intracranial haemorrhage, other neurological event, myocardial infarction, systemic thromboembolic events✦ Reduction in mortality: Cardiac or neurological death✦ Quality of life
Safety	<ul style="list-style-type: none">✦ Morbidity: cardiac tamponade, cardiac arrest, device embolization, delivery wire fracture, pericardial effusion, open heart surgery (emergency surgery), perforation of femoral artery, persistent atrial septal defect✦ Mortality
Study design	
Efficacy	Primary literature: Prospective controlled studies (randomized and not-randomized), >50 patients
Safety	Primary literature: Prospective studies, >50 patients

2 Methodik

2.1 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 22.12.2017 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

Da die systematische Suche des 2. Updates [22] im Dezember 2014 stattfand, wurde die Literatursuche des vorliegenden Updates auf den Zeitraum Dezember 2014 – Dezember 2017 eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 547 (für klinische Studien) bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang. Ergänzend erfolgte eine Recherche nach relevanter Sekundärliteratur.

Darüber hinaus erfolgte am 10.01.2018 eine Suche in folgenden Studienregistern für alle Indikationen:

- ✿ ClinicalTrials.gov
- ✿ WHO-ICTRP

Durch Handsuche in den Referenzlisten themenrelevanter systematischer Reviews bzw. eingeschlossener klinischer Studien wurde zusätzlich eine weitere Arbeit zu einer potenziell relevanten klinischen Studie identifiziert.

**systematische
Literatursuche in
Datenbanken**

**547 Treffer seit
Dez. 2014**

**Suche in
Studienregistern**

**Handsuche und
Studienregister:
8 zusätzliche Treffer**

2.2 Literaturauswahl

Insgesamt standen aus der Recherche nach Primärliteratur 547 Quellen für die Literaturauswahl zur Verfügung. Über die Suche in Studienregistern konnten weitere 7 potenziell relevante abgeschlossene Studien identifiziert werden. Eine zusätzliche Recherche nach Sekundärliteratur ergab 158 Treffer. Nach Titel-/Abstractscreening bzw. Volltextscreening konnten 12 themenrelevante systematische Reviews identifiziert werden, die zur Sichtung der Referenzlisten herangezogen wurden. Aus dieser Handsuche in den Referenzlisten der eingeschlossenen Primärstudien bzw. der 12 systematischen Reviews stand letztlich eine zusätzlich Publikation zu einer bereits inkludierten Studie zu Verfügung. Die Literatur wurde in allen Fällen von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess für die Primärstudien ist in Abbildung 2-1 dargestellt:

Literaturauswahl

insgesamt 555 Quellen

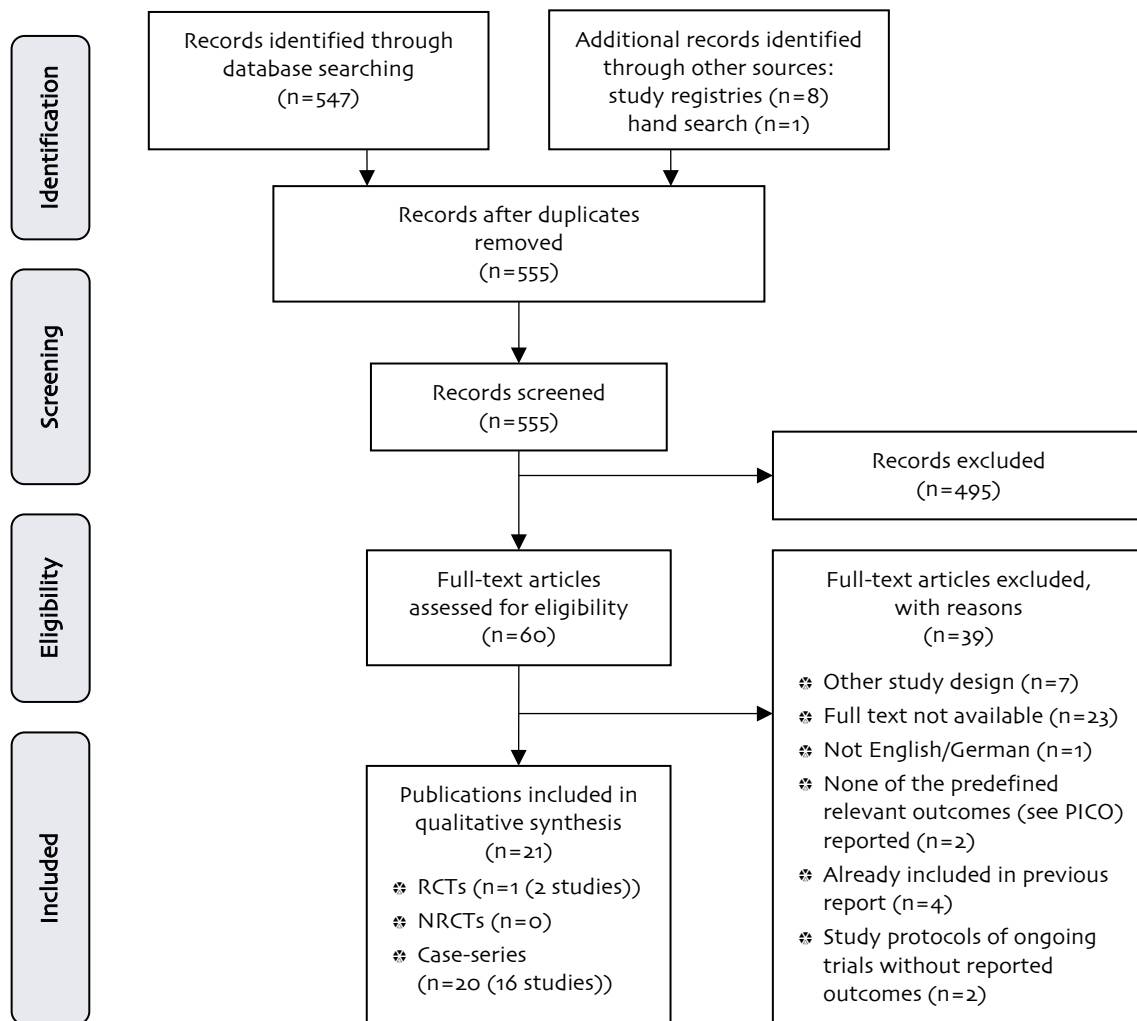


Abbildung 2-1: Flow chart of study selection (PRISMA Flow Diagram)

2.3 Analyse und Synthese

Datenextraktion	Relevante Ergebnisse und Informationen zu Studiencharakteristika wurden aus den inkludierten Publikationen in standardisierte Evidenztabelle extrahiert. Die Datenextraktion wurde von einer Person (TS, CK) durchgeführt. Eine zweite Person (CK, TS) überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten. Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgte durch eine vergleichende Gegenüberstellung in Textform. Eigene Meta-Analysen wurden nicht vorgenommen. Die Beantwortung der vorliegenden Fragestellungen erfolgte unter Verwendung der GRADE <i>Summary of Findings</i> Tabellen [40].
GRADE SoF Tabellen	

3 Darstellung der Studienergebnisse

3.1 Analyisierte Endpunkte

Primäres Ziel der untersuchten Intervention ist es die Bildung von Thromben im linken Vorhofohr sowie deren Abschwemmung zu unterbinden, was zu einer Verringerung thrombembolischer Komplikationen, wie Schlaganfall, führen soll. Daher wurden folgende *wichtige* Endpunkte zur *Wirksamkeit* aus den Studien extrahiert:

- ❖ Zusammengesetzter Endpunkt für Wirksamkeit (Auftreten eines ischämischen/hämorrhagischen Schlaganfalls, kardiovaskulären/unerklärten Todesfalles oder systemischen Embolus)*
 - ❖ Ischämischer Schlaganfall*
 - ❖ Hämorrhagischer Schlaganfall*
 - ❖ Kardiovaskulärer/unerklärter Todesfall*
 - ❖ Systemischer Embolus*
- ❖ Schlaganfall*
- ❖ Mortalität*
- ❖ Lebensqualität*

wichtige und entscheidende (*) Endpunkte für Wirksamkeit

Da es sich beim Vorhofohr-Verschluss um eine technisch aufwändige Intervention handelt, sind vor allem Sicherheitsparameter, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Implantationsvorgang bzw. dem chirurgischen Eingriff stehen, von Bedeutung. Zur *Sicherheit* wurden daher folgende *wichtige* Endpunkte extrahiert:

- ❖ Zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit (Auftreten von exzessiven Blutungen (z. B. zerebrovaskuläre/gastrointestinale Blutungen) und operations-assoziierten Komplikationen (z. B. Perikarderguss, Embolisation des Vorhofohr-Verschluss-Systems, operations-assoziiertes Schlaganfall)*)
- ❖ Zerebrovaskuläre Ereignisse*
 - ❖ Transiente ischämische Attacke (TIA)
 - ❖ Schlaganfall
 - ❖ Hirnblutung
- ❖ Herzinfarkt
- ❖ Operations-assoziierte Komplikationen*
 - ❖ Perikarderguss/-tamponade
 - ❖ Kardiovaskuläre Operation
 - ❖ Luftembolie
- ❖ Implantat-assoziierte Komplikationen*
 - ❖ Implantat-Embolisation
 - ❖ Thrombusbildung am Implantat
- ❖ Mortalität
- ❖ Andere

wichtige und entscheidende (*) Endpunkte für Sicherheit

Die Evidenzprofile (Summary of findings-Tabellen) der Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres für die Empfehlung sind in Tabelle 6-1, jene zur Wirksamkeit und Sicherheit des chirurgischen Verschlusses des linken Vorhofohres mittels *AtriClip-System* für die Empfehlung in Tabelle 6-2 abgebildet.

Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung wurden *entscheidende* Endpunkte herangezogen, die in der o. g. Aufzählung mit * markiert wurden.

3.2 Eingeschlossenen Studien und PatientInnenkollektiv

**3. Update:
1 Publikation mit 5 Jahre
Follow-up Ergebnisse
der 2 RCTs**

**16 zusätzliche
unkontrollierte
Beobachtungsstudien**

**insgesamt 2 RCTs
(non-inferiority trials)
und 25 unkontrollierte
Beobachtungsstudien
zur Beantwortung der
Fragestellungen**

Im Zuge der Literatursuche für das vorliegende 3. Update 2018 wurde eine Publikation identifiziert die Follow-up Ergebnisse nach 5 Jahren zu den 2 bereits in 2. Update 2015 eingeschlossenen RCTs („PROTECT-AF“ und „PREVAILE“) berichtet [41]. Darüber hinaus wurden 20 Publikationen zu 16 unkontrollierten Beobachtungsstudien [41-61] identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten.

Insgesamt liegen nun für das 3. Update 2 bereits im 2. Update 2015 [22] eingeschlossene, RCTs (non-inferiority trials) sowie 25 unkontrollierte Beobachtungsstudien vor (6 Studien, die bereits im 1. Update 2014 berücksichtigt wurden, 3 Studien aus dem 2. Update, sowie 16 zusätzliche Studien, die im Rahmen der Literatursuche des vorliegenden 3. Updates identifiziert wurden). Die beiden RCTs verglichen das *Watchman-System* in der Interventionsgruppe mit OAK mit Warfarin in der Kontrollintervention. Dazu liegt im 3. Update nun eine zusätzliche Publikation mit 5 Jahres Follow-up Daten vor.

Von den ursprünglichen 9 Beobachtungsstudien aus dem 2. Update 2015, untersuchten 4 [15, 24, 29, 37] (hauptsächlich) das *Watchman-System*, 4 Beobachtungsstudien [32, 33, 38, 39] lagen zum *Amplatzer-System* vor. In einer weiteren Studie [34] wurde jeweils der Hälfte der PatientInnen das *Watchman-* und das *Amplatzer-System* implantiert.

Die im 3. Update zusätzlich eingeschlossenen 14 unkontrollierten Beobachtungsstudien zum interventionellen perkutanen Verschluss des linken Vorhofohres untersuchten folgende Interventionen:

- ✿ *Watchman-System*: 2 Studien [42, 46, 56, 61]
- ✿ *Watchman- oder Amplatzer-System*: 2 Studien [49, 51]
- ✿ *Watchman- oder Lariat-System*: 1 Studie [52]
- ✿ *Amplatzer-System*: 6 Studien [43-45, 47, 48, 54, 55, 58]
- ✿ *Lariat-System*: 3 Studien [39, 53, 59]

Darüber hinaus untersuchten 2 Beobachtungsstudien das *AtriClip-System* zum chirurgischen Verschluss des linken Vorhofohres [57, 60].

In den beiden RCTs waren insgesamt 1.114 PatientInnen eingeschlossen, davon 732 in der Interventionsgruppe mit dem *Watchman-System* und 382 in der Kontrollgruppe mit Warfarin. Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug 72-75 Jahre. Alle StudienteilnehmerInnen kamen für eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten infrage. Der durchschnittliche CHADS₂-Score betrug in der PROTECT-AF Studie 2,2 Punkte, in der PREVAIL Studie lag er bei durchschnittlich 2,6 Punkten. Als Zusatzmedikation erhielten die PatientInnen der Interventionsgruppe postoperativ Warfarin für mindestens 45 Tage bei einem Ziel INR von 2-3, danach Clopidogrel für weitere 60 Tage sowie Azetylsalizylsäure (postoperativ in höherer Dosis, nach Absetzen der OAC niedrigdosiert) verabreicht. PatientInnen in der Kontrollgruppe wurde ausschließlich Warfarin mit einem Ziel INR von 2-3 verabreicht. Die durchschnittliche Follow-Up Dauer in den beiden RCTs betrug rund 48 Monate [41].

In den 23 unkontrollierten Beobachtungsstudien zum interventionellen perkutanen Verschluss des linken Vorhofes (*Watchman-, Amplatzer- oder Lariat-System*) [15, 24, 29, 32-34, 37-39, 42-56, 58, 59, 61] wurden insgesamt 7.005 PatientInnen untersucht. Das mittlere Alter der in den Studien eingeschlossenen Personen lag zwischen 65 und 77 Jahren. In 2 Studien kamen die PatientInnen für eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten infrage. In 18 Studien waren mehrheitlich (rund 80 %) oder ausschließlich Personen mit direkten oder indirekten Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten eingeschlossen. In 3 Studien fanden sich keine Angaben zur OAK-Verträglichkeit. Der durchschnittliche CHADS₂-Score wurde in 17 der 23 Studien berichtet und lag zwischen 2,0 und 3,0 Punkten. Obwohl in den meisten Studien nur Personen mit Kontraindikationen für eine OAK eingeschlossen waren, erhielten die PatientInnen in 7 Studien Vitamin-K Antagonisten als postoperative Zusatzmedikation, in 6 Studien erfolgte keine zusätzliche medikamentöse Therapie mit OAK. In den übrigen Studien fanden sich dazu keine Angaben. Soweit berichtet, wurden in allen Studien Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel bzw. ASA) als Mono- oder Kombinationstherapie als postoperative Zusatzmedikation verabreicht. Die mittlere Follow-Up Dauer in den Beobachtungsstudien reichte von lediglich 7 Tagen bis zu 2,9 Jahren.

Die beiden unkontrollierten Beobachtungsstudien zum *AtriClip-System* [57, 60] untersuchten zusammen 172 PatientInnen mit einem mittleren Alter von 66 bzw. 73 Jahren. In beiden Studien fanden sich weder Angaben zur OAK-Verträglichkeit noch zum CHADS₂-Score. Angaben zur postoperativen Zusatzmedikation fanden sich nur in einer Studie. Dabei war abhängig ob die Implantation des *AtriClip-Systems* alleine – keine OAK Zusatzmedikation postoperativ, Thrombozytenaggregationshemmer für 1 Monat – oder in Kombination mit einer MAZE-Operation – OAK für 3 Monate postoperativ, danach Thrombozytenaggregationshemmer – erfolgte. Die mittlere Follow-up Dauer der beiden Studien lag bei 12 bzw. 18,5 Monaten.

Im Appendix des Berichts finden sich die Tabellen mit detaillierten Angaben zu den Studiencharakteristika und den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien. In Tabelle A-1 finden sich die 18 Monate bis 3,8 Jahre Follow-Up Ergebnisse der beiden RCTs, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des *Watchman-Systems* untersuchten, aus dem 2. Update 2015. Die im Rahmen des vorliegenden 3. Updates identifizierten 5 Jahres Ergebnisse der beiden RCTs sind in Tabelle A-2 dargestellt. In Tabelle A-3 bis Tabelle A-7 sind die 9 Beobachtungsstudien, die bereits im Bericht 2011 bzw. im 1. Update oder 2. Update enthalten waren, sowie die 14 im Rahmen des vorliegenden 3. Updates

2 RCTs:

1.114 PatientInnen:
Watchman vs. OAK
(732 vs. 382);
non-inferiority Design
 72-75 Jahre;
 CHADS₂-Score 2,2-2,6

mittleres Follow-up:
 48 Monate

keine Kontraindikation
 für OAK

23 Beobachtungsstudien: 7.005 PatientInnen

Watchman, Amplatzer
 oder Lariat
 65-77 Jahre

CHADS₂-Score 2-3

mehrheitlich
 Kontraindikation für
 OAK

mittleres Follow-up:
 7 Tage bis 2,9 Jahre

Atri-Clip: kein RCT, 2 Beobachtungsstudien

172 PatientInnen
 66 bzw. 73 Jahre

mittleres Follow up
 12 bzw. 18,5 Monate

identifizierten Beobachtungsstudien zum interventionellen perkutanen Verschluss des linken Vorhofohres dargestellt. In Tabelle A-8 finden sich die Studiencharakteristika und Ergebnisse der 2 eingeschlossenen Beobachtungsstudien zum chirurgischen Verschluss des linken Vorhofohres mittels *AtriClip-System*.

4 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern konnten keine neuen RCTs oder nicht-randomisierten kontrollierten Studien gefunden werden. Es wurde jedoch eine neue Publikation zu den beiden bereits im 2. Update 2015 eingeschlossenen 2 RCTs zum *Watchman-System* (PROTECT-AF bzw. PREVAIL Studie) identifiziert [41]. Diese berichtet getrennt die Ergebnisse aus 5-Jahres Analysen für beide Studien, sowie Ergebnisse einer Meta-Analyse auf Basis individueller PatientInnendaten nach 5 Jahren Follow-up. Bei beiden RCTs handelt es sich um non-inferiority trials, wobei die Nicht-Unterlegenheits-Grenze in der PROTECT-AF Studie [23, 30, 35] bei einer Ereignisrate von 2,0 festgesetzt wurde. In der PREVAIL Studie [36] wurde, die Nicht-Unterlegenheits-Grenze für den primären Endpunkt (zusammengesetzter Endpunkt für Wirksamkeit; ident wie in PROTECT-AF) etwas niedriger bei 1,75 angesetzt.

Für alle anderen Systeme zum perkutanen interventionellen Verschluss des linken Herzohres (*Amplatzer-, Coherex WaveCrest- bzw. Lariat-System*) sowie zum *AtriClip-System* für den chirurgischen Verschluss des linken Herzohres konnten im Rahmen der Literaturrecherche keine randomisierten oder nicht-randomisierten kontrollierten Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit identifiziert werden.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der 5 Jahres Analysen der beiden RCTs dargestellt [41]. Angaben zu Ergebnisse zu früheren Auswertzeitpunkten finden sich im Bericht 2011 [18] sowie in den Updates 2014 [21] und 2015 [22].

Zusammengesetzter Endpunkt für Wirksamkeit

Als primärer Endpunkt wurde in beiden RCTs der gleiche zusammengesetzte Wirksamkeitsendpunkt (ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, kardiovaskulärer oder ungeklärter Todesfall, systemische Embolie) erhoben. Die 5 Jahres Analyse der PROTECT-AF Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Ereignisrate zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (Relatives Risiko (RR) 0,61; 95 % CI 0,42 bis 1,07) [41]. Für die PREVAIL Studie ergab die 5 Jahres Analyse der 18-Monats-Ereignisrate ein RR von 1,33; 95 % CI 0,78 bis 2,13. Der Nachweis für die Nicht-Unterlegenheit konnte wie schon in der 3,8 Jahres Analyse auch diesmal nicht erbracht werden [41].

In der PREVAIL Studie wurde nachträglich ein zweiter primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben, der sich aus den Raten von ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien ab 7 Tage nach der Randomisierung zusammensetzt. Für diesen Endpunkt erbrachte die 5-Jahres Analyse den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit (Unterschied in der 18-Monats-Ereignisrate zwischen Interventions- und Kontrollgruppe Risk Difference (RD)=0,0120; 95 % CI -0,0036 bis 0,0275; Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit = 97,5 %) [41].

Die Meta-Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten aus den beiden RCTs brachte für den zusammengesetzten Endpunkt für Wirksamkeit keinen signifikanten Unterschied zwischen LAA mittels *Watchman-System* und oraler Antikoagulation mit Warfarin (Hazard Ratio (HR) 0,82; 95 % CI 0,58 bis 1,17; p=0,27) [41].

**Watchman:
5 Jahres Ergebnisse
für beide RCTs**

**Meta-Analysen
auf Basis individueller
PatientInnendaten**

**Wirksamkeit für
Amplatzer, Lariat oder
Coherex WaveCrest
nicht beurteilbar**

**Wirksamkeit für AtriClip
nicht beurteilbar**

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

**PROTECT-AF:
Nachweis der Nicht-
Unterlegenheit erbracht**

**PREVAIL: Nachweis der
Nicht-Unterlegenheit
nicht erbracht**

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

	Ischämischer Schlaganfall
beide RCTs: höhere Raten in den Interventionsgruppen	Die 5 Jahres Analysen der beiden RCTs [41] zeigten höhere Ereignisraten in den Interventionsgruppen mit dem <i>Watchman-System</i> als in den Kontrollgruppen mit oraler Antikoagulation. Der Unterschied war jedoch in keiner der beiden Studien statistisch signifikant (PROTECT-AF: 1,35 vs. 1,07 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; $p=0,23$; PREVAIL: 1,68 vs. 0,73 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; $p=0,13$).
	Hämorrhagischer Schlaganfall
beide RCTs: geringere Raten in den Interventionsgruppen	Die Auswertungen nach 5 Jahren Follow-Up [41] zeigten sowohl für die PROTECT-AF als auch für die PREVAIL Studie eine geringere Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe (PROTECT-AF: 0,16 vs. 1,06 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; $p=0,005$; PREVAIL: 0,18 vs. 0,54 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; $p=0,23$). Der Unterschied war allerdings nur in der PROTECT-AF Studie statistisch signifikant. Die Meta-Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten aus den beiden RCTs zeigte für den Endpunkt einen signifikanten Vorteil zu Gunsten der LAA mittels <i>Watchman-System</i> (HR 0,20; 95 % CI 0,07 bis 0,56; $p=0,0022$).
	Kardiovaskulärer/ungeklärter Todesfall
PROTECT-AF: signifikant seltener in der IG	Kardiovaskuläre/ungeklärte Todesfälle traten im Zeitraum von 5 Jahren in der PROTECT-AF Studie in der Interventionsgruppe seltener auf als in der Kontrollgruppe (1,03 vs. 2,32 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; $p=0,009$), in der PREVAIL Studie zeigte sich im gleichen Zeitraum kein Unterschied (1,79 vs. 1,98 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; $p=0,76$). Die Meta-Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten ergab wiederum einen signifikanten Vorteil zu Gunsten der Interventionsgruppe (HR 0,59; 95 % CI 0,37 bis 0,94; $p=0,0027$) [41].
PREVAIL: kein Unterschied	
	Systemische Embolie
beide RCTs: selten und nur in IG	Systemische Embolien traten insgesamt selten und in beiden RCTs jeweils nur in den Interventionsgruppen auf (PROTECT-AF: 0,16 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; PREVAIL: 0,09 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) [41].
	Schlaganfall
PROTECT-AF: seltener in der IG	Zur Gesamtzahl der Schlaganfälle fanden sich in der aktuellen Publikation mit den 5 Jahres Analysen [41] Angaben zu beiden RCTs. Dabei wurde berichtet, dass in der PROTECT-AF Studie die Ereignisrate in der Interventionsgruppe geringer war als in der Kontrollgruppe (1,46 vs. 2,15 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; $p=0,23$), während es in der PREVAIL Studie in der Interventionsgruppe häufiger zu Schlaganfällen kam (1,97 vs. 1,29 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; $p=0,32$).
PREVAIL: häufiger in der IG	
	Mortalität
PROTECT-AF: geringere Rate in der IG	Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte die Auswertung nach 5 Jahren Follow-Up [41] für die PROTECT-AF Studie eine etwas geringere Rate in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe (13 % vs. 18 %). Für die PREVAIL Studie lagen keine 5 Jahres Ergebnisse vor. Die Meta-Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten beider Studien ergab einen signifikanten Vorteil zu Gunsten der Interventionsgruppe (HR 0,73; 95 % CI 0,54 bis 0,98; $p=0,035$).

Wirksamkeit

Lebensqualität

Zum Endpunkt Lebensqualität lagen keine Ergebnisse aus den eingeschlossenen Publikationen vor.

**keine neuen Ergebnisse
zu Lebensqualität**

5 Sicherheit

Zum Nachweis der Sicherheit des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofes zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern lagen Ergebnisse aus den beiden eingeschlossenen RCTs PROTECT-AF und PREVAIL (*Watchman-System*) [41] sowie zusätzlich aus 23 unkontrollierte Beobachtungsstudien [15, 24, 29, 32-34, 37-39, 42-56, 58, 59, 61] vor, wobei neben dem *Watchman-System* auch das *Amplatzer-* sowie das *Lariat-System* zu Einsatz kamen. Für das *CohereX WaveCrest-System* konnte keine Studie mit Ergebnissen zur Sicherheit identifiziert werden. Zwei weitere unkontrollierte Beobachtungsstudien berichteten Ergebnisse zu Sicherheitsparametern für den chirurgischen Verschluss des linken Vorhofes mittels *AtriClip-System* [57, 60].

Die Rate der erfolgreichen Implantationen lag in den 14 Beobachtungsstudien zum interventionellen Verschluss zwischen 88 % und 100 % [42-56, 58, 59, 61], in den 2 Beobachtungsstudien für das *AtriClip-System* lag sie bei rund 98 % [57, 60].

Nachfolgend sind die Ergebnisse der 5 Jahres Analysen der beiden RCTs [41] sowie der in der Literaturrecherche für das 3. Update identifizierten zusätzlichen 16 Beobachtungsstudien [42-61] dargestellt. Angaben zu den Ergebnissen früherer Auswertzeitpunkten der RCTs und aus bereits in den früheren Berichtsversionen eingeschlossenen 9 Beobachtungsstudien finden sich im Bericht 2011 [18] sowie in den Updates 2014 [21] und 2015 [22].

Zusammengesetzter Endpunkt für Sicherheit

In der PROTECT-AF Studie wurde ein zusammengesetzter Sicherheits-Endpunkt bestehend aus schweren Blutungen sowie operations- oder implantats-assoziierte Komplikationen (z. B. Perikarderguss oder Embolisation Verschluss-Systems) erhoben. In der 5 Jahres Analyse zeigte sich hier kein Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe (3,2 vs. 3,5 Ereignisse pro 100 PatientInnensjahre).

Ergebnisse zum zusammengesetzten Sicherheits-Endpunkt der PREVAIL Studie (Tod, ischämischer Schlaganfall, systemische Embolie, implantats- oder interventionsassoziierte Komplikationen mit der Notwendigkeit eines offenen Eingriffs oder endovaskulären Interventionen in den ersten 7 Tagen) wurden bereits zu einem früheren Zeitpunkt publiziert und finden sich im 2. Berichts-Update 2015 [22]. In der eingeschlossenen Publikation zum 5 Jahres Follow-Up [41] fanden sich hierzu keine Angaben.

In einer unkontrollierten Beobachtungsstudie zum *Amplatzer-System* mit Registerdaten von 1.088 PatientInnen wurde ebenfalls ein zusammengesetzter Sicherheits-Endpunkt, bestehend aus ischämischer Schlaganfall, systemischem Embolismus oder kardiovaskulärem Tod, untersucht. Dieser wurde für 1,4 % der PatientInnen in einem Zeitraum von 2,4 Monaten berichtet [55].

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Die 5 Jahres Ergebnisse der beiden RCTs (PROTECT-AF und PREVAIL) zur Häufigkeit von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen sind in Kapitel 4 zur Wirksamkeit sowie in Tabelle A-2 (unter „Outcomes: Effi-

perkutaner Verschluss:
2 RCTs und
23 Beobachtungsstudien

AtriClip:
2 Beobachtungsstudien

5 Jahres Ergebnisse
nur für PROTECT-AF:
höheres Risiko in der IG

1 Beobachtungsstudie
zu Amplatzer:
ischämischer
Schlaganfall, SE oder
kardiovaskulärer Tod
bei 1,4 %

	<p>cacy“) zusammengefasst. Ergebnisse zu transienten ischämischen Attacken (TIA) oder Hirnblutungen lagen aus den RCTs nicht vor.</p>
Beobachtungsstudien zum perkutanen Verschluss:	
TIA: 0-1,9 %	
Schlaganfall: 0-4,7 %	
Hirnblutungen: 0-0,6 %	
	<p>TIA bzw. Schlaganfälle wurden in den 14 im vorliegenden 3. Update identifizierten zusätzlichen Beobachtungsstudien [42-56, 58, 59, 61] zum <i>Watchman</i>-, <i>Amplatzer</i>- oder <i>Lariat</i>-System für den perioperativen bzw. kurzzeitig postoperativen (innerhalb von 7 Tagen nach dem Eingriff oder während der Hospitalisierung) Zeitraum und/oder für die gesamte Follow-Up Dauer berichtet. In 5 Studien traten dabei perioperativ oder kurzzeitig postoperativ keine TIA auf [42, 51, 54], in 2 weiteren Studien lag die Rate bei 0,1 bzw. 0,4 % [43, 45-47, 56, 61]. Im Rahmen des gesamten Follow-Ups über einen Zeitraum von 7 bis 21 Monaten trat eine TIA bei 0,4 bis 1,9 % der StudienteilnehmerInnen auf. In 7 Studien wurde berichtet, dass kein perioperativer oder kurzzeitig postoperativer Schlaganfall auftrat [42, 46, 50, 51, 53, 54, 56, 59, 61], in 2 davon kam es auch während des Follow-Ups von 7 bzw. 12 Monaten zu keinem Insult [42, 50]. In den übrigen Studien lag die Schlaganfallrate bei 0,2 bis 1,0 % perioperativ [43-45, 47, 49, 55, 58] bzw. 0,8 bis 4,7 % über die gesamte Follow-Up Dauer (7 bis 34 Monate) [43, 45-47, 49, 51, 52, 54, 56, 58, 61]. In einer Studie fanden sich nur Angaben zu TIA und Insult gemeinsam, dabei lagen die Raten bei 1,2 % Fällen perioperativ oder kurzzeitig postoperativ bzw. bei 4,4 % über die gesamte Studiendauer von 22 Monaten [48]. In 2 Studien mit einem Follow-Up von 12 bzw. 22 Monaten waren 0,2 bzw. 0,6 % der PatientInnen von zerebralen Blutungen betroffen [48, 52], in 4 weiteren Studien traten keine Hirnblutungen im Studienverlauf auf [42, 43, 45-47, 50, 56, 61]. In 5 Studien der 14 unkontrollierten Beobachtungsstudien zum interventionellen Vorhofohrverschluss fanden sich keine Angaben zur TIA. In einer Studie wurden keine Ergebnisse zum Insult bzw. in 8 Studien keine Ergebnisse zur Hirnblutung berichtet.</p>
Beobachtungsstudien zum AtriClip:	
TIA: 0,2-4,3 %	
Schlaganfall: 0-0,2 %	
	<p>Angaben zum Auftreten von TIA während der Hospitalisierung fanden sich in einer der beiden Studien zum chirurgischen Verschluss mittels <i>AtriClip</i>-System, wobei keine TIA auftrat [57]. Darüber hinaus kam es während der Hospitalisierung bei einer Patientin zu einem tödlichen Schlaganfall [57]. Über die gesamte Studiendauer von 12 bzw. 22 Monaten kam es bei 4,3 bzw. 0,2 % der PatientInnen zu TIAs, bei 0 bzw. 0,2 % zu Schlaganfällen [57, 60]. Zu Hirnblutungen fanden sich in beiden Studien keine Angaben.</p>
Operations-assoziierte Komplikationen	
	<p>In beiden RCTs zum <i>Watchman</i>-System fanden sich keine Angaben zu Operations-assoziierte Komplikationen, wie Perikardergüssen oder Perikardtampnaden.</p>
Beobachtungsstudien zum perkutanen Verschluss:	
Perikarderguss bzw. -tamponade: 0-10,4 %	
kardiovaskulärer Eingriff: 0-3,6 %	
	<p>Angaben zu einem Perikarderguss bzw. zu einer Perikardtampnade fanden sich in allen 14 unkontrollierten Beobachtungsstudien zum interventionellen Verschluss des Vorhofohrs. Dabei wurde in einer Studie berichtet, dass es zu keinem Ereignis kam [58], in den 13 weiteren Studien kam es bei 0,5 bis 10,4 % der StudienteilnehmerInnen zu einem Perikarderguss oder einer Perikardtampnade [42-56, 59, 61]. Angaben zu notwendigen weiteren kardiovaskulären Eingriffen fanden sich in 8 der 14 Studien [43-45, 47, 50, 52-55, 59]. Dabei lag die Rate bei 0 bis 3,6 %. Darüber hinaus kam es bei 0 bis 0,6 % der PatientInnen zu einer Luftembolie. Angaben zu diesem Endpunkt lagen jedoch nur aus 4 Studien vor [43-47, 50, 56, 61].</p>

Für das *AtriClip-System* fanden sich in den beiden Studien keine Angaben zu Operations-assoziierte Komplikationen.

**AtriClip:
keine Ergebnisse**

Implantat-assoziierte Komplikationen

In den beiden RCTs zum *Watchman-System* fanden sich keine Angaben zu Implantat-assoziierte Komplikationen wie Embolisationen des Implantats oder Ausbildung eines Thrombus auf der Implantatoberfläche.

Eine Embolisation des Implantats trat in 9 unkontrollierten Beobachtungsstudien zum interventionellen Verschluss des Vorhofohrs bei 0,2 bis 2,0 % der PatientInnen über einen Zeitraum von 2,4 bis 28 Monaten auf [42-47, 51, 52, 54-56, 58, 61]. Eine weitere Studie berichtete, dass sich keine Embolisation des Implantats im Zeitraum von 12 Monaten zeigte [50]. Die übrigen 4 Studien machten keine Angaben zu diesem Endpunkt. Zu einer Ausbildung eines Thrombus auf der Implantatoberfläche innerhalb von 7 Tagen postoperativ oder während der Hospitalisierung kam es bei 0 bis 3,7 % der PatientInnen, während des gesamten Follow-Ups von 2,4 bis 28 Monaten war dies bei 1,0 bis 8,2 % der StudienteilnehmerInnen der Fall.

**Beobachtungsstudien
zum perkutanen
Verschluss:**

**Embolisation des
Implantats: 0-2,0 %**

**Thrombus auf der
Implantatoberfläche:
0-8,2 %**

Für das *AtriClip-System* fanden sich in den beiden Studien keine Angaben zu Implantat-assoziierte Komplikationen.

6 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der Studien erfolgte durch 2 Wissenschaftler unabhängig voneinander (TS, CK). Differenzen wurden durch Diskussion und Konsensus oder durch die Einbindung einer dritten Person gelöst. Die Bewertung des Verzerrungspotentials der identifizierten RCTs erfolgte an Hand der Kriterien im Cochrane Handbuch für systematische Reviews [62]. Das Verzerrungspotential der unkontrollierten Beobachtungsstudien wurde unter Verwendung der Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies des Institute of Health Economics (IHE) bewertet [63, 64].

Das Verzerrungspotenzial der beiden RCTs wurde auf Studienebene an Hand der Cochrane Risk of Bias Kriterien als gering eingeschätzt. Für die 16 in diesem 3. Update zusätzlichen unkontrollierten Beobachtungsstudien ergab die Bewertung mittels IHE Checkliste in 8 Fällen ein niedriges, in 6 Fällen ein moderates und in 2 Fällen ein hohes Verzerrungspotenzial. Details zu den Bewertungen der einzelnen Studien finden sich im Anhang in Tabelle A-9 bzw. in Tabelle A-10 und Tabelle A-11.

Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der Qualität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist in der methodischen Leitlinie von EUnetHTA zu finden [65, 66], bzw. den Empfehlungen der GRADE Working Group [40] zu entnehmen. Die Ergebnisse der Qualitätsprüfung sind in den Evidenzprofilen (Summary of findings-Tabellen) zusammengefasst (Tabelle 6-1, Tabelle 6-2).

Die Gesamtbeurteilung der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [40] mit folgenden Kategorien:

- ✱ **hoch:** Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✱ **mittel:** Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✱ **niedrig:** Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✱ **sehr niedrig:** Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegenden Fragestellungen ist in Tabelle 6-1 und Tabelle 6-2 dargestellt. Die vorliegende Evidenz der beiden RCTs [23, 30, 31, 35, 36, 41] ist als sehr niedrig bis moderat, jene der 25 Beobachtungsstudien [15, 24, 29, 32-34, 37-39, 42-61] als niedrig bis sehr niedrig zu bewerten.

Qualität der Evidenz nach GRADE

RoB: RCTs: niedrig

Beobachtungsstudien: niedrig bis hoch

GRADE Evidenzlevel: RCTs: sehr niedrig bis moderat; Beobachtungsstudien: niedrig bis sehr niedrig

Tabelle 6-1: Summary of findings table of percutaneous left atrial appendage closure

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95 % CI)	Number of participants (studies)	Quality	Comments
	Risk with OAC	Risk with percutaneous LAAC*				
Efficacy (I vs. C)						
Composite endpoint for efficacy follow up: 5 years	34 per 1.000	28 per 1.000 (20 to 40)	HR 0.82 (0.58 to 1.17)	1.114 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW	important inconsistency (-1) ⁸ imprecise data (-1) ⁹
Ischemic stroke or SE >7 days follow up: 5 years	10 per 1.000	13 per 1.000 (7 to 24)	HR 1.40 (0.76 to 2.59)	1.114 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW	RoB (-1) ¹⁰ important inconsistency (-1) ⁹ imprecise data (-1)
Ischaemic stroke follow up: 5 years	1 RCT: 1.35 vs. 1.07; p=0.49 1 RCT: 1.68 vs. 0.73; p=0.13			1.114 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE	imprecise data (-1) ⁹
Haemorrhagic stroke follow up: 5 years	9 per 1.000	2 per 1.000 (1 to 5)	HR 0.20 (0.07 to 0.56)	1.114 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE	imprecise data (-1) ⁹
Cardiovascular/unexplained death follow up: 5 years	22 per 1.000	13 per 1.000 (8 to 21)	HR 0.59 (0.37 to 0.94)	1.114 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE	imprecise data (-1) ⁹
Systemic embolism follow up: 5 years	1 RCT: 0.16 vs. 0 1 RCT: 0.09 vs. 0			1.114 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW	very imprecise data (-2) ¹¹
All stroke follow up: 5 years	1 RCT: 1.46 vs. 2.15; p=0.23 1 RCT: 1.97 vs. 1.29; p=0.32			1.114 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW	important inconsistency (-1) ⁸ imprecise data (-1) ⁹
All-cause mortality follow up: 5 years	49 per 1.000	36 per 1.000 (27 to 48)	HR 0.73 (0.54 to 0.98)	1.114 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW	important inconsistency (-1) ⁸ imprecise data (-1) ⁹
Safety						
Composite endpoint for safety follow up: 5 years	3.2 vs. 3.5 events/100 patient-years			707 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE	imprecise data (-1) ⁹

⁸ inconsistent results between the two RCTs⁹ low number of events¹⁰ endpoint not predefined¹¹ very low number of events

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95 % CI)	Number of participants (studies)	Quality	Comments
	Risk with OAC	Risk with percutaneous LAAC*				
Cerebrovascular events						
Transient ischemic attack (TIA) follow up: 7 to 24 mo	% patients with events: 0 to 3.8			2.670 (15 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW	imprecise data (-1) ¹²
All stroke follow up: 5 to 34 mo	% patients with events: 0 to 4.7			4.447 (18 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW	imprecise data (-1) ¹²
Cerebral haemorrhage follow up: 12 to 22 mo	% patients with events: 0 to 0.6			3.203 (9 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW	very imprecise data (-2) ¹³
Procedure-related adverse events						
Pericardial effusion/tamponade	% patients with events: 0 to 10.4			7.277 (23 observational studies)	⊕⊕○○ LOW	
Cardiovascular surgery	% patients with events: 0 to 3.6			5.026 (13 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW	imprecise data (-1) ¹²
Air embolism	% patients with events: 0 to 2.6			3.111 (9 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW	imprecise data (-1) ¹²
Device-related adverse events						
Device embolization follow up: 5 to 28 mo	% patients with events: 0 to 3.0			5.715 (18 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW	imprecise data (-1) ¹²
Device thrombus follow up: 6 to 28 mo	% patients with events: 0 to 8.2			4.643 (17 observational studies)	⊕⊕○○ LOW	

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: C = Control group; CI = Confidence interval; HR = Hazard Ratio; I = Intervention group; mo: months; OAC = Oral anticoagulation; SE = Systemic embolism; TIA = Transient ischemic attack

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹² low number of events

¹³ very low number of events

Tabelle 6-2: Summary of findings table of surgical left atrial appendage closure with AtriClip

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality	Comments
	Risk with OAC	Risk with AtriClip*				
Efficacy (I vs. C)						
No data available						
Safety						
Cerebrovascular events						
Transient ischemic attack (TIA) follow up: 12 to 18 mo	% patients with events: 0.2 to 4.3			165 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW	imprecise data (-1) ¹⁴
All stroke follow up: 12 to 18 mo	% patients with events: 0.2 to 1.0			165 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW	very imprecise data (-2) ¹⁵
Cerebral haemorrhage follow up: 12 to 22 mo			No data available			
Procedure-related adverse events			No data available			
Device-related adverse events			No data available			

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; mo: months; OAC = Oral anticoagulation; TIA = Transient ischemic attack

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹⁴ low number of events

¹⁵ very low number of events

7 Discussion

Der perkutane Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern stellt eine Methode der Ausschaltung des linken Vorhofohres von der systemischen Zirkulation dar. Derzeit gibt es in Europa 3 kommerziell erhältliche CE-zertifizierte Systeme für den perkutanen Vorhofohr-Verschluss, nämlich das *Watchman-System*, das *Amplatzer-System* und das *Coherex WaveCrest-System*. Weiters steht zum interventionellen Verschluss des Vorhofohrs seit 2015 auch das CE-zertifizierte *Lariat-System* zur Verfügung. Neben dem interventionellen Verschluss des linken Vorhofohres gibt es auch verschiedene offene bzw. thorakoskopische chirurgische Verfahren (z. B. im Rahmen von Herzklappen- oder Bypassoperationen) zum Vorhofohrverschluss. Dazu steht seit unter anderem das CE-zertifizierte *AtriClip LAA Exclusion System*, ein operativ eingebrachter Spezialclip, zur Verfügung.

Durch die Literatursuche im Rahmen des vorliegenden 3. Updates wurde eine Publikation mit 5 Jahres Ergebnissen zu den bereits 2015 eingeschlossenen beiden RCTs (PROTECT-AF und PREVAIL) identifiziert [41]. Zusätzlich wurden 14 unkontrollierte Beobachtungsstudien zum interventionellen und 2 unkontrollierte Beobachtungsstudien zum chirurgischen Vorhofohrverschluss mittels *AtriClip-System* eingeschlossen. Aus dem Review 2011 und den beiden Updates 2014 und 2015 standen 9 weitere Beobachtungsstudien zur Beantwortung der Fragestellung zur Verfügung.

Von den inkludierten Studien untersuchten die beiden RCTs die Wirksamkeit und Sicherheit des *Watchman-Systems*. Von den insgesamt 25 Beobachtungsstudien mit Ergebnissen zur Sicherheit untersuchten 5 *Watchman-System*, 10 das *Amplatzer-System* und 3 das *Lariat-System*. 4 weitere Beobachtungsstudien implantierten ihren PatientInnen entweder das *Amplatzer-* oder das *Watchman-System*, eine Studie wiederum entweder das *Lariat-* oder das *Watchman-System*. 2 weitere Beobachtungsstudien untersuchten die Sicherheit des *AtriClip-Systems*. Bezüglich der Wirksamkeit und/oder Sicherheit des *Coherex WaveCrest-Systems* konnten nach wie vor keine relevanten Studien identifiziert und somit keine Aussagen getroffen werden.

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Zur Beurteilung der Wirksamkeit eines perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres liegen wie weiterhin nur 2 RCTs mit Nicht-Unterlegenheits-Design vor, die das *Watchman-System* mit der Kontrollintervention einer OAK mit Warfarin verglichen. Beide Studien weisen zwar methodisch ein niedriges Verzerrungspotenzial auf, hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse finden sich jedoch, vor allem für die PROTECT-AF Studie zahlreiche Limitationen, welche bereits im 2. Update 2015 im Detail beschrieben wurden [22]. Kurz zusammengefasst, weist die PROTECT-AF vor allem Limitationen im Hinblick auf die Auswahl der Studienpopulation – rund 30 % mit CHADS₂-Score von 1, d. h. ohne zwingende Indikation für eine OAK Therapie-, die zugelassene antithrombotische Begleitmedikation – OAK für 6 Wochen nach dem Eingriff in der Interventionsgruppe sowie dauerhaft Aspirin und/oder Clopidogrel nach Ermessen des/der behandelnden Arztes/Ärztin in beiden Gruppen – sowie im Hinblick auf die Compliance in der Kontrollgruppe – rund 1/3 der PatientInnen in der Kontrollgruppe erreichten den vorgegebenen INR-Zielwert von 2-3 nicht – auf.

**perkutane
Vorhofohr-Verschluss:
derzeit in Europa
4 kommerziell
erhältliche Systeme:
Watchman, Amplatzer,
Coherex WaveCrest,
Lariat
(alle CE-zertifiziert);
chirurgischer
Vorhofohr-Verschluss
mit Spezialclip:
1 System: AtriClip
(CE-zertifiziert)**

**interventioneller
Verschluss: insgesamt
2 RCTs sowie
23 Beobachtungsstudien;
chirurgischer Verschluss
mit AtriClip:
2 Beobachtungsstudien**

**untersuchte
interventionelle
Systeme: Watchman,
Amplatzer und Lariat,**

**keine Studien zu
Coherex WaveCrest**

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

**PROTECT-AF:
mehrere Limitationen**

<p>PREVAIL: Einschluss von PatientInnen mit höherem Risiko</p>	<p>In der PREVAIL Studie wurden diese Limitationen bereits in der Festlegung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien berücksichtigt. Zudem erfolgte ein engmaschigeres Monitoring, um die Compliance im Zusammenhang mit der OAK-Therapie und die INR-Kontrollen zu verbessern. Da sich in den vorliegenden Publikationen jedoch keine Angaben zum INR Erreichungsgrad fanden, können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob die OAK Compliance in der PREVAIL Studie letztlich besser war als in der PROTECT-AF Studie.</p>
<p>PROTECT-AF: <i>non-inferiority margin</i> bei 2,0 (größer als bei OAK-Medikamentenstudien üblich)</p>	<p>Die PROTECT-AF Studie zeigte zwar in den Auswertung zum primären zusammengesetzten Endpunkt für die Wirksamkeit zu allen Zeitpunkten eine Nicht-Unterlegenheit des <i>Watchman-Systems</i> gegenüber einer OAK, jedoch wurde der prospektiv bei 2,0 angesetzte <i>non-inferiority margin</i> laut FDA-Bericht als zu hoch angesehen. In der PREVAIL Studie wurde diesem Umstand Rechnung getragen und der <i>non-inferiority margin</i> für diesen Endpunkt mit 1,75 etwas niedriger angesetzt. In Folge konnte jedoch in dieser Studie der Nachweis für die Nicht-Unterlegenheit des <i>Watchman-Systems</i> nicht erbracht werden (5 Jahres Analyse: RR 1,33 (95 % CI 0,78 bis 2,13)). Für einen zweiten primären zusammengesetzten Endpunkt für die Wirksamkeit, welcher sich aus den Raten von ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien ab 7 Tage nach der Randomisierung zusammensetzt, und gewählt wurde um operationsassoziierte Komplikationen auszuschließen, konnte in der PREVAIL Studie eine Nicht-Unterlegenheit gezeigt werden. Hier ist jedoch anzumerken, dass, wie aus den Änderungsprotokollen im Studienregister ClinicalTrials.gov zu entnehmen ist, dieser Endpunkt erst nachträglich definiert wurde. Darüber hinaus wurde hier der <i>non-inferiority margin</i> wieder bei 2,0 für die Odds-Ratio oder bei 0,0275 für den Unterschied in der Ereignisrate angesetzt. Der Nachweis für die Nicht-Unterlegenheit konnte hier nur im Unterschied in der Ereignisrate grenzwertig erbracht werden (5 Jahres Analyse: 0,0120 (95 % CI -0,0036 bis 0,0275)).</p>
<p>PREVAIL: <i>non-inferiority margin</i> bei 1,75</p> <p>2. primärer zusammengesetzter Endpunkt erst nachträglich festgelegt</p>	
<p>5 Jahres Meta-Analysen: Ergebnisse beruhen hauptsächlich auf PROTECT-AF</p>	<p>In den 5-Jahres Metaanalysen auf Basis individueller Patientendaten der beider RCTs zeigte sich kein statistisch signifikanten Unterschied zwischen LAA mittels <i>Watchman-System</i> und oraler Antikoagulation mit Warfarin für den primären zusammengesetzten Endpunkt für die Wirksamkeit sowie auch für die Einzelparameter. Für die Endpunkte „tödlicher Schlaganfall/Schlaganfall mit bleibender Behinderung“, „Gesamtmortalität“ und „kardiovaskulärer bzw. unerklärter Tod“ zeigten sich sogar signifikante Vorteile für die Intervention mit dem <i>Watchman-System</i>. Bei insgesamt sehr niedrigen Ereignisraten bleibt jedoch die klinische Relevanz dieser Ereignisse fraglich. Darüber hinaus beruhen die Ergebnisse zu 2/3 auf den Ergebnissen der größeren PROTECT-AF Studie mit all den oben genannten Limitationen.</p>
<p>PROTECT-AF und PREVAIL: Ergebnisse können nicht auf PatientInnen mit Kontraindikation für OAK übertragen werden</p>	<p>PatientInnen mit Kontraindikationen für eine OAK, z. B. auf Grund der Nebenwirkungen oder mangelnder Compliance, zählen zu jener Personengruppe, für die ein Verschluss des linken Vorhofohres eine relevante Therapieoption darstellt. Eine entsprechende Empfehlung dazu findet sich auch in der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [6]. In den beiden RCTS kamen jedoch, auf Grund des gewählten Studiendesigns, alle PatientInnen für eine OAK mit Vitamin-K Antagonisten infrage. In wie weit die Ergebnisse der beiden RCTs auf PatientInnen mit Kontraindikationen für eine OAK übertragen werden können, ist daher fraglich. Daher kann zur Wirksamkeit des perkutanen Vorhofohr-Verschlusses zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern, mit Kontraindikation für eine OAK nach wie vor keine Aussage getroffen werden.</p>

Hierzu wären Ergebnisse aus (randomisierten) kontrollierten Studien notwendig, die bei PatientInnen mit OAK-Kontraindikationen den interventionellen Vorhofohr-Verschluss im Vergleich zu Thrombozytenaggregationshemmern vergleichen. Ein entsprechender RCT (NCT02928497 [67] mit 888 StudienteilnehmerInnen ist derzeit laufend und Ergebnisse sind bis 2023 zu erwarten. Zudem stellen die sogenannten NOAKs (direkte Thrombininhibitoren bzw. Faktor Xa-Inhibitoren) eine in den Leitlinien als Gold-Standard empfohlene und zunehmend im praktischen Alltag häufiger eingesetzte Alternative zur OAK mit Vitamin-K Antagonisten dar. Auch im Vergleich zu diesen Substanzen gibt es keine Ergebnisse, jedoch einen laufenden RCT (NCT02426944) mit geplanter Fertigstellung noch 2018.

Aufgrund des Fehlens kontrollierter, prospektiver Studien zu den anderen Produkten zum interventionellen Verschluss des linken Vorhofohres (*Amplatzer-, Lariat- und Coherex WaveCrest-System*) sowie zum *AtriClip-System* für den chirurgischen Vorhofverschluss kann auch keine Aussage bezüglich der Wirksamkeit diese Systeme getroffen werden.

Ergebnisse zur Sicherheit

Zur Beurteilung der Sicherheit eines perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres liegen derzeit Ergebnisse aus den beiden oben genannten RCTs sowie aus 23 unkontrollierten Beobachtungsstudien vor.

Hinsichtlich der beiden RCTs ist darauf hinzuweisen, dass Langzeit-Ergebnisse (nach 5 Jahren Follow-Up) derzeit nur für die PROTECT-AF Studie publiziert sind. Dabei zeigten sich für den primären zusammengesetzten Endpunkt für die Sicherheit (Auftreten von lebensbedrohlichen Ereignissen inkl. Embolisationen des Implantats und schweren Blutungen) sowie für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse etwas höhere Ereignisraten in der Gruppe mit dem *Watchman-System* im Vergleich zur Warfarin-Gruppe (3,5 vs. 3,2 Ereignisse/100 Patientenjahre bzw. 31 % vs. 29 %). Die Rate an nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war im Zeitraum von 5 Jahren in der Interventionsgruppe etwa doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (15 % vs. 7 %).

In den 23 unkontrollierten Beobachtungsstudien wurden mehrheitlich PatientInnen mit Kontraindikationen für eine OAK Therapie untersucht. Bezüglich der Ergebnisse zur Sicherheit ist hier anzumerken, dass insgesamt wenige Ergebnisse in den Studien auftraten. Außerdem waren die Ereignisraten sehr heterogen, vorallem bei operations-assoziierte und implantants-assoziierten Komplikationen. So lagen diese z. B. für Perikardergüssen oder Perikardtampnaden zwischen 0 bis 10 %, bei Ausbildung eines Thrombus auf der Implantatoberfläche wurden Ereignisraten von 0 bis 8 % berichtet. In den Beobachtungsstudien betrug die durchschnittliche Follow-Up Dauer mehrheitlich weniger als zwei Jahre. Lediglich bei 2 Studien lag der Beobachtungszeitraum bei mehr als 2 Jahren. Insgesamt fehlen daher aussagekräftige Langzeitdaten zur Sicherheit des perkutanen Vorhofohr-Verschlusses.

Aufgrund des Fehlens von Studien zum *Coherex WaveCrest-System* kann nach wie vor keine Aussage bezüglich der Sicherheit dieses Produkts getroffen werden.

derzeit laufende RCTs zum Vergleich perkutaner Vorhofohrverschluss vs. Thrombozytenaggregationshemmer bzw. vs. NOAKs

keine Aussage zur Wirksamkeit von Amplatzer, Coherex WaveCrest, Lariat und AtriClip

**Sicherheit:
5 Jahres Ergebnisse
nur aus PROTECT-AF**

**höhere Ereignisraten
in IG**

**Beobachtungsstudien:
mehrheitlich
PatientInnen mit
Kontraindikation
für OAK**

Ereignisraten heterogen

Langzeitdaten fehlen

**keine Aussage zur
Sicherheit von Coherex
WaveCrest**

2 kleine Beobachtungsstudien zu AtriClip	Zur Sicherheit des chirurgischen Verschlusses des Vorhofohrs mittels <i>AtriClip-System</i> konnten lediglich 2 kleine unkontrollierte Beobachtungsstudien identifiziert werden, wobei hier nur Ergebnisse zu zerebralen Ereignissen wie TIA oder Schlaganfall im Zeitraum von 12 bis 18 Monaten vorlagen. Insgesamt fehlen daher derzeit aussagekräftige Daten zur Sicherheit des <i>AtriClip-Systems</i> .
Daten nicht aussagekräftig	
Fazit: Ergebnisse aus RCTs zu Watchman inkonsistent für andere perkutane Systeme sowie für AtriClip nur Beobachtungsstudien, daher keine Aussage zur Wirksamkeit möglich	Conclusio Insgesamt liegen zur Wirksamkeit und Sicherheit eines perkutane Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern derzeit nur Ergebnisse aus 2 RCTs, welche das <i>Watchman-System</i> untersuchen vor, wobei inkonsistente Ergebnisse berichtet wurden. Während in der PROTECT-AF Studie, mit all ihren ausführlich dargestellten Limitationen im Hinblick auf die Studienpopulation, die Begleittherapie und die Wahl des <i>non-inferiority margins</i> , eine Nicht-Unterlegenheit des <i>Watchman-Systems</i> gegenüber einer OAK berichtet wurde, konnte die PREVAIL Studie, in welcher den Unzulänglichkeiten der Vorgängerstudie reagiert wurde, diese Nicht-Unterlegenheit nicht bestätigen. Darüber hinaus konnten bisher nur unkontrollierte Beobachtungsstudien identifiziert werden. Details zur generellen Übertragbarkeit der gefundenen Evidenz auf die österreichischen Gegebenheiten finden sich in Tabelle A-12.
derzeit 12 laufende RCTs zum perkutanen Verschluss des Vorhofohrs und 1 laufender RCT zu AtriClip	Für die neben dem <i>Watchman-System</i> am Markt befindlichen interventionellen Systeme aber auch für das <i>AtriClip-System</i> für den chirurgischen Verschluss liegen keine kontrollierten Studien vor. Diese wären aber dringend notwendig, um die Wirksamkeit und Sicherheit eines perkutanen Verschluss des linken Vorhofohres bzw. eines chirurgischen Verschlusses mittels Spezialclip mit ausreichend zuverlässig beurteilen zu können. Derzeit sind 12 laufende RCTs zum interventionellen Verschluss des Vorhofohrs und 1 RCTs zum chirurgischen Verschluss des Vorhofohrs mittels <i>AtriClip-System</i> registriert (siehe Tabelle A-13), sodass die Beantwortung der Fragestellung, vor allem für den interventionellen perkutanen Verschluss des Vorhofohrs voraussichtlich in den nächsten Jahren beantwortet werden kann.

8 Empfehlung

In Tabelle 8-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlungen stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 8-1: Schema für Empfehlungen interventionellen Verschluss des Vorhofohrs auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

Tabelle 8-2: Schema für Empfehlungen chirurgischen Verschluss des Vorhofohrs mittels AtriClip auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist derzeit nicht ausreichend, um zu belegen, dass die untersuchte Intervention „perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern“ gleich wirksam und gleich sicher ist wie die Vergleichsintervention „orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten. Für den Vergleich zu den neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) können weder Wirksamkeit noch Sicherheit beurteilt werden, da derzeit keine Studien zu diesem Vergleich vorliegen.

Derzeit liegt keine Evidenz vor, die eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der untersuchten Intervention „chirurgischer Verschluss des linken Vorhofohres mittels *AtriClip-System* zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern“ im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation (mit Vitamin-K Antagonisten oder NOAKs) zulässt.

Neben den 13 derzeit laufenden RCTs (siehe Tabelle A-13), konnten in Studienregistern ClinicalTrials.gov und WHO-ICTRP 16 laufende Beobachtungsstudien zum interventionellen Verschluss des Vorhofohrs identifiziert werden:

perkutaner Verschluss des Vorhofohres derzeit nicht empfohlen

chirurgischer Verschluss des Vorhofohres mit AtriClip derzeit nicht empfohlen

**13 laufenden RCTs;
16 laufende Beobachtungsstudien**

Device: Watchman®

- ✧ **NCT01760291**: US; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, multizentrisch; 578 PatientInnen;
Sponsor: Boston Scientific Corporation;
Fertigstellung: Februar 2019; Status: laufend
- ✧ **NCT02702271**: keine Ortsangabe; Interventionsgruppe ohne Kontrollgruppe; 481 PatientInnen; Watchman FLX;
Sponsor: Boston Scientific Corporation;
Fertigstellung: Juni 2021; Status: laufend
- ✧ **NCT02654470**: keine Ortsangabe; Beobachtungsstudie, prospektiv; 300 PatientInnen; Watchman FLX;
Sponsor: Boston Scientific Corporation;
Fertigstellung: Mai 2021; Status: laufend
- ✧ **NCT03014557**: China; Register, prospektiv; 5 Jahre Follow-up; 413 PatientInnen;
Sponsor: Fu Wai Hospital, Beijing;
Fertigstellung: Dezember 2023; Status: PatientInnen-Rekrutierung
- ✧ **NCT03108872**: Korea; Register, prospektiv, Fall-Kontroll-Studie; 4 Jahre Follow-up; 300 PatientInnen; Watchman oder ACP versus orale Antikoagulantien;
Sponsor: Sejong General Hospital;
Fertigstellung: Oktober 2017; Status: PatientInnen-Rekrutierung
- ✧ **ChiCTR-ONC-13003015**: China; Beobachtungsstudie; 80 PatientInnen; Watchman oder ACP;
Sponsor: SK Yee Funding, CUHK (primary), Prince of Wales Hospital (secondary);
Status: PatientInnen-Rekrutierung

Device: Amplatzer™

- ✧ **NCT02964208**: Kanada; Beobachtungsstudie, prospektiv; 1.000 PatientInnen;
Sponsor: St. Jude Medical;
Fertigstellung: Oktober 2023, Status: PatientInnen-Rekrutierung

Device: Coherex WaveCrest®

- ✧ **NCT03204695**: Belgien; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, multizentrisch; 65 PatientInnen;
Sponsor: Coherex Medical;
Fertigstellung: August 2018; Status: PatientInnen-Rekrutierung

Device: Occlutech

- ✧ **NCT02105584**: Deutschland, UK; Interventionsgruppe ohne Kontrollgruppe; 105 PatientInnen;
Sponsor: Occlutech International AB;
Fertigstellung: Jänner 2018; Status: laufend

Device: BSJ003W implant

- ✧ **NCT03033134**: Japan; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe; 54 PatientInnen;
Sponsor: Boston Scientific Japan K.K.;
Fertigstellung: Dezember 2019; Status: laufend

Device: LAmbre

- ❖ **NCT02937025**: keine Ortsangabe; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe; 154 PatientInnen;
Sponsor: Ya-Wei Xu (Shanghai 10th People's Hospital);
Fertigstellung: Jänner 2020; Status: laufend

Device: nicht näher spezifiziert

- ❖ **NCT02230748**: Deutschland; Register, prospektiv; 643 PatientInnen;
Sponsor: Stiftung Institut für Herzinfarktforschung;
Fertigstellung: Mai 2017; Status: laufend
- ❖ **NCT02252861**: Frankreich; Register, prospektiv; 5 Jahre Follow-up; 840 PatientInnen;
Sponsor: Henri Mondor University Hospital;
Fertigstellung: September 2020; Status: laufend
- ❖ **NCT03279406**: Frankreich; Register, prospektiv, multizentrisch; 60 Monate Follow-up;
Sponsor: University Hospital, Tours;
Fertigstellung: Dezember 2019; Status: laufend
- ❖ **NCT02699957**: US; Register, prospektiv; 2 Jahre Follow-up; 3000 PatientInnen;
Sponsor: American College of Cardiology;
Fertigstellung: Jänner 2026; Status: PatientInnen-Rekrutierung
- ❖ **NCT02478294**: China; Beobachtungsstudie, prospektiv; 300 PatientInnen; thorakoskopischer Vorhofohrverschluss und Ablation von Vorhofflimmern versus Warfarin oder orale Antikoagulantien;
Sponsor: The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University;
Fertigstellung: Dezember 2017; Status: PatientInnen-Rekrutierung

Eine neuerliche Evaluierung der Intervention „perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern“ sowie „chirurgischer Verschluss des linken Vorhofohres mittels *AtriClip-System* zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern“ wird für das Jahr 2023 empfohlen.

**Re-Evaluierung
im Jahr 2023**

9 References

- [1] European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, 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 Oct; 31 (19): 2369-429.
- [2] Park JW, Leithauser B, Rittger H, et al. Treatment strategies for prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010; 46 (4): 251-64.
- [3] Yan BP, Kiernan TJ, Gonzales-Cruz I, et al. Left atrial appendage-occluding devices for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Expert Rev Med Devices*. 2009 Nov; 6 (6): 611-20.
- [4] Weber R, Diener HC, Weimar C. Prevention of cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Oct; 8 (10): 1405-15.
- [5] Ederhy S, Dufaitre G, Boyer-Chatenet L, et al. Should all patients with non-valvular atrial fibrillation be anticoagulated? *Int J Cardiol*. 2010 Aug 6; 143 (1): 8-15.
- [6] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7; 37 (38): 2893-962.
- [7] Medi C, Hankey GJ, Freedman SB. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke*. 2010 Nov; 41 (11): 2705-13.
- [8] Lam YY, Ma TK, Yan BP. Alternatives to chronic warfarin therapy for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2011 Jul 1; 150 (1): 4-11.
- [9] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern – Leitfaden der AkdÄ. Sept. 2016 [cited 01.03.2018]; Available from: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/PDF/OAKVHF.pdf>.
- [10] Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016; 3 (1): e000279.
- [11] Manning WJ, Singer DE, Lip GYH. UpToDate: Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. Jan. 2018 [cited 01.03.2018]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-embolization?search=Antithrombotic%20therapy%20to%20prevent%20embolization%20in%20atrial%20fibrillation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- [12] Pamukcu B, Lane DA, Lip GY. The assessment of stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: where are we now? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Dec; 8 (12): 1703-10.
- [13] Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke*. 2007 Feb; 38 (2 Suppl): 624-30.
- [14] Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*. 2000 Jan 10; 160 (1): 41-6.
- [15] Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 25; 61 (25): 2551-6.
- [16] Johansson C, Hagg L, Johansson L, et al. Characterization of patients with atrial fibrillation not treated with oral anticoagulants. *Scand J Prim Health Care*. 2014 Dec; 32 (4): 226-31.
- [17] Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (3): CD006186.

- [18] Warmuth M, Schumacher I. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern – Systematischer Review (Decision Support Document Nr.44). März 2011 [cited 01.03.2018]; Available from: http://eprints.hta.lbg.ac.at/918/1/DSD_44.pdf.
- [19] Goette A. Techniques for occlusion of the left atrial appendage – Chances and risks. *Nervenarzt*. 2011; (1-6).
- [20] Khattab AA, Meier B. Transcatheter devices for left atrial appendage occlusion. *Cardiovascular Medicine*. 2010; 13 (4): 130-4.
- [21] Reinsperger I, A. N. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern – 1. Update 2014 (Decision Support Document Nr. 44/Update 2014). März 2014 [cited 01.03.2018]; Available from: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1029/1/DSD_44_Update2014.pdf.
- [22] Reinsperger I, A. N. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern – 2. Update 2015 (Decision Support Document Nr. 44/Update 2015). März 2015 [cited 01.03.2018]; Available from: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1056/1/DSD_44_Update2015.pdf.
- [23] 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 Aug 15; 374 (9689): 534-42.
- [24] Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011 Feb 1; 123 (4): 417-24.
- [25] Park JW, Leithauser B, Gerk U, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes. *J Invasive Cardiol*. 2009 Sep; 21 (9): 446-50.
- [26] Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5; 46 (1): 9-14.
- [27] Block PC, Burstein S, Casale PN, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Jul; 2 (7): 594-600.
- [28] Bayard YL, Omran H, Neuzil P, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention*. 2010 Jun; 6 (2): 220-6.
- [29] Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 3; 49 (13): 1490-5.
- [30] 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 Feb 12; 127 (6): 720-9.
- [31] Alli O, Doshi S, Kar S, et al. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 30; 61 (17): 1790-8.
- [32] Urena M, Rodes-Cabau J, Freixa X, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 9; 62 (2): 96-102.
- [33] Guerios EE, Schmid M, Gloekler S, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Jun; 98 (6): 528-36.
- [34] Chun KR, Bordignon S, Urban V, et al. Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: a prospective single-center experience. *Heart Rhythm*. 2013 Dec; 10 (12): 1792-9.

References

- [35] Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Nov 19; 312 (19): 1988-98.
- [36] 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: the PREVAIL trial. *Journal of the American College of Cardiology* [serial on the Internet]. 2014; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jacc.2014.09.009>
- [37] Matsuo Y, Sandri M, Mangner N, et al. Interventional closure of the left atrial appendage for stroke prevention. *Circ J*. 2014; 78 (3): 619-24.
- [38] Kefer J, Vermeersch P, Budts W, et al. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. *Acta Cardiol*. 2013 Dec; 68 (6): 551-8.
- [39] Berti S, Paradossi U, Meucci F, et al. Periprocedural intracardiac echocardiography for left atrial appendage closure: a dual-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Sep; 7 (9): 1036-44.
- [40] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr; 64 (4): 383-94.
- [41] Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70 (24): 2964-75.
- [42] Saw J, Fahmy P, Azzalini L, et al. Early Canadian Multicenter Experience With WATCHMAN for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 Apr; 28 (4): 396-401.
- [43] Saw J, Tzikas A, Shakir S, et al. Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure With the Amplatzer Cardiac Plug. *Jacc: Cardiovascular Interventions*. 2017 Feb 27; 10 (4): 391-9.
- [44] Koskinas KC, Shakir S, Fankhauser M, et al. Predictors of Early (1-Week) Outcomes Following Left Atrial Appendage Closure With Amplatzer Devices. *Jacc: Cardiovascular Interventions*. 2016 Jul 11; 9 (13): 1374-83.
- [45] Freixa X, Llull L, Gafoor S, et al. Characterization of Cerebrovascular Events After Left Atrial Appendage Occlusion. *Am J Cardiol*. 2016 Dec 15; 118 (12): 1836-41.
- [46] Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, et al. EWOLUTION: Design of a registry to evaluate real-world clinical outcomes in patients with AF and high stroke risk-treated with the WATCHMAN left atrial appendage closure technology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016 Sep; 88 (3): 460-5.
- [47] Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *Eurointervention*. 2016 Feb; 11 (10): 1170-9.
- [48] Lopez Minguez JR, Asensio JMN, Gragera JE, et al. Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. *Heart*. 2015 Jun; 101 (11): 877-83.
- [49] Seeger J, Bothner C, Dahme T, et al. Efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure to prevent thromboembolic events in atrial fibrillation patients with high stroke and bleeding risk. *Clin*. 2016 Mar; 105 (3): 225-9.
- [50] Bartus K, Gafoor S, Tschopp D, et al. Left atrial appendage ligation with the next generation LARIAT(+) suture delivery device: Early clinical experience. *International Journal of Cardiology*. 2016 Jul 15; 215: 244-7.
- [51] Kim J-S, Lee H, Suh Y, et al. Left Atrial Appendage Occlusion in Non-Valvular Atrial Fibrillation in a Korean Multi-Center Registry. *Circulation Journal*. 2016 Apr 25; 80 (5): 1123-30.
- [52] Pillarisetti J, Reddy YM, Gunda S, et al. Endocardial (Watchman) vs epicardial (Lariat) left atrial appendage exclusion devices: Understanding the differences in the location and type of leaks and their clinical implications. *Heart Rhythm*. 2015 Jul; 12 (7): 1501-7.
- [53] Lakkireddy D, Afzal MR, Lee RJ, et al. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: Results from a US multicenter evaluation. *Heart Rhythm*. 2016 May; 13 (5): 1030-6.

- [54] Jalal Z, Dinet M-L, Combes N, et al. Percutaneous left atrial appendage closure followed by single antiplatelet therapy: Short- and mid-term outcomes. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017 Apr; 110 (4): 242-9.
- [55] Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: Periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *Eurointervention.* 2017; 13 (7): 867-76.
- [56] Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. 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; 14 (9): 1302-8.
- [57] Kurfirst V, Mokraaék A, Aánádyová J, et al. Epicardial clip occlusion of the left atrial appendage during cardiac surgery provides optimal surgical results and long-term stability. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2017; 25 (1): 37-40.
- [58] Korsholm K, Nielsen KM, Jensen JM, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy. *Eurointervention.* 2017; 12 (17): 2075-82.
- [59] Sievert H, Rasekh A, Bartus K, et al. Left Atrial Appendage Ligation in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients at High Risk for Embolic Events with Ineligibility for Oral Anticoagulation Initial Report of Clinical Outcomes. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2015; 1 (6): 465-74.
- [60] Ailawadi G, Gerdisch MW, R.L. H, et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: Early results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142: 1002-9.
- [61] Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. 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.
- [62] Higgins JPT, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [update March 2011].
- [63] Guo B, Moga C, Harstall C, et al. A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist. *J Clin Epidemiol.* 2016 Jan; 69: 199-207 e2.
- [64] Moga C, Guo B, Schopflocher D, et al. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique – Edmonton: Institute of Health Economics. 2012 [cited 01.03.2018]; Available from: <http://www.ihe.ca/advanced-search/development-of-a-quality-appraisal-tool-for-case-series-studies-using-a-modified-delphi-technique>.
- [65] EUnetHTA. Internal validity of non-randomised studies (NRS) on intervention. 2015: Available from: http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/2015-07-06_Non-RCT_Assessment_WP7_SG3_Guideline_final.pdf.
- [66] EUnetHTA. Levels of evidence: Internal validity of randomised controlled trials. 2015: Available from: http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/16_WP7-SG3-GL-int_val_RCTs_amend2015.pdf.
- [67] Holmes DR, Reddy VY, Buchbinder M, et al. The Assessment of the Watchman Device in Patients Unsuitable for Oral Anticoagulation (ASAP-TOO) trial. *Am Heart J.* 2017 Jul; 189: 68-74.
- [68] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.) 2009.

Appendix

Evidence tables of individual studies included for clinical effectiveness and safety

Tabelle A-1: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from randomised controlled trials (part I – results already included in 2. Update 2015 [22])

Author, year, reference number	Holmes (2009) [23]	Reddy (2013) [30]	Reddy (2014) [35]	Alli (2013) [31]	Holmes (2014) [36]
	PROTECT-AF: 18 months follow-up	PROTECT-AF: 2.3 years follow-up	PROTECT-AF: 3.8 years follow-up	PROTECT-AF: Quality of life results	PREVAIL
Country	Europe, USA: 59 sites				USA: 41 sites
Sponsor	Boston Scientific				Boston Scientific
Product	WATCHMAN				WATCHMAN
Intervention	Percutaneous closure of LAA (+antithrombotic therapy, see below)				Percutaneous closure of LAA (+antithrombotic therapy, see below)
Comparator	OAC with Warfarin (target INR 2-3)				OAC with Warfarin (target INR 2-3)
Study design	RCT: non-inferiority trial; no blinding of participants/clinicians (PROTECT-AF trial)			Subset of patients from PROTECT-AF trial: non-inferiority trial	RCT: non-inferiority trial; no blinding of participants/clinicians (PREVAIL trial)
Number of pts randomised	707 (463 vs. 244)			547 (361 vs. 186) ¹⁶	407 (269 vs. 138)
Device implanted, n (%)	408/463 (88)			NR ¹⁷	252/269 (94)
Age of pts (yr)	Ø 72 ± 9 (46-95) vs. Ø 73 ± 9 (41-95)			Ø 72 ± 9 vs. Ø 73 ± 9	Ø 74 ± 7 vs. Ø 75 ± 7
CHADS ₂ – Score (%)			Ø 2 ± 1 vs. Ø 2 ± 1	Ø 2 ± 1 vs. Ø 2 ± 1	Ø 3 ± 1 vs. Ø 3 ± 1
	0	0 vs. 0		0 vs. 0	0 vs. 0
	1	34 vs. 27	34 vs. 27	33 vs. 26	8 vs. 9
	2	34 vs. 36	34 vs. 36	35 vs. 37	51 vs. 45
	3	19 vs. 21	≥3: 32 vs. 37	18 vs. 22	24 vs. 26

¹⁶ Randomized patients excluded from the analysis include the following: patients who did not provide a baseline QoL, patients who did not provide a 12-month QoL (exception made for patients who died before 12 months), and patients with an unsuccessful implant of the device as they were required by protocol to exit the study at 45 days post-implant attempt, therefore not providing a 12-month QoL

¹⁷ Patients with an unsuccessful implant of the device were required by protocol to exit the study at 45 days post-implant attempt, therefore not providing a 12-month QoL and excluded from the analysis

Author, year, reference number	Holmes (2009) [23]	Reddy (2013) [30]	Reddy (2014) [35]	Alli (2013) [31]	Holmes (2014) [36]
	PROTECT-AF: 18 months follow-up	PROTECT-AF: 2.3 years follow-up	PROTECT-AF: 3.8 years follow-up	PROTECT-AF: Quality of life results	PREVAIL
4	8 vs. 10			9 vs. 9	12 vs. 15
5	4 vs. 4			4 vs. 5	5 vs. 5
6	1 vs. 2			1 vs. 2	0 vs. 0
Eligible for OAC	yes				yes
Additional antithrombotic therapy (for intervention group)					
OAC	for at least 45 days after implantation, target INR: 2-3				for at least 45 days after implantation, target INR: 2-3
Clopidogrel	75 mg/d (from discontinuation of OAC until 6 months)				75 mg/d (from discontinuation of OAC until 6 months)
Acetylsalicylic acid	81-325 mg/d				81-325 mg/d
Follow up	Ø 18 ± 10 months	Ø 28 ± 13 (range 0-71) months	Ø 46 ± 20 months	12 months	Ø 12 ± 6 months (minimum follow-up of 6 months)
Outcomes: Efficacy	<i>n</i> = 463 vs. 244 ¹⁸			<i>n</i> = 361 vs. 18618	<i>n</i> = 269 vs. 138
Composite endpoint for efficacy ¹⁹	3.0 (1.9-4.5) vs. 4.9 (2.8-7.1); RR = 0.6 (0.4-1.3)	ITT: 3.0 (2.1-4.3) vs. 4.3 (2.6-5.9); RR = 0.7 (0.4-1.3), posterior probability: non-inferiority: >0.99; superiority: 0.85 Per-protocol: 2.3 (1.5-3.5) vs. 4.1 (2.5-5.7); RR = 0.6 (0.3-1.1), posterior probability: non-inferiority: >0.99; superiority: 0.96	ITT: 2.3 (1.7-3.2) vs. 3.8 (2.5-4.9); RR = 0.6 (0.4-1.1), posterior probability: non-inferiority: >99%; superiority: 96% (8.4% vs. 13.9%) Per-protocol: 1.8 (1.3-2.6) vs. 3.6 (2.6-5.1); HR = 0.5 (0.3-0.8), p=0.008	NR	18 month rate ²⁰ : 0.064 vs. 0.063; RR (95% CrI) = 1.07 (0.57, 1.89) (non-inferiority not achieved)
Ischaemic stroke	2.2 (1.2-3.5) vs. 1.6 (0.6-3.0); RR = 1.3 (0.6-4.3) (3.2% vs. 2.5%)	1.9 (1.1-2.9) vs. 1.4 (0.6-2.4); RR = 1.3 (0.7-3.6)	1.4 (0.9-2.1) vs. 1.1 (0.5-1.7); RR = 1.3 (0.7-3.3) (5.2% vs. 4.1%)	NR	n (%): 5 (1.9) vs. 1 (0.7)

¹⁸ number of events per 100 patient-years (95% credible interval)

¹⁹ Composite endpoint for efficacy = occurrence of ischaemic/haemorrhagic stroke, cardiovascular/unexplained death, systemic embolism.

²⁰ denominator not further specified

Author, year, reference number	Holmes (2009) [23]	Reddy (2013) [30]	Reddy (2014) [35]	Alli (2013) [31]	Holmes (2014) [36]
	PROTECT-AF: 18 months follow-up	PROTECT-AF: 2.3 years follow-up	PROTECT-AF: 3.8 years follow-up	PROTECT-AF: Quality of life results	PREVAIL
Late-ischemic primary efficacy endpoint ²¹	NR	NR	NR	NR	18 month rate: 0.0253 vs. 0.0200; RR (95% CrI) = 1.6 (0.5, 4.2); Rate Difference (95% CrI) = 0.0053 (-0.0190, 0.0273) (non-inferiority achieved)
Haemorrhagic stroke	0.1 (0.0-0.5) vs. 1.6 (0.6-3.1); RR = 0.1 (0.0-0.5) (0.2% vs. 2.5%)	0.3 (0.1-0.7) vs. 1.2 (0.5-2.3); RR = 0.2 (0.0-0.8)	0.2 (0.0-0.4) vs. 1.1 (0.5-1.8); RR = 0.2 (0.0-0.5) (0.6% vs. 4.1%)	NR	n (%): 1 (0.4) vs. 0
Cardiovascular/ unexplained death	0.7 (0.2-1.5) vs. 2.7 (1.2-4.4); RR = 0.3 (0.1-0.8) (1.1% vs. 4.1%)	1.0 (0.5-1.8) vs. 2.8 (1.5-4.2); RR = 0.4 (0.2-0.9)	1.0 (0.6-1.5) vs. 2.4 (1.4-3.4); RR = 0.4 (0.2-0.8) (3.7% vs. 9.0%)	NR	n (%): 7 (2.6) vs. 3 (2.2)
Systemic embolism	0.3 (0.0-0.8) vs. 0; RR = NR (0.4% vs. 0%)	0.3 (0.1-0.7) vs. 0; RR = NR	0.2 (0.0-0.4) vs. 0; RR = NR (0.6% vs. 0%)	NR	n (%): 1 (0.4) vs. 0
All stroke	2.3 (1.3-3.6) vs. 3.2 (1.6-5.2); RR = 0.7 (0.4-1.6) (3.5% vs. 4.9%)	2.0 (1.3-3.1) vs. 2.7 (1.5-4.1); RR = 0.8 (0.4-1.6)	1.5 (1.0-2.2) vs. 2.2 (1.3-3.1); RR = 0.7 (0.4-1.4) (5.6% vs. 8.2%)	NR	NR 6 (2.2%) vs. 1 (0.7%)
All-cause mortality	3.0 (1.9-4.5) vs. 4.8 (2.8-7.1); RR = 0.6 (0.3-1.2) (4.5% vs. 7.4%)	3.2 (2.3-4.5) vs. 4.5 (2.8-6.2); RR = 0.7 (0.5-1.3)	3.2 (2.5-4.2) vs. 4.8 (3.6-6.4); HR = 0.7 (0.5-1.0) (14.5% vs. 21.5%)	NR	NR
Quality of life (SF-12v2)					
Total physical score, mean ± SD	NR	NR	NR	Baseline: Ø 42.7 ± 10.2 vs. Ø 42.8 ± 9.8 12 months: Ø 43.3 ± 11.0 vs. Ø 40.8 ± 10.3 p = 0.0015	NR
Total mental score, mean ± SD	NR	NR	NR	Baseline: Ø 53.1 ± 9.2 vs. Ø 53.9 ± 8.9 12 months: Ø 53.1 ± 8.7 vs. Ø 53.1 ± 9.7 p = 0.64	NR

²¹ Late-ischemic primary efficacy endpoint = occurrence of late ischaemic stroke and systemic embolism, excluding the first 7 days post-randomization (18 months rate)

Author, year, reference number	Holmes (2009) [23]	Reddy (2013) [30]	Reddy (2014) [35]	Alli (2013) [31]	Holmes (2014) [36]
	PROTECT-AF: 18 months follow-up	PROTECT-AF: 2.3 years follow-up	PROTECT-AF: 3.8 years follow-up	PROTECT-AF: Quality of life results	PREVAIL
Outcomes: Safety	n = 463 vs. 244			NR	n = 269 vs. 138
Composite endpoint for safety²²	7.4 (5.5-9.7) vs. 4.4 (2.5-6.7); RR = 1.7 (1.0-3.2)	ITT: 5.5 (4.2-7.1) vs. 3.6 (2.2-5.3); RR = 1.5 (1-2.7) Per-protocol: 1.5 (0.9-2.5) vs. 3.6 (2.2-5.3); RR = 0.4 (0.2-0.9)	3.6 (2.8-4.6) vs. 3.1 (2.0-4.3); RR = 1.2 (0.8-2.0), posterior probability: non-inferiority: 98%; superiority: 20% Per-protocol: 1.2 (0.8-1.9) vs. 3.1 (2.1-4.6); HR = 0.4 (0.2-0.7), p = 0.003	NR	NR
Early safety primary endpoint²³, n (%)	NR	NR	NR	NR	6 (2.2); 95% upper credible bound = 2.652% (success achieved)
Serious pericardial effusion²⁴, n (%)	22 (4.8)	NR	22 (4.8)	NR	1 (0.4)
Major bleeding²⁵, n (%)	16 (3.5) vs. 10 (4.1)	NR	22 (4.8) vs. 18 (7.4)	NR	1 (0.4) vs. NR
Procedure-related ischaemic stroke, n (%)	5 (1.1)	NR	6 (1.3)	NR	NR
Device embolization, n (%)	3 (0.6)	NR	3 (0.6)	NR	2 (0.7)
Haemorrhagic stroke, n (%)	1 (0.2) vs. 6 (2.5)	NR	3 (0.6) vs. 9 (3.7)	NR	1 (0.4) vs. 0
Other	2 (0.4) vs. 0 ²⁶	AEs over extended follow-up: at 1 yr: 10.1% vs. 4.3% at 2 yrs: 10.4% vs. 6.7% at 3 yrs: 13.6% vs. 8.9%	4 (0.9) vs. NR	NR	2 (0.7) ²⁷ vs. NR

Abbreviations: AE = adverse event; C = Control; CHADS = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack; CrI = Credible Interval; HR = Hazard Ratio; I = Intervention; INR = International Normalized Ratio; ITT = intention-to-treat; LAA = left atrial appendage; mg/d = milligram per day; n = absolute number of events; NR = not reported; pts = patients; OAC = oral anticoagulation; QoL = quality of life; RCT = randomized controlled trial; RR = Rate Ratio; SF-12v2 = Short-Form 12 Health Survey, version 2; vs = versus; yr = year(s); $\bar{x} \pm SD$ (range) = mean \pm standard deviation (range)

²² Composite endpoint for safety = excessive bleeding (e.g. intracranial/gastrointestinal bleeding), procedure-related complications

(e.g. serious pericardial effusion, device embolization, procedure-related stroke): number of events per 100 patient-years (95% credible interval)

²³ Early safety primary endpoint = a composite of all-cause death, ischemic stroke, systemic embolism, or device-/procedure-related events requiring open cardiovascular surgery or major endovascular intervention between randomization and within 7 days of the procedure or during the index hospitalization

²⁴ defined as the need for percutaneous or surgical drainage

²⁵ defined as bleeding event that required at least 2 units of packed red blood cells or surgery to correct

²⁶ one oesophageal tear and one procedure-related arrhythmia

²⁷ one arteriovenous fistula and one cardiac perforation

Table A-2: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from randomised controlled trials (part II – NEW results in current 3. Update)

Author, year	Reddy (2017) [41]		
	PROTECT-AF: 5 year analysis	PREVAIL: 5 year analysis	Combined cohort: PREVAIL & PROTECT-AF: patient-level meta-analysis; 5 years follow-up
Study-ID	NCT00129545	NCT01182441	NR
Country	Europe, USA: 59 sites	USA: 41 sites	NR
Sponsor	Boston Scientific	Boston Scientific	NR
Intervention/Product	Percutaneous closure of LAA/WATCHMAN	Percutaneous closure of LAA/WATCHMAN	NR
Comparator	OAC with Warfarin (target INR 2-3)	OAC with Warfarin (target INR 2-3)	NR
Study design	RCT: non-inferiority trial; no blinding of participants/clinicians	RCT: non-inferiority trial; no blinding of participants/clinicians	patient-level meta-analysis
Number of pts randomised	707 (463 vs. 244)	407 (269 vs. 138)	1114 (732 vs. 382)
Device implanted, n (%)	402/463 (87)	NR	NR
Inclusion criteria	Adults with nonvalvular paroxysmal, persistent or permanent atrial fibrillation with CHADS ₂ ≥1; with a preserved left ventricular ejection fraction (≤30%), without absolute contraindication to warfarin, LAA thrombus, patent foramen ovale with atrial septal aneurysm, mobile aortic atheroma, or symptomatic carotid disease	Adults with nonvalvular paroxysmal, persistent or permanent atrial fibrillation with CHADS ₂ ≥2 or =1 and at least 1 of the following high-risk characteristics: ✦ female age ≥75 years ✦ ejection fraction ≥30% but <35% ✦ age 65 to 74 years plus ✦ either diabetes or coronary artery disease and age ≥65 years with heart failure	NR
Age of patients (yrs)	Ø 71.7 ± 8.8 vs. Ø 72.7 ± 9.2	Ø 74 ± 7.4 vs. Ø 74.9 ± 7.2	Ø 72.6 ± 8.4 vs. Ø 73.5 ± 8.6
HAS-BLED Score			NR
Low risk (score = 0)	6.4%	1.7%	
Moderate risk (score 1-2)	73.7%	68.6%	
High risk (score ≥3)	19.9%	29.7%	
CHADS ₂ -Score	Ø 2.2 ± 1.2 vs. Ø 2.3 ± 1.2	Ø 2.6 ± 1.0 vs. Ø 2.6 ± 1.0	Ø 2.3 ± 1.1 vs. Ø 2.4 ± 1.2
CHA ₂ DS ₂ VASc	Ø 3.4 ± 1.5 vs. Ø 3.7 ± 1.6	Ø 4.0 ± 1.2 vs. Ø 4.1 ± 1.2	Ø 3.6 ± 1.4 vs. Ø 3.9 ± 1.5
Eligible for OAC	yes	yes	yes
Additional antithrombotic therapy (for intervention group)			
OAC (warfarin)	target INR 2-3; for at least 45 days after implantation (until adaequat LAAC)	target INR 2-3; for at least 45 days after implantation (until adaequat LAAC)	NR
Clopidogrel	75 mg/d (from discontinuation of OAC until 6 months)	75 mg/d (from discontinuation of OAC until 6 months)	NR
Acetylsalicylic acid	81 to 325 mg/d	81 to 325 mg/d	NR
Follow-up	max. follow-up period: 5 years Ø 47.6 ± 21.3 months (2.717 patient years)	max. follow-up period: 5 years Ø 47.9 ± 19.4 months (1.626 patient years)	4.343 patient years
Loss to follow-up, n (%)	164 (35) vs. 111 (45)	NR	NR

Author, year	Reddy (2017) [41]		
	PROTECT-AF: 5 year analysis	PREVAIL: 5 year analysis	Combined cohort: PREVAIL & PROTECT-AF: patient-level meta-analysis; 5 years follow-up
Outcomes: Efficacy	<i>N</i> = 463 vs. 244 ²⁸	<i>N</i> = 296 vs. 138 ²⁰	<i>N</i> = 732 vs. 382
Primary composite endpoint for efficacy²⁹	2.24 (1.7-3.1) vs. 3.66 (2.4-4.8); p=0.04 RR (95% CI) = 0.61 (0.42-1.07); p=NR	3.65 vs. 2.94; p=0.47 18 month rate (5-year analysis): 0.066 vs. 0.051; RR (95% CI) = 1.33 (0.78-2.13); p=NR (non-inferiority not achieved)	HR = 0.82 (95% CI 0.58-1.17); p=0.27
All stroke or systemic embolism	NR	NR	HR = 0.96 (95% CI 0.60-1.54); p=0.87
Ischemic stroke or systemic embolism	NR	NR	HR = 1.71 (95% CI 0.94-3.11); p=0.08
Ischemic stroke or systemic embolism >7 days	NR	18 month rate (5-year analysis): 0.0255 vs. 0.0135; RR (95% CI) = 2.2 (0.8-4.9) (non-inferiority achieved)	HR = 1.40 (95% CI 0.76-2.59); p=0.28
All stroke	1.46 vs. 2.15; p=0.23	1.97 vs. 1.29; p=0.32	NR
Ischemic stroke	1.35 vs. 1.07; p=0.49	1.68 vs. 0.73; p=0.13	NR
Systemic embolism	0.16 vs. 0; p=NR	0.09 vs. 0; p=NR	NR
Hemorrhagic stroke	0.16 vs. 1.06; p=0.005	0.18 vs. 0.54; p=0.23	HR = 0.20 (95% CI 0.07-0.56); p=0.0022
Disabling stroke	NR	NR	HR = 0.45 (95% CI 0.21-0.94); p=0.03
Nondisabling stroke	NR	NR	HR = 1.38 (95% CI 0.71-2.68); p=0.35
Cardiovascular/unexplained death	1.03 vs. 2.32; p=0.009	1.79 vs. 1.98; p=0.76	HR = 0.59 (95% CI 0.37-0.94); p=0.0027
All-cause mortality; n/N (%)	59/463 (13) vs. 44/244 (18); p=NR	NR	HR = 0.73 (95% CI 0.54-0.98); p=0.035
Outcomes: Safety	<i>N</i> = 463 vs. 244 ³⁰	<i>N</i> = 296 vs. 138	<i>N</i> = 732 vs. 382
Composite endpoint for safety³¹	3.5 (2.7-4.5) vs. 3.2 (2.1-4.4); p=NR	NR	NR
Serious adverse events; n/N (%)	143/463 (31) vs. 70/244 (29); p=NR	NR	NR
Non-serious adverse events; n/N (%)	71/463 (15) vs. 17/244 (7); p=NR	NR	NR
Major bleeding, all	NR	NR	HR = 0.91 (95% CI 0.64-1.29); p=0.60
Major bleeding, non-procedure-related	NR	NR	HR = 0.48 (95% CI 0.32-0.71); p=0.0003

Abbreviations: AE = adverse event; C = Control; CHADS = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack; CrI = Credible Interval; HR = Hazard Ratio; I = Intervention; INR = International Normalized Ratio; ITT = intention-to-treat; LAA = left atrial appendage; mg/d = milligram per day; n = absolute number of events; NR = not reported; pts = patients; OAC = oral anticoagulation; QoL = quality of life; RCT = randomized controlled trial; RR = Rate Ratio; SF-12v2 = Short-Form 12 Health Survey, version 2; vs = versus; yr = year(s); $\bar{x} \pm SD$ (range) = mean \pm standard deviation (range)

²⁸ number of events/100 pt-yrs (95% CI)

²⁹ Primary composite endpoint for efficacy = occurrence of stroke, systemic embolism, or cardiovascular/unexplained death

³⁰ number of events/100 pt-yrs (95% CI)

³¹ Primary composite endpoint for safety = Occurrence of Life-threatening Events, Including Device Embolization or Serious Bleeding Events

Tabelle A-3: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from observational studies (part I – results already included in 2. Update 2015 [22])

Author, year, reference number	Chun (2013) [34]	Reddy (2013) [15]	Urena (2013) [32]	Guerios (2012) [33]	Reddy (2011) [24]†	Sick (2007) [29]
Study-ID	NR	NCT00851578	NR	NR	NR	NR
Country	Germany: 1 centre	Europe: 4 centres	Canada: 7 centres	Switzerland: 1 centre	CAP Registry: 26 centres	Europe, USA: 7 sites
Sponsor	NR	Boston Scientific, Corp.	NR	no external funding	Atritech, Inc.	NR
Product	WATCHMAN and AMPLATZER Cardiac Plug (ACP)	WATCHMAN	AMPLATZER Cardiac Plug	AMPLATZER Cardiac Plug	WATCHMAN	WATCHMAN
Intervention	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure
Comparator	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Study design	prospective, non-randomized study	prospective, non-randomized study	case series	case series	nonrandomised, ongoing registry; non-consecutive	Case-series: open-label pilot study; non-consecutive
Number of pts	80 (Watchman: 40, ACP: 40)	150	52	86	460	75
Implanted, n (%)	78 (98) (Watchman: 38 (95), ACP: 40 (100))	142 (95)	51 (98)	85 (99)	437 (95)	66 (88)
Age of pts (yr)	Watchman: \bar{x} 76 \pm 8 ACP: \bar{x} 76 \pm 9	\bar{x} 73 \pm 7	\bar{x} 74 \pm 8	\bar{x} 72 \pm 10	\bar{x} 74 \pm 8	\bar{x} 69 (47-83)
CHADS ₂ -Score (0-6)	NR	\bar{x} 3 \pm 1	median 3 (2-4)	\bar{x} 3 \pm 1	\bar{x} 2 \pm 1	\bar{x} 2 \pm 1 (0-5)
CHA ₂ DS ₂ VASC-Score (0-9)	Watchman \bar{x} 4.1 \pm 1.5; ACP \bar{x} 4.5 \pm 1.8	NR	NR	NR	NR	NR
Eligible for OAC	no	no	no	no	yes	yes
Additional antithrombotic therapy						
OAC	either pre-existing OAC for 6 weeks or ASA + clopidogrel	NR	NR	NR	for at least 45 days	for at least 45days
Clopidogrel	75 mg/d for 6 weeks	clopidogrel or ticlopidine for 6 months	75 mg/d for 30-180 days according to the operator's discretion	75 mg/d for 1 month	75 mg/d (from discontinuation of OAC until 6 months)	NR
Acetylsalicylic acid (ASA)	100 mg/d for 6 weeks	lifelong aspirin	80-325 mg/d for 30-180 days according to the operator's discretion	100 mg for 3-4 months or lifelong if there was significant coronary artery disease	81-325 mg/d indefinitely	81-100 mg/d indefinitely

Author, year, reference number	Chun (2013) [34]	Reddy (2013) [15]	Urena (2013) [32]	Gueros (2012) [33]	Reddy (2011) [24]†	Sick (2007) [29]
Follow-up	median 12 (9-18) months	Ø 14 ± 9 months	Ø 20 ± 5 months (≥ 12 months in all patients)	25.9 patient-years	median 5 (0-19) months	Ø 24 ± 11 months
Outcomes: Safety	Watchman n = 40 ACP n = 40	n = 150	n = 52	n = 86	n = 460	n = 66
MAE, n (%)	major complications, procedure-related: 4 (5) (Watchman 2 (5); ACP 2 (5)) ³²	procedure- and device-related SAEs: 13 (8.7)	MAE ³³ in hospital: 3 (5.8)	major complications: 4 (4.7)	AE ³⁴ within 7 days: 17 (3.7)	NR
TIA, n (%)	0	NR	2 (3.8)	2 (2.3) ³⁵	NR	2 (3.0)
Stroke, n (%)	0	4/176 ³⁶ (2.3) (3 ischemic stroke, 1 haemorrhagic stroke)	1 (1.9)	0	0	0
Cerebral haemorrhage, n (%)	0	1/179 ³⁶ (0.6)	NR	NR	NR	NR
Myocardial infarction, n (%)	NR	NR	0	NR	NR	NR
Pericardial effusion/tamponade, n (%)	delayed tamponades: 2 (2.6) (Watchman: 1 (1.3), ACP: 1 (1.3))	5 (3.3) ³⁷	1 (1.9)	Pericardial effusion: 1 (1.1) Cardiac tamponade: 1 (1.1)	10 (2.2)	5 (7.6)
Cardiovascular surgery, n (%)	NR	0	NR	NR	1 (0.2)	1 (1.5)
Air embolism, n (%)	2 (2.6) (®: 1 (1.3), ACP: 1 (1.3))	NR	NR	1 (1.1)	NR	1 (1.5)
Device embolization, n (%)	NR	2 (1.3)	1 (1.9)	1 (1.1)	0	2 (3.0)
Device thrombus, n (%)	after 6 wk: 4 (5.1) (Watchman 3 (7.9); ACP 1 (2.5)) after 12 wk: 0	6 (4), of which 1 (0.7) was associated with a stroke and therefore considered as SAE	0	6 (7)	NR	4 (6.1)

³² Watchman: air embolization and ventricular fibrillation (n=1), delayed tamponade (n=1); ACP: air embolization and ST-segment elevation (n=1), delayed tamponade (n=1)

³³ defined as cardiovascular death, device embolization, stroke, systemic embolism, myocardial infarction, cardiac tamponade, major bleeding, and need for cardiovascular surgery

³⁴ defined as both procedure-/device-related (pericardial effusion/tamponade, stroke, device embolisation) adverse events and excessive bleeding events (intracranial/gastrointestinal bleeding requiring transfusion)

³⁵ both TIA were periprocedural cerebral events, one due to air embolism, the other thromboembolic

³⁶ entire cohort events per 100 patient-years

³⁷ two pericardial effusions with tamponade (percutaneous drainage), three pericardial effusions without tamponade (no intervention required)

Author, year, reference number	Chun (2013) [34]	Reddy (2013) [15]	Urena (2013) [32]	Guerios (2012) [33]	Reddy (2011) [24] [†]	Sick (2007) [29]
Other, n (%)	1 (1.3) ³⁸ (ACP)	6 (4) ³⁹	3 (5.8) ⁴⁰	2 (2.3) ⁴¹	11 ⁴² (2.4)	4 ⁴³ (6.1)
Expected vs actual annual TIA/stroke rate (%)	NR	7.3 vs 1.7	8.6 vs 1.1	NR	NR	1.9 vs 0
Mortality, n (%)	3 (3.8) (Watchman 1 (2.6); ACP 2 (5)) ⁴⁴	9/180 (5) ^{45, 46}	3 (5.8) ^{46, 47}	3 (3.5) ⁴⁸	NR	2 ^{46, 49} (3.0)

[†] The study by Reddy et al (2011) included patients of the CAP registry as well as patients of the PROTECT-AF trial (randomized and roll-in patients).

Only CAP registry data are presented here, because patients from PROTECT-AF were already analyzed by Holmes et al (2009) and Reddy et al (2013).

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

³⁸ one case of device dislodgment

³⁹ including femoral hematoma/bleeding (n=2), oral bleeding (n=1), intraprocedural hypotension (n=2), femoral pseudoaneurysm: (n=1)

⁴⁰ in total 3 cases of major bleeding, of which 2 were in-hospital and 1 during follow-up

⁴¹ including one non-significant atrial septal defect evidenced at follow-up, and one acute renal failure with spontaneous recovery

⁴² including bleeding (n=3), arrhythmia (n=2), pseudoaneurysm (n=1), other (n=5: tongue laceration, airway trauma, postprocedure respiratory failure)

⁴³ including core wire failure without consequences (n=1), internal bleeding due to retrieval after device embolisation (n=1), femoral pseudoaneurysm (n=2)

⁴⁴ two deaths due to congestive heart failure, one death due to gastrointestinal bleeding off any antithrombotic therapy

⁴⁵ entire cohort events per 100 patient-years

⁴⁶ all unrelated to the device/procedure

⁴⁷ including one death due to heart failure

⁴⁸ one death due to gastrointestinal tumour, one due to bronchopneumonia and one death due to coronary artery disease

⁴⁹ one death due to ascending aortic dissection, one death due to multiorgan failure following bowel surgery

Tabelle A-4: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from observational studies (part II – results already included in 2. Update 2015 [22])

Author, year, reference number	Berti (2014) [39]	Matsuo (2014) [37]	Kefer (2013) [38]
Study-ID	NR	NR	NR
Country	Italy: 2 centres	Germany: 1 centre	Belgium: 7 sites
Sponsor	NR (one author is a consultant, one a proctor for St. Jude Medical)	consultant honoraria from Boston Scientific	NR
Product	AMPLATZER Cardiac Plug or AMPLATZER Cardiac Plug II	WATCHMAN and AMPLATZER Cardiac Plug (ACP)	AMPLATZER Cardiac Plug
Intervention	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure	Percutaneous LAA closure
Comparator	n/a	n/a	n/a
Study design	observational study	open-label, non-randomized study	registry
Number of pts	121	179	90
Implanted, n (%)	117 (97)	177 (99) (Watchman: 167; ACP: 10)	89 (99)
Age of pts (yr)	Ø 77 ± 8	Ø 73 ± 9	Ø 74 ± 8
CHADS ₂ -Score (0-6)	NR	Ø 3 ± 1	NR
CHA ₂ DS ₂ VASC-Score (0-9)	Ø 4 ± 1	Ø 4 ± 2	Ø 4 ± 2
Eligible for OAC	no	no	no
Additional antithrombotic therapy	NR		
OAC		either pre-existing OAC for a minimum of 45 days or other regimen (dabigatran, clopidogrel, or enoxaparin) for patients with a serious contraindication	anticoagulants were stopped after the procedure
Clopidogrel		starting with intervention, 75 mg/d for further 4.5 months (after 45 days)	75 mg/d for 1 month
Acetylsalicylic acid (ASA)		lifelong aspirin	lifelong low-dose aspirin
Follow-up	NR	6 months	1 year
Outcomes: Safety	<i>n</i> = 121	<i>periprocedural</i> : <i>n</i> = 179 <i>at 45 days</i> : <i>n</i> = 165 <i>at 6 months</i> : <i>n</i> = 144	<i>periprocedural</i> : <i>n</i> = 90 <i>at follow-up</i> : <i>n</i> = 75
MAE, n (%)	4 (3.3)	major procedure-related complications: 6 (3.3)	procedural/in-hospital MAE (= tamponades): 4 in 3 pts (4.4)
TIA, n (%)	1 (0.8)	3 (2.1)	NR
Stroke, n (%)	0	0	2 (2.2) during follow-up
Cerebral haemorrhage, n (%)	0	NR	NR

Author, year, reference number	Berti (2014) [39]	Matsuo (2014) [37]	Kefer (2013) [38]
Myocardial infarction, n (%)	NR	0	1 (1.1) during follow-up
Pericardial effusion/tamponade, n (%)	3 (2.5) ⁵⁰	4 (2.2) ⁵¹	tamponades: 4 (4.4) ⁵² minor pericardial effusion: 3 (3.3)
Cardiovascular surgery, n (%)	NR	4 (2.2) ⁵³	1 (1.1) ⁵⁴
Air embolism, n (%)	NR	3 (1.7)	2 (2.2)
Device embolization, n (%)	0	3 (1.7) ⁵⁵	0
Device thrombus, n (%)	NR	periprocedural: 3 (1.7) at 45 days: 7 (4.2) at 6 months: 2 (1.2)	0 ⁵⁶
Other, n (%)	2 (1.6) ⁵⁷	11 (6.7) ⁵⁸	2 (2.2) ⁵⁹
Expected vs actual annual TIA/stroke rate (%)	NR	NR	5.1 vs 2.1
Mortality, n (%)	NR	1 (0.7) ⁶⁰	5 (5.5) ⁶¹

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

⁵⁰ two cardiac tamponades were resolved by pericardiocentesis; the third was resolved surgically

⁵¹ two pericardial effusions and two cardiac tamponades requiring pericardiocentesis

⁵² three procedural/in-hospital tamponades (two were treated successfully by pericardiocentesis, one was treated by surgery but resulted in death); one additional tamponade was diagnosed during follow-up and could be treated by pericardiocentesis

⁵³ one due to device dislocation and three due to periprocedural puncture site complications

⁵⁴ one tamponade had to be treated by surgery

⁵⁵ three device dislocations occurred within 12h of implantation without symptoms

⁵⁶ only 50 of 90 patients underwent one TEE examination at 6 months

⁵⁷ two femoral hematoma

⁵⁸ including periprocedural puncture site complications (n=5), of which three required surgical repair, and bleeding during follow-up (n=6)

⁵⁹ including femoral pseudoaneurysm (n=1) and minor bleeding (n=1)

⁶⁰ unrelated to the device/procedure

⁶¹ including one procedure-related death due to LAA perforation and 4 deaths unrelated to the device or the procedure (due to renal failure, cancer, myocardial infarction, aortic bioprosthetic endocarditis)

Tabelle A-5: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from observational studies (part III – NEW results in current 3. Update)

Author, year	Boersma (2016a)/(2016b)/(2017) [46, 56, 61]	Saw (2017a) [42]	Kim (2016) [51]	Seeger (2016) [49]	Pillarsetti (2015) [52]
Study-ID	NCT 01972282	NCT02533752	NR	NR	NR
Country	Europe, Russia, Middle East: 47 centres	Canada: 4 centres	South Korea: 5 centres	Germany: 1 centre	USA: 8 centres
Sponsor	Boston Scientific Cooperation	Cardiology Research, University of British Columbia	Cardiovascular Research Center, Seoul, South Korea	NR	NR
Product	WATCHMAN	WATCHMAN	WATCHMAN/Amplatzer Cardiac Plug	WATCHMAN/Amplatzer Cardiac Plug	WATCHMAN/Lariat device
Intervention	percutaneous left atrial appendage closure	percutaneous left atrial appendage closure	percutaneous left atrial appendage closure	percutaneous left atrial appendage closure	percutaneous left atrial appendage closure
Comparator	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Study design	prospective, non-randomised cohort study	prospective, observational registry	prospective, observational registry	prospective, non-randomised cohort study	prospective, observational study
Number of pts	1025	106	99	101	483
Implanted, n (%)	1005 (98.0)	103 (97.2) ⁶²	96 (96.9) (WATCHMAN: 46; ACP: 50)	101 (100) (WATCHMAN: 38; ACP: 63)	478 (98.9) (WATCHMAN: 219; Lariat: 259)
Inclusion criteria	patients age ≥ 18 yrs, who were eligible to receive the WATCHMAN device according to the appropriate local and international guidelines	patients with nonvalvular AF at high stroke risk (CHADS ₂ ≥ 1 or CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2); contraindications to long-term OAC or failed OAC (with recurrent thromboembolic events on OAC)	patients with nonvalvular AF with CHADS ₂ ≥ 1 or CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2); high risk of bleeding or contraindications to OAC	patients with non-valvular AF at high stroke risk (CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 1) or high bleeding risk (HAS-BLED > 3); contraindications to long-term OAC or failed OAC	patients with nonvalvular AF
Age of patients (yrs)	\bar{O} 73.4 \pm 8.9	\bar{O} 74.8 \pm 7.7	\bar{O} 65.1 \pm 9.4	\bar{O} 74.7 \pm 7.5	W: \bar{O} 74 \pm 6 L: \bar{O} 68 \pm 11
CHADS ₂ -Score	\bar{O} 2.8 \pm 1.3	\bar{O} 2.8 \pm 1.2	\bar{O} 2.5 \pm 1.2	NR	W: \bar{O} 2.2 \pm 0.9 L: \bar{O} 2.6 \pm 1.3
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	\bar{O} 4.5 \pm 1.6	\bar{O} 4.3 \pm 1.5	\bar{O} 3.9 \pm 1.6	\bar{O} 4.4 \pm 1.6	NR
HAS-BLED Score	\bar{O} 2.3 \pm 1.2	\bar{O} 3.2 \pm 1.2	\bar{O} 2.7 \pm 1.3	\bar{O} 4.2 \pm 1.3	NR

⁶² device embolization occurred during the procedure (n=1), implant failure due to inadequate LAA depth (n=1), cardiac perforation that required surgical repair (died 5 days later from sepsis (n=1)

Author, year	Boersma (2016a)/(2016b)/ (2017) [46, 56, 61]	Saw (2017a) [42]	Kim (2016) [51]	Seeger (2016) [49]	Pillarisetti (2015) [52]
Eligible for OAC	partial (73% were deemed contraindicated for OAC)	no	no	no	NR
Additional antithrombotic therapy	NR				
OAC		vast majority of patients had contraindications to OAC; patients deemed acceptable for short-term OAC postprocedure were discharged on warfarin or direct OAC for 45 days	Anticoagulation after the procedure was continued for 6 weeks in 61 patients (Watchman, n=46; ACP, n=15), and dual antiplatelet agent (aspirin+clopidogrel) was prescribed in 35 patients with ACP immediately after LAA occlusion.	none	Watchman: warfarin was continued for up to 45 days post implantation; Lariat: discontinued immediately after implantation in the majority and at 4–6 weeks in some
Clopidogrel		most common antithrombotic regimen: aspirin + clopidogrel for 1-6 mo, followed by aspirin alone indefinitely		Dual antiplatelet therapy (100 mg ASA + 75 mg clopidogrel) was recommended for 6-9 mo, followed by long-term therapy with 100 mg ASA	Watchman: oral antiplatelet therapy after disc. of warfarin for 6 mo; Lariat: discontinued immediately after implantation in the majority and at 4–6 weeks in some
Acetylsalicylic acid					
Follow-up	12 months	Ø 210.3 ± 182.2 days	Ø 21.9 ± NR months	400 days	12 months
Loss to follow-up, n (%)	117 (11.4)	NR	NR	NR	NR
Outcomes: Safety	<i>N</i> = 1005	<i>N</i> = 106	<i>N</i> = 96	<i>N</i> = 101	<i>N</i> = 478
MAE, n (%)			NR		NR
in-hospital or within 7 days	28 (2.8)	3 (2.8)		3 (3.0)	
overall follow-up periode	NR	13 (12.4)		NR	
TIA, n (%)					
in-hospital or within 7 days	1 (0.1)	0	0	NR	NR
overall follow-up periode	NR	2 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.0)	2 (0.4) (W: 1 (0.2), L: 1 (0.2))
Stroke, n (%)					
in-hospital or within 7 days	0	0	0	1 (1.0)	NR
overall follow-up periode	15/1325 pt-yrs (1.1)	0	3 (3.1)	2 (2.0)	4 (0.8) (W: 2 (0.4), L: 2 (0.4))
Cerebral haemorrhage, n (%)	0	0	NR	NR	1 (0.2)
Myocardial infarction, n (%)			NR	NR	NR
in-hospital or within 7 days	0	0			
overall follow-up periode	NR	1 (1.0)			
Pericardial effusion/ tamponade, n (%)	5 (0.5)	3 (2.8)	10 (10.4)	2 (2.0)	6 (1.3) (W: 2 (0.4); L 4 (0.8))

Author, year	Boersma (2016a)/(2016b)/ (2017) [46, 56, 61]	Saw (2017a) [42]	Kim (2016) [51]	Seeger (2016) [49]	Pillarisetti (2015) [52]
Cardiovascular surgery, n (%)	NR	NR	NR	NR	5 (1.0)
Air embolism, n (%)	3 (0.3)	NR	NR	NR	NR
Minor bleed (hematoma), n (%)			NR		
in-hospital or within 7 days	2 (0.2)	1 (0.9)		NR	2 (0.4) (W: 1 (0.2); L: 2 (0.4))
overall follow-up periode	NR	NR		14 (14.0)	NR
Major bleed, n (%)				NR	NR
in-hospital or within 7 days	9 (0.9)	0	1 (1.3)		
overall follow-up periode	34/1303 pt-yrs (2.6)	5 (4.7)	5 (5.2)		
Systemic embolization, n (%)				NR	NR
in-hospital or within 7 days	0	0	NR		
overall follow-up periode	NR	0	0		
Device embolization, n (%)	2 (0.2)	1 (0.9)	1 (1.3)	NR	1 (0.2) (W: 1 (0.2); L: 0)
Device-associated thrombus, n (%)				NR	
in-hospital or within 7 days	28 (3.7)	0	0		NR
overall follow-up periode	NR	1 (1.0)	3 (3.1)		12 (2.5) (W: 8 (1.7); L: 4 (0.8))
All-cause mortality, n (%)					
in-hospital or within 7 days	4 (0.4)	1 (0.9) ⁶³	1 (1.3)	0	0
overall follow-up periode	91 (9.8)	4 (3.8)	5 (5.2)	0	NR
Cardiovascular mortality, n (%)	NR		NR		
in-hospital or within 7 days		0		0	0
overall follow-up periode		2 (1.9)		0	NR
Other, n (%)	Major adverse cardiac events in-hospital or within 7 days: 18 (1.8)	Major complications, procedure-related in-hospital or within 7 days: 2 (1.9)	-	-	-

Abbreviations: ACP = Amplatzer Cardiac Plug; CHADS₂ = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack; CHA₂DS₂VASC = congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/TIA, vascular disease, age, sex; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal and liver function, stroke, bleeding, labile INR, elderly, drugs or alcohol; INR = International Normalized Ratio; L = Lariat; LAA = left atrial appendage; MAE = major adverse event; mg/d = milligram per day; n = absolute number of events; n/a = not applicable; NR = not reported; OAC = oral anticoagulation; pts = patients; TIA = transient ischaemic attack; W = Watchman; yr = year(s); $\bar{X} \pm SD$ = mean \pm standard deviation

⁶³ related to the patient with cardiac perforation with the access sheath that required surgical repair; this patient died 5 days later from sepsis

Tabelle A-6: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from observational studies (part IV – NEW results in current 3. Update)

Author, year	Freixa (2016)/ Tzikas (2016) [45, 47]	Saw (2017b) [43]	Jalal (2017) [54]	Korsholm (2017) [58]	Koskinas (2016) [44]
Study-ID	NR		NR	NR	NR
Country	Europe, Canada: 22 centres		France: 2 centres	Denmark: 1 centre	Switzerland: 2 centres
Sponsor	no external funding		no external funding	Health Research Fund of Central Denmark	NR
Product	Amplatzer Cardiac Plug		Amplatzer Cardiac Plug/ Amplatzer Amulet	Amplatzer Cardiac Plug/ Amplatzer Amulet	Amplatzer Cardiac Plug/ Amplatzer Amulet
Intervention	left atrial appendage occlusion, either alone or in combination with concomitant procedures		percutaneous left atrial appendage closure	percutaneous left atrial appendage closure	left atrial appendage closure, either alone or in combination with concomitant procedures
Comparator	n/a		n/a	n/a	n/a
Study design	prospective, observational registry		prospective, observational registry	prospective, cohort study	prospective observational registry
Number of pts	1047	subgroup with transesophageal echocardiograms: 344	76	107	500 (ACP: 408, Amulet: 92)
Implanted, n (%)	1019 (97.3)	344 (100)	76 (100) (ACP: 61, Amulet: 15)	107 (100) (ACP: 72, Amulet: 15)	489 (97.8) (ACP: 398 (97.5), Amulet: 91 (98.9))
Inclusion criteria	patients with nonvalvular AF		patients age > 18 yrs with nonvalvular AF and one or more of the following conditions: * severe bleeding or history of disease that contraindicates OAC * repeated failure to adequately control international normalized ratio * high risk of falls	patients with nonvalvular AF and contraindications for OAC	patients with AF with moderate to high thromboembolic risk; absolute or relative contraindications to OAC
Age of patients (yrs)	Ø 75 ± 8	Ø 74.4 ± 7.5	Ø 73 ± 8	Ø 73.2 ± 9.9	Ø 73.9 ± 10.1
CHADS ₂ -Score	Ø 2.8 ± 1.3	Ø 2.7 ± 1.3	NR	NR	Ø 2.6 ± 1.3
CHA ₂ DS ₂ VASc-Score	Ø 4.5 ± 1.6	Ø 4.3 ± 1.5	Ø 4.4 ± 1.3	Ø 4.4 ± 1.6	Ø 4.3 ± 1.7
HAS-BLED Score	Ø 3.1 ± 1.2	Ø 3.0 ± 1.2	Ø 3.4 ± 0.9	Ø 4.1 ± 1.1	Ø 2.9 ± 1.1
Eligible for OAC	NR		no	no	no

Author, year	Freixa (2016)/ Tzikas (2016) [45, 47]	Saw (2017b) [43]	Jalal (2017) [54]	Korsholm (2017) [58]	Koskinas (2016) [44]
Additional antithrombotic therapy	Because the estimated hemorrhagic risk varied among patients, antithrombotic treatment after LAAO was left to the physician or center preference based on the individualized risk estimation.				
OAC			none	none	OAC was discontinued immediately following successful LAAC
Clopidogrel			80-325 mg/d ASA or 75 mg/d clopidogrel after implantation for at least 12 mo, followed by long-term ASA therapy in case of high cardiovascular risk	none	75 mg for 1-6 mo after LAAC
Acetylsalicylic acid				ASA 75 mg daily for six months or indefinitely if other indications were present	100 mg aspirin for at least 5 mo after LAAC
Follow-up	median 13 (IQR 6-25) months	Ø 428.9 ± 324.8 days	Ø 13 ± 3 months	median 2.3 (IQR: 1.6-3.2) yrs	7 days
Loss to follow-up, n (%)	46 (4.4)	5 (1.5)	3 (3.9)	NR	NR
Outcomes: Safety	<i>N = 1047</i>	<i>N = 339</i>	<i>N = 76</i>	<i>N = 107</i>	<i>N = 500</i>
MAE, n (%)				NR	
in-hospital or within 7 days	52 (5.0)	8 (2.4)	3 (3.9)		29 (5.8) ⁶⁴
overall follow-up periode	NR	NR	NR		n/a
TIA, n (%)				NR	NR
in-hospital or within 7 days	4 (0.4)	0	0		
overall follow-up periode	13 (1.3)	4 (1.2)	1 (1.3)		
Stroke, n (%)					
in-hospital or within 7 days	9 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (0.9)	5 (1.0)
overall follow-up periode	18 (1.8)	4 (1.2)	2 (2.6)	5 (4.7)	n/a
Cerebral haemorrhage, n (%)	0	NR	NR	NR	NR
Myocardial infarction, n (%)				NR	NR
in-hospital or within 7 days	1 (0.1)	0	0		
overall follow-up periode	NR	NR	NR		
Pericardial effusion/tamponade, n (%)	13 (1.2)	17 (5.0)	1 (1.3)	0	33 (6.6)
Cardiovascular surgery, n (%)	1 (0.1)	NR	0	NR	5 (1.0)
Air embolism, n (%)	5 (0.5)	1 (0.3)	NR	NR	3 (0.6)

⁶⁴ device- or procedure-related

Author, year	Freixa (2016)/ Tzikas (2016) [45, 47]	Saw (2017b) [43]	Jalal (2017) [54]	Korsholm (2017) [58]	Koskinas (2016) [44]
Minor bleed (hematoma), n (%)	NR			NR	
in-hospital or within 7 days		10 (2.9)	3 (3.9)		57 (11.4) ⁶⁵
overall follow-up periode		15 (4.4)	NR		n/a
Major bleed, n (%)					
in-hospital or within 7 days	13 (1.2)	3 (0.9)	2 (2.6)	3 (2.8)	1 (0.2) ⁸
overall follow-up periode	NR	7 (2.1)	NR	10 (9.3)	n/a
Systemic embolization, n (%)				NR	
in-hospital or within 7 days	0	1 (0.3)	0		3 (0.6)
overall follow-up periode	NR	NR	NR		n/a
Device embolization, n (%)	8 (0.8)	1 (0.3)	1 (1.3)	1 (0.9)	10 (2.0)
Device-associated thrombus, n (%)					NR
in-hospital or within 7 days	3 (0.3)	NR	NR	0	
overall follow-up periode	28/632 (4.4) ⁶⁶	11 (3.2)	5 (6.8)	2 (1.9)	
All-cause mortality, n (%)					
in-hospital or within 7 days	8 (0.8)	0	0	0	2 (0.4)
overall follow-up periode	63 (6.0)	9 (2.7)	2 (2.6)	20 (18.7)	n/a
Cardiovascular mortality, n (%)				NR	NR
in-hospital or within 7 days	NR	0	0		
overall follow-up periode	17 (1.6)	2 (0.6)	2 (2.6)		
Other, n (%)	-	-	-	-	-

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

⁶⁵ related to LAAC

⁶⁶ based on patients with complete closure (N = 632)

Tabelle A-7: Percutaneous left atrial appendage closure: Results from observational studies (part V – NEW results in current 3. Update)

Author, year	Landmesser (2017) [55]	Lopez Minguez (2015) [48]	Bartus (2016) [50]	Lakkireddy (2016) [53]	Sievert (2015) [59]
Study-ID	NR	NR	NCT01983605	NR	NR
Country	Europe, Australia, Israel, Chile and Hong Kong: 61 centers	Spain, Portugal: 12 centers	Poland: 1 center	USA: 18 centers	USA, Germany, Poland: 5 centers
Sponsor	St. Jude Medical/Abbott	NR	SentreHEART, Inc	NR	NR
Product	Amplatzer Amulet	Amplatzer Cardiac Plug	Lariat* suture delivery device	Lariat suture delivery device	Lariat suture delivery device
Intervention	left atrial appendage closure	left atrial appendage closure	left atrial appendage closure	left atrial appendage closure	left atrial appendage closure
Comparator	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Study design	prospective observational registry	prospective observational registry	prospective observational study	prospective observational registry	prospective observational study
Number of pts	1088	167	58	712	143
Implanted, n (%)	1077 (99%)	158 (94.6)	58 (100)	682 (95.8)	139 (97)
Inclusion criteria	patients with paroxysmal, persistent or long-standing persistent non-valvular AF	patients with non-valvular AF; one or more of the following conditions: * serious haemorrhage during acenocoumarol therapy, * prior disease or clinical event that contraindicated OACs or repeated failure to adequately control INR, * haematologist indication to suspend acenocoumarol	patients age \geq 18 years with nonvalvular AF and CHA ₂ DS ₂ -VASc $>$ 2; poor candidate or ineligible for warfarin therapy and/or a warfarin failure; a life expectancy of at least 1 year	NR	patients age \geq 18 years with non-valvular AF and at least 1 risk factor of embolic stroke; long-term ineligibility for OAC therapy: life expectancy of at least 1 year
Age of patients (yrs)	\bar{O} 75.2 \pm 8.5	\bar{O} 74.68 \pm 8.58	\bar{O} 66 \pm 8.5	\bar{O} 70.9 \pm 10.4	\bar{O} 67.4 \pm 10.8
CHADS ₂ -Score	NR	median 3 (2-4)	NR	\bar{O} 2.7 \pm 1.3	\bar{O} 2.4 \pm 1.2
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	\bar{O} 4.2 \pm 1.6	median 4 (3-6)	\bar{O} 2.8 \pm 1.7	\bar{O} 3.9 \pm 1.8	\bar{O} 3.6 \pm 1.8
HAS-BLED Score	\bar{O} 3.3 \pm 1.1	median 3 (3-4)	NR	\bar{O} 3.4 \pm 1.2	\bar{O} 2.8 \pm 1.2
Eligible for OAC	partial (82.8% had contraindications to OAC)	no	no	NR	no
Additional antithrombotic therapy	NR				
OAC		none	patients who could tolerate warfarin were recommended to continue warfarin or NOAC after procedure	patients were recommended to continue OAC after procedure for at least 6 weeks, except those with prohibitive bleeding or high fall risk	none

Author, year	Landmesser (2017) [55]	Lopez Minguez (2015) [48]	Bartus (2016) [50]	Lakkireddy (2016) [53]	Sievert (2015) [59]
Clopidogrel		600 mg loading dose following implantation, maintenance for 3-6 mo	none	short- or long-term single antiplatelet therapy or dual antiplatelet therapy for 6 mo and switch to single antiplatelet therapy afterwards	patients were treated post-procedure with ASA only, clopidogrel only, the combination of ASA and clopidogrel, or no antithrombotic therapy
Acetylsalicylic acid		300 mg aspirin on the first day, 100 mg thereafter for 6-12 mo	for patients not on warfarin ASA therapy was recommended		
Follow-up	Ø 2.4 ± 0.8 months	Ø 22 ± 8.3 months	12 months	3 months	Ø 2.9 ± 1.1 yrs
Loss to follow-up, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Outcomes: Safety	<i>N = 1088</i>	<i>N = 158</i>	<i>N = 58</i>	<i>N = 695</i>	<i>N = 139</i>
MAE, n (%)		NR		NR	NR
in-hospital or within 7 days	35 (3.2)		0		
overall follow-up periode	NR		0		
TIA, n (%)	NR				NR
in-hospital or within 7 days		2 (1.2)	0	0	
overall follow-up periode		7 (4.4) ⁶⁷	0	NR	
Stroke, n (%)		NR			
in-hospital or within 7 days	2 (0.2)		0	0	0
overall follow-up periode	NR		0	NR	4 (2.8)
Cerebral haemorrhage, n (%)	NR	1 (0.6)	0	NR	NR
Myocardial infarction, n (%)		NR		NR	NR
in-hospital or within 7 days	1 (0.1)		0		
overall follow-up periode	NR		0		
Pericardial effusion/ tamponade, n (%)	13 (1.2) ⁶⁸	2 (1.2)	1 (1.7)	24 (3.5)	4 (2.8)
Cardiovascular surgery, n (%)	3 (0.3)	NR	0	10 (1.4)	5 (3.6)
Air embolism, n (%)	NR	NR	0	NR	NR
Minor bleed (hematoma), n (%)	NR		NR	NR	NR
in-hospital or within 7 days		NR			
overall follow-up periode		7 (4.4)			

⁶⁷ TIA/stroke

⁶⁸ tamponade, pericardial effusion or perforation

Author, year	Landmesser (2017) [55]	Lopez Miguez (2015) [48]	Bartus (2016) [50]	Lakkireddy (2016) [53]	Sievert (2015) [59]
Major bleed, n (%)				NR	NR
in-hospital or within 7 days	26 (2.4)	NR	0		
overall follow-up periode	NR	9 (5.7)	NR		
Systemic embolization, n (%)		NR		NR	NR
in-hospital or within 7 days	7 (0.6) ⁶⁹		0		
overall follow-up periode	15 (1.4) ⁷⁰		NR		
Device embolization, n (%)	2 (0.2)	NR	0	NR	NR
Device-associated thrombus, n (%)					
in-hospital or within 7 days	2 (0.3)	NR	0	NR	0
overall follow-up periode	8 (1.2)	13 (8.2)	NR	12/480 (2.5)	2 (1.4)
All-cause mortality, n (%)					
in-hospital or within 7 days	2 (0.2)	NR	0	1 (0.1) ⁷¹	1 (0.7)
overall follow-up periode	23 (2.1)	17 (10.8)	0	NR	6 (4.3)
Cardiovascular mortality, n (%)		NR		NR	
in-hospital or within 7 days	NR		0		0
overall follow-up periode	13		0		2 (1.4)
Other, n (%)	Composite endpoint for safety: 15 (1.4) ⁷² MAE during procedure or in hospital: 23 (2.1) ⁷³	Other clinical events: 30 (19)	-	-	periprocedural AEs: 16 (11.5)

Abbreviations: ACP = Amplatzer Cardiac Plug; AE = adverse events; AF = atrial fibrillation; CHADS₂ = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack; CHA₂DS₂VASC = congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/TIA, vascular disease, age, sex; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal and liver function, stroke, bleeding, labile INR, elderly, drugs or alcohol; INR = International Normalized Ratio; LAA = left atrial appendage; MAE = major adverse event; mg/d = milligram per day; n = absolute number of events; n/a = not applicable; NR = not reported; OAC = oral anticoagulation; pts = patients; TIA = transient ischaemic attack; yr = year(s); $\bar{X} \pm SD$ = mean \pm standard deviation

⁶⁹ composite of ischaemic stroke, systemic embolism and cardiovascular death

⁷⁰ composite of ischaemic stroke, systemic embolism and cardiovascular death

⁷¹ during the first 30 days of the procedure

⁷² composite of ischaemic stroke, systemic embolism and cardiovascular death

⁷³ haemoperitoneum (n=1), vascular bleeding event (n=4), haematoma (n=3), epistaxis (n=1), chronic subdural haematoma (n=1), anaemia (n=2), cardiac arrest involving bleeding (n=1), AV fistula (n=2), pseudoaneurysm (n=1), haematoma (n=4), vascular access bleeding (n=3)

Tabelle A-8: Surgical left atrial appendage closure with AtriClip: Results from observational studies (NEW results in current 3. Update)

Author, year	Kurfirst (2017) [57]	Ailawadi (2011) [60]
Study-ID	NR	NCT01972282
Country	Czech Republic: 1 centre	USA: 7 centres
Sponsor	NR	AtriCure, Inc.
Product	AtriClip/AtriClip Pro (second generation)	AtriClip Exclusion Device
Intervention	left atrial appendage closure	left atrial appendage closure in combination with elective cardiac surgery
Comparator	n/a	n/a
Study design	prospective, observational study	prospective, non-randomised single group study
Number of pts	101	71
Implanted, n (%)	99 (98)	70 (98.6)
Inclusion criteria	patients with the absence of a pre-existing LAA thrombus	patients age \geq 18 years with one or more of the following conditions: <ul style="list-style-type: none"> * CHADS₂ score > 2 * age > 75 years * hypertension and age > 65 years * previous stroke * history of AF
Age of patients (yrs)	\bar{O} 65.7 \pm 6.6	\bar{O} 73.3 \pm 8.2
CHADS ₂ -Score	NR	NR
CHA ₂ DS ₂ VASc-Score	\bar{O} 2.5 \pm 1.3	NR
HAS-BLED Score	NR	NR
Eligible for OAC	NR	NR
Additional antithrombotic therapy	Postoperative anticoagulation strategy followed the hospital protocol.	NR
OAC	Patients with LAA occlusion and MAZE procedure: warfarin post procedure (target INR: 2-3); discontinuation after 3 months, if the patient is in sinus rhythm. Patients with LAA occlusion alone: no OAC post procedure	
Clopidogrel	Patients with LAA occlusion and MAZE procedure: change to antiaggregation therapy after discontinuation of OAC	
Acetylsalicylic acid	Patients with LAA occlusion alone: antiaggregation therapy for 1 month	
Follow-up	\bar{O} 18.5 \pm 11.3 months	12 months
Loss to follow-up, n (%)	7 (7.1)	6 (8.6)
Outcomes: Safety	<i>N</i> = 101	<i>N</i> = 64
MAE, n (%)	NR	NR
in-hospital or within 7 days		
overall follow-up periode		

Author, year	Kurfirst (2017) [57]	Ailawadi (2011) [60]
TIA, n (%)		
in-hospital or within 7 days	0	NR
overall follow-up periode	4 (4.3)	1 (0.2)
Stroke, n (%)		
in-hospital or within 7 days	1 (1)	NR
overall follow-up periode	1 (1)	1 (0.2)
Cerebral haemorrhage, n (%)	NR	NR
Myocardial infarction, n (%)	NR	NR
in-hospital or within 7 days		
overall follow-up periode		
Pericardial effusion/tamponade, n (%)	NR	NR
Cardiac perforation, n (%)	NR	NR
Cardiovascular surgery, n (%)	NR	NR
Air embolism, n (%)	NR	1 (0.2)
Minor bleed (hematoma), n (%)	NR	NR
in-hospital or within 7 days		
overall follow-up periode		
Major bleed, n (%)	NR	NR
in-hospital or within 7 days		
overall follow-up periode		
Systemic embolization, n (%)	NR	NR
in-hospital or within 7 days		
overall follow-up periode		
Device embolization, n (%)	NR	NR
Device-associated thrombus, n (%)	NR	NR
in-hospital or within 7 days		
overall follow-up periode		
All-cause mortality, n (%)		NR
in-hospital or within 7 days	8 (7.9)	
overall follow-up periode	1 (0.9)	

Author, year	Kurfirst (2017) [57]	Ailawadi (2011) [60]
Cardiovascular mortality, n (%)	NR	NR
in-hospital or within 7 days		
overall follow-up periode		
Other, n (%)	-	-

Abbreviations: AF = atrial fibrillation; CHADS₂ = cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack; CHA₂DS₂VASC = congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/TIA, vascular disease, age, sex; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal and liver function, stroke, bleeding, labile INR, elderly, drugs or alcohol; LAA = left atrial appendage; MAE = major adverse event; n = absolute number of events; n/a = not applicable; NR = not reported; OAC = oral anticoagulation; pts = patients; TIA = transient ischaemic attack; yr = year(s); $\bar{X} \pm SD$ = mean \pm standard deviation

Risk of bias tables and GRADE evidence profile

Internal validity of the included studies was judged by two independent researchers. In case of disagreement a third researcher was involved to solve the differences. A more detailed description of the criteria used to assess the internal validity of the individual study designs can be found in the Internal Manual of the LBI-HTA [68], the Guidelines of EUnetHTA [65, 66] and the Cochrane handbook for systematic reviews [62].

Tabelle A-9: Risk of bias – study level (randomised studies), see [62]

Trial	Adequate generation of randomisation sequence	Adequate allocation concealment	Blinding		Selective outcome reporting unlikely	No other aspects which increase the risk of bias	Risk of bias – study level
			Patient	Treating Physician			
PROTECT AF [23, 30, 31, 35, 36, 41]	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear ⁷⁴	Low
PREVAIL [23, 30, 31, 35, 36, 41]	Yes	Yes	No	No	Unclear ⁷⁵	Unclear ⁷⁶	Low

⁷⁴ Lost to FU indefinite

⁷⁵ Safety endpoint reported only for device group

⁷⁶ Limited power with the planned sample size

Tabelle A-10: Risk of bias – study level (case series) part I, IHE checklist [63, 64]

Study reference/ID	Boersma (2016a)/(2016b)/(2017) [46, 56, 61]	Saw (2017a) [42]	Kim (2016) [51]	Seeger (2016) [49]	Pillariseti (2015) [52]	Freixa (2016)/Tzikas (2016)/Saw (2017b) [43, 45, 47]	Jalal (2017) [54]	Korsholm (2017) [58]
Study objective								
1. Was the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated?	Yes	Yes	Partial	Yes	Partial	Yes	Partial	Partial
Study design								
2. Was the study conducted prospectively?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3. Were the cases collected in more than one centre?	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No
4. Were patients recruited consecutively?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Study population								
5. Were the characteristics of the participants included in the study described?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Were the eligibility criteria (inclusion and exclusion criteria) for entry into the study clearly stated?	Yes	Yes	Partial	Partial	No	No	Partial	Partial
7. Did participants enter the study at similar point in the disease?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Intervention and co-intervention								
8. Was the intervention clearly described?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Partial
9. Were additional interventions (co-interventions) clearly described?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Outcome measure								
10. Were relevant outcome measures established a priori?	Yes	Yes	Yes	Yes	Partial	Yes	Yes	Yes
11. Were outcome assessors blinded to the intervention that patients received?	n/a	n/a	n/a	n/a	Unclear	n/a	n/a	n/a
12. Were the relevant outcomes measured using appropriate objective/subjective methods?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
13. Were the relevant outcomes measured before and after intervention?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Statistical Analysis								
14. Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Study reference/ID	Boersma (2016a)/(2016b)/(2017) [46, 56, 61]	Saw (2017a) [42]	Kim (2016) [51]	Seeger (2016) [49]	Pillariseti (2015) [52]	Freixa (2016)/Tzikas (2016)/Saw (2017b) [43, 45, 47]	Jalal (2017) [54]	Korsholm (2017) [58]
Results and Conclusions								
15. Was follow-up long enough for important events and outcomes to occur?	No	No	No	No	Yes	No	No	No
16. Was the loss to follow-up reported?	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
17. Did the study provided estimates of random variability in the data analysis of relevant outcomes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
18. Were adverse events reported?	Yes	Yes	Yes	Partial	Partial	Yes	Yes	Partial
19. Were the conclusions of the study supported by results?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Competing interest and source of support								
20. Were both competing interest and source of support for the study reported?	Yes	Yes	Yes	No	Partial	Yes	Yes	Yes
Overall Risk of bias	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Moderate</i>	<i>Moderate</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Moderate</i>

Tabelle A-11: Risk of bias – study level (case series) part II, IHE checklist [63, 64]

Study reference/ID	Koskinas (2016) [44]	Landmesser (2017) [55]	Lopez Minguez (2015) [48]	Kurfirfirst (2017) [57]	Ailawadi (2011) [60]	Bartus (2016) [50]	Lakkireddy (2016) [53]	Sievert (2015) [59]
Study objective								
1. Was the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated?	Partial	Yes	Yes	Partial	Yes	Partial	Partial	Yes
Study design								
2. Was the study conducted prospectively?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
3. Were the cases collected in more than one centre?	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes
4. Were patients recruited consecutively?	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Study population								
5. Were the characteristics of the participants included in the study described?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Were the eligibility criteria (inclusion and exclusion criteria) for entry into the study clearly stated?	Partial	Yes	Partial	No	Yes	Yes	No	Yes

Study reference/ID	Koskinas (2016) [44]	Landmesser (2017) [55]	Lopez Miguez (2015) [48]	Kurfirst (2017) [57]	Ailawadi (2011) [60]	Bartus (2016) [50]	Lakkireddy (2016) [53]	Sievert (2015) [59]
7. Did participants enter the study at similar point in the disease?	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	Unclear	Yes
Intervention and co-intervention								
8. Was the intervention clearly described?	Yes	Yes	Yes	Partial	Yes	Yes	Yes	Yes
9. Were additional interventions (co-interventions) clearly described?	Yes	Yes	Yes	Partial	No	Yes	Yes	Yes
Outcome measure								
10. Were relevant outcome measures established a priori?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes
11. Were outcome assessors blinded to the intervention that patients received?.	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
12. Were the relevant outcomes measured using appropriate objective/subjective methods?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes
13. Were the relevant outcomes measured before and after intervention?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Statistical Analysis								
14. Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Unclear
Results and Conclusions								
15. Was follow-up long enough for important events and outcomes to occur?	Yes	Yes	No	No	No	No	No	Yes
16. Was the loss to follow-up reported?	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	No
17. Did the study provided estimates of random variability in the data analysis of relevant outcomes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
18. Were adverse events reported?	Yes	Yes	Partial	Partial	Partial	Partial	Partial	Partial
19. Were the conclusions of the study supported by results?	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Competing interest and source of support								
20. Were both competing interest and source of support for the study reported?	Partial	Yes	Partial	No	Yes	Partial	Partial	Partial
Overall Risk of bias	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Moderate</i>	<i>High</i>	<i>Moderate</i>	<i>High</i>	<i>Moderate</i>	<i>Low</i>

Applicability table

Tabelle A-12: Summary table characterising the applicability of a body of studies

Domain	Description of applicability of evidence
Population	The majority of study participants had nonvalvular atrial fibrillation and were at high stroke risk (CHADS ₂ ≥ 2). Within the RCTs the participants had no contraindications to OAC therapy. It is unclear if the selection of patients for in Austria results in comparable frequencies of the respective indication groups.
Intervention	In the studies, the intervention was the percutaneous left atrial appendage closure with one of three marketed products (WATCHMAN® Left Atrial Appendage Closure Technology, AMPLATZER™ Cardiac Plug; LARIAT Suture Delivery Device) or the surgical left atrial appendage closure with the AtriClip® LAA Exclusion System, which corresponds to the products likely to be used in Austria.
Comparators	Oral anticoagulation with warfarin in 2 RCTs, which was the international gold-standard for oral anticoagulation at time when the trials were initiated. This corresponds also to one standard therapy for OAC in Austria; no comparison to the current gold-standard for oral anticoagulation, i.e. the therapy with NOACs; no comparator in 25 observational studies
Outcomes	The main outcomes reported in the RCTs were a composite endpoint for efficacy (including occurrence of ischaemic/haemorrhagic stroke, cardiovascular/unexplained death, systemic embolism) and complication rates for safety. For safety, the reported outcomes are clinically relevant.
Setting	In all studies, the intervention was performed in a clinical setting, corresponding to the utilisation setting in Austria. Four studies were led in Europe, one in Australia, Canada and the US and two were global studies with study centres in North America, Europe, Africa, Asia and Australia. No applicability issues are expected from the geographical setting.

List of ongoing randomised controlled trials

Tabelle A-13: List of ongoing randomised controlled trials of left atrial appendage closure

Identifier/ Trial name	Patient population	Intervention	Comparison	Primary Outcome	Primary completion date	Sponsor
NCT02039167	Patients with AF and severe chronic kidney disease (N = 300)	Left atrial appendage occlusion (WATCHMAN device)	OAC with a vitamin K antagonist	Frequency of occurrence of moderate and major bleedings (time frame 24 months)	06/2017	University of Magdeburg
NCT02492230	Patients with AF who underwent percutaneous coronary intervention (N = 50)	Left atrial appendage closure (WATCHMAN device)	Standard antiplatelet therapy (warfarin)	Number of patients with bleeding according to TIMI and GUSTO scales (time frame 12 months)	03/2016	Meshalkin Research Institute of Pathology of Circulation
NCT02928497	Patients with non-valvular AF, unsuitable for oral anticoagulation (N = 888)	Left atrial appendage closure (WATCHMAN device)	Single antiplatelet therapy	<ul style="list-style-type: none"> * Combined rate of death, ischemic stroke, systemic embolism and complications requiring major cardiovascular or endovascular intervention (time frame 7 days) * Time to first event of ischemic stroke or systemic embolism (time frame 5 years) 	12/2023	Boston Scientific Corporation
NCT02549963 (ChiCTR-PPR-15007044)	Patients with non-valvular AF and CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 (N = 200)	Left atrial appendage occlusion (WATCHMAN device)	Rivaroxaban therapy	Combined endpoint: All Stroke or systemic embolism or cardiovascular death (time frame 2 years)	10/2017	Science Technology Planning Project of Guangzhou; Boston Scientific Corporation
NCT02426944	Patients with AF and an indication for anticoagulation (N = 400)	Left atrial appendage occlusion (Amplatzer Amulet or WATCHMAN device)	Novel anticoagulation agents (NOACs)	Combined endpoint: stroke or systemic cardioembolic event or clinically significant bleeding or cardiovascular death or procedure or device-related complications (time frame 12 months)	05/2018	Charles University, Czech Republic
NCT01628068	Patients with AF and history of gastrointestinal bleeding and high embolic risk (N = 120)	Left atrial appendage occlusion (Amplatzer device)	Oral anticoagulants	Combined overall mortality, major bleeding, stroke or procedure-related complications (time frame 1 year)	07/2013	Hospital Clinic of Barcelona
NCT02606552	Patients with AF undergoing drug-eluting stent implantation due to complex CAD (N = 670)	Percutaneous left atrial appendage closure (Amplatzer Cardiac Plug)	CG 1: dabigatran + aspirin CG 2: Dabigatran + clopidogrel	Major adverse cardiac and cerebrovascular events (time frame 5 years) GUSTO bleeding (time frame 5 years)	11/2020	Yonsei University

Identifier/ Trial name	Patient population	Intervention	Comparison	Primary Outcome	Primary completion date	Sponsor
NCT02830152	Patients with non-valvular AF and intracerebral hemorrhage (N = 750)	Left atrial appendage occlusion (Amplatzer Amulet device)	Medical therapy (anti-coagulation with OAC or NOAC, antiplatelet therapy (including monotherapy and dual antiplatelet therapy) or no pharmacological antithrombotic therapy)	Composite endpoint of stroke (ischemic or hemorrhagic), systemic embolism, life-threatening or major bleeding and all-cause mortality (time frame 5 years)	05/2022	Karolinska University Hospital
NCT02879448	Patients with non-valvular AF at high risk of stroke or systemic embolism and an appropriate rationale to seek a non-pharmacologic alternative to chronic oral anticoagulation (N = 1600)	Left atrial appendage occlusion (Amplatzer Amulet LAA occlusion device)	Left atrial appendage occlusion with WATCHMAN device	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Procedure-related complications, all-cause death, major bleeding (time frame 12 months) ✦ Ischemic stroke, systemic embolism (time frame 18 months) ✦ Device closure (time frame 45 days) 	12/2020	St. Jude Medical
NCT03302494	Patients with non-valvular AF and an appropriate rationale to seek a non-pharmacologic alternative to chronic oral anticoagulation (N = 1250)	Left atrial appendage occlusion (WaveCrest device)	Left atrial appendage occlusion with WATCHMAN device	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Procedure or device related complications (time frame 45 days) ✦ All death (time frame 24 months) ✦ Major bleeding (time frame 24 months) ✦ Ischemic stroke, systemic embolism (time frame 24 months) 	12/2020	Coherex Medical; Biosense Webster, Inc.
NCT03243175	Patients with non-valvular AF and indication for long-term anticoagulation (N = 300)	IG 1: left atrial appendage closure (devices will be chosen by local teams) IG 2: apixaban 5mg twice daily	No intervention	Composite of all fatal or non-fatal major cardiovascular/cerebrovascular ischaemic or haemorrhagic intracranial/extracranial events (time frame 24 months)	12/2022	University Hospital, Lille
NCT03088098	Patients in AF undergoing TAVI (N = 80)	Left atrial appendage occlusion	Standard medical therapy	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Embolic events (time frame 12 months) ✦ Major bleeding (time frame 12 months) ✦ Cardiovascular mortality (time frame 12 months) 	05/2018	University of Zurich; St. Jude Medical
NCT02701062	Patients without a documented history of AF but with a CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 and HASBLED ≥ 2 and will undergo a valve or CABG (N = 2000)	Left atrial appendage exclusion (AtriClip)	Standard of care oral anticoagulation therapy	Number of subjects with perioperative complications associated with AtriClip placement	11/2019	AtriCure, Inc.

Literature search strategies

Search strategy for Cochrane

Search Name: LAA Occlusion_MEL-Update 2017	
Search Date: 19/12/2017 19:14:41.155	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Atrial Flutter] explode all trees
#3	non-valvular atrial fibrillation (Word variations have been searched)
#4	MeSH descriptor: [Atrial Appendage] explode all trees
#5	Left Atrial Appendage (Word variations have been searched)
#6	atri* near (fibrillation* or flutter* or appendage*) (Word variations have been searched)
#7	MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees
#8	(abnormal or irregular) near (heartbeat* or heart beat* or heart rhythm* or heartrhythm* or heart rate* or heartrate*) (Word variations have been searched)
#9	(cardiac or heart) near arrhythmia* (Word variations have been searched)
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
#11	percutaneous near left atrial appendage (Word variations have been searched)
#12	percutaneous near atrial appendage (Word variations have been searched)
#13	left atrial appendage near (obliteration* or occlusion* or exclusion* or closure*) (Word variations have been searched)
#14	transcatheter near atrial appendage (Word variations have been searched)
#15	LAA
#16	AMPLATZER (Word variations have been searched)
#17	Cardiac Plug (Word variations have been searched)
#18	WATCHMAN (Word variations have been searched)
#19	„AGA Medical“ (Word variations have been searched)
#20	Atritech (Word variations have been searched)
#21	Coherex (Word variations have been searched)
#22	WaveCrest (Word variations have been searched)
#23	LARIAT (Word variations have been searched)
#24	SentreHEART (Word variations have been searched)
#25	AtriClip (Word variations have been searched)
#26	AtriCure (Word variations have been searched)
#27	#11 or #12 or #13 or #15 or #16 or #17 or #18
#28	#10 and #27 Publication Year from 2014 to 2017
Total: 147 Hits (CENTRAL: 127)	

Search strategy for CRD

1	MeSH DESCRIPTOR Atrial Fibrillation EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Atrial Flutter EXPLODE ALL TREES
3	MeSH DESCRIPTOR Atrial Appendage EXPLODE ALL TREES
4	(non-valvular atrial fibrillation*)
5	(Left Atrial Appendage)
6	(atri* NEAR (fibrillation* OR flutter* OR appendage*))
7	MeSH DESCRIPTOR Arrhythmias, Cardiac EXPLODE ALL TREES
8	((abnormal OR irregular) NEAR (heartbeat* OR heart beat* OR heart rhythm* OR heartrhythm* OR heart rate* OR heartrate*))
9	((cardiac OR heart) NEAR arrhythmia*)
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(percutaneous NEAR left atrial appendage)
12	(percutaneous NEAR atrial appendage)
13	(left atrial appendage NEAR (obliteration* OR occlusion* OR exclusion* OR closure*))
14	(transcatheter* NEAR Atrial Appendage)
15	(LAA)
16	(Amplatz)
17	(Cardiac Plug)
18	(AGA Medical)
19	(Watchman)
20	(Atritech)
21	(Coherex)
22	(WaveCrest)
23	(LARIAT)
24	(SentreHEART)
25	(AtriClip)
26	(AtriCure)
27	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
28	#10 AND #27
29	(#28) WHERE LPD FROM 01/12/2014 TO 21/12/2017
9 Hits	

21.12.2017

Search strategy for Embase

No	Query Results	Results	Date
#1.	'atrial fibrillation'/exp	122,606	19 Dec 2017
#2.	'heart atrium flutter'/exp	11,905	19 Dec 2017
#3.	'non-valvular atrial fibrillation':ti,ab	2,550	19 Dec 2017
#4.	'heart atrium appendage'/exp	6,048	19 Dec 2017
#5.	'left atrial appendage':ti,ab	5,687	19 Dec 2017
#6.	(atri* NEAR/5 (fibrillation* OR flutter* OR appendage*)):ti,ab	102,921	19 Dec 2017
#7.	'heart arrhythmia'/exp	461,078	19 Dec 2017
#8.	((cardiac OR heart) NEAR/5 arrhythmia*):ti,ab	34,851	19 Dec 2017
#9.	((abnormal OR irregular) NEAR/5 (heartbeat* OR 'heart beat*' OR 'heart rhythm*' OR heartrhythm* OR 'heart rate*' OR heartrate*)):ti,ab	2,050	19 Dec 2017
#10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	477,407	19 Dec 2017
#11.	(percutaneous NEAR/5 ('left atrial appendage' OR 'atrial appendage')):ti,ab	630	19 Dec 2017
#12.	('left atrial appendage' NEAR/5 (obliteration* OR occlusion* OR exclusion* OR closure*)):ti,ab	1,873	19 Dec 2017
#13.	(transcatheter* NEAR/5 'atrial appendage'):ti,ab	178	19 Dec 2017
#14.	'left atrial appendage occlusion'/exp	115	19 Dec 2017
#15.	'left atrial appendage closure'/exp	90	19 Dec 2017
#16.	'left atrial appendage closure device'/exp	824	19 Dec 2017
#17.	laa:ti,ab	4,378	19 Dec 2017
#18.	amplatzer:dn,df	2,914	19 Dec 2017
#19.	'aga medical':dn,df	7	19 Dec 2017
#20.	'cardiac plug':dn	145	19 Dec 2017
#21.	watchman:dn	436	19 Dec 2017
#22.	atritech:df,dn	109	19 Dec 2017
#23.	coherex:dn,df	69	19 Dec 2017
#24.	wavecrest:dn	47	19 Dec 2017
#25.	lariat:dn	126	19 Dec 2017
#26.	#26. sentreheart:df,dn	105	19 Dec 2017
#27.	#27. atriclip:dn	57	19 Dec 2017
#28.	#28. atricure:df,dn	143	19 Dec 2017
#29.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	8,259	19 Dec 2017
#30.	#30. #10 AND #29	4,697	19 Dec 2017
#31.	#31. #30 AND [1-12-2014]/sd	2,055	19 Dec 2017
#32.	#31 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	113	19 Dec 2017
#33.	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2,164,991	19 Dec 2017
#34.	#31 AND #33	312	19 Dec 2017
#35.	#32 OR #34	374	19 Dec 2017
#36.	#31 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	72	19 Dec 2017
#37.	#31	2,055	19 Dec 2017
#38.	#37 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de)	107	19 Dec 2017
#39.	#36 OR #38	107	19 Dec 2017

Search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to December Week 1 2017>, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <December 18, 2017>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 18, 2017>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <December 18, 2017>	
Search Strategy:	
1	exp Atrial Fibrillation/(51487)
2	exp Atrial Flutter/(6110)
3	non-valvular atrial fibrillation.mp. (1385)
4	exp Atrial Appendage/(2760)
5	Left Atrial Appendage.mp. (3919)
6	(atri* adj5 (fibrillation* or flutter* or appendage*)).mp. (81766)
7	exp Arrhythmias, Cardiac/(212009)
8	((abnormal or irregular) adj5 (heartbeat* or heart beat* or heart rhythm* or heartrhythm* or heart rate* or heartrate*)).mp. (1577)
9	((cardiac or heart) adj5 arrhythmia*).mp. (81378)
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (247443)
11	(percutaneous adj5 left atrial appendage).mp. (424)
12	(percutaneous adj5 atrial appendage).mp. (410)
13	(left atrial appendage adj5 (obliteration* or occlusion* or exclusion* or closure*)).mp. (1261)
14	(transcatheter* adj5 Atrial Appendage).mp. (112)
15	LAA.ti.ab. (2379)
16	AMPLATZER.mp. (2754)
17	Cardiac Plug.mp. (175)
18	AGA Medical.mp. (153)
19	WATCHMAN.mp. (324)
20	Atritech.mp. (16)
21	Coherex.mp. (15)
22	WaveCrest.mp. (11)
23	LARIAT.mp. (706)
24	SentreHEART.mp. (13)
25	AtriClip.mp. (21)
26	AtriCure.mp. (26)
27	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (6420)
28	10 and 27 (2479)
29	(„2375113” or „24650403” or „24243787” or „23662846” or „24345632” or „23973952” or „23657550” or „24365193” or „23273340” or „24076495” or „24319042” or „24789763” or „25112657” or „23199453” or „24775381” or „23535197” or „25051131” or „25104525” or „23179926” or „24371102” or „24553264” or „24643411” or „24054920” or „24145892” or „23665098” or „24998121” or „25399274” or „24579432” or „20562072” or „19628179” or „15992628” or „19726815” or „23500276” or „23325525” or „23583249” or „17397680”).ui. (41)
30	28 not 29 (2438)
31	limit 30 to ed=20141128-20171219 (913)
32	remove duplicates from 31 (711)
33	limit 32 to clinical trial, all (91)
34	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi#ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (exp animals/not humans.sh.) (3936630)
35	32 and 34 (169)
36	33 or 35 (223)
37	32 (711)
38	limit 37 to (meta analysis or systematic reviews) (42)

39	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)) .ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or („cochrane database of systematic reviews“ or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (381619)
40	37 and 39 (30)
41	38 or 40 (48)

19.12.2017



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment