

HALO-ryhmä

**MARKKU ESKOLA**LT, dosentti, osastonylilääkäri  
TAYS Sydänsairaala**JUHA SINISALO**kardiologian professori (ma),  
osastonylilääkäri  
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus**EEVA MÄKINEN**LL, tutkijalääkäri  
THL, FinOHTA**JAANA ISOJÄRVI**YTM, informaatikko  
THL, FinOHTA**MAIJA SAIJONKARI**FM, tutkija  
THL, FinOHTA**TAPANI KERÄNEN**LKT, dosentti, ylilääkäri  
THL, FinOHTA

## Eteiskorvakkeen sulkun katetriteitse ja kirurgisesti eteisvärinän hoidossa

- Suurin osa eteisvärinän aiheuttamista aivoinfarkteista johtuu vasemman eteiskorvakkeen sisään syntyneistä verihyytymistä.
- Tässä HALO-katsauksessa arvioitiin sydämen eteiskorvakkeen katetrisulun sekä sydänleikkauksen yhteydessä tehtävän kirurgisen sulun ja poiston tehoa ja turvallisuutta eteisvärinäpotilailla.
- Tutkimusnäyttö eteiskorvakkeen katetrisulun tehosta ja turvallisuudesta perustuu kahteen suureen satunnaistettuun vertailevaan tutkimukseen ja vaihtelevan kokoiisiin potilassarjoihin. Eteiskorvakkeen kirurgista sulkua ja poistoa koskevia tutkimuksia löydettiin vain kolme.
- Eteiskorvakkeen katetrisulku estää eteisvärinäpotilailla aivohalvauksia yhtä hyvin kuin varfariinihoito. Kokonaisuolleisuudessa ja vakavien vuotojen määrässä ei ole todettu merkitseviä eroja. Yleisimmät haittatapahtumat ovat laitteen asennukseen liittyviä: laite-embolisaatio, perikardiumnesteily sekä muu vakava vuotoapahtuma.
- Eteiskorvakkeen kirurgisen sulun tai poiston vaikuttavuutta tai turvallisuutta ei pystytä luotettavasti arvioimaan käytettävissä olevien tutkimusten perusteella.
- Eteiskorvakkeen katetrisulku on hyväksyttävä hoitomuoto eteisvärinäpotilaille, joilla on merkittävä embolisaatoriski ja vasta-aihe antikoagulanttihoitolle.

Aivohalvaus on yleisin pitkäaikaista toimintakyvyttömyyttä aiheuttava sairaus aikuisväestössä ja myös merkittävin terveydenhuollon kustannusten aiheuttaja (1). Aivohalvauksen ilmaantuvuus kasvaa iän myötä, ja yli puolet aivohalvauksista ilmaantuu yli 75-vuotiaille (2).

Vähintään joka kuudes aivoinfarkti johtuu sydänperäisestä emboliasta (3), jonka tavallisin syy on eteisvärinä (4). Eteisvärinä yleistyy nopeasti iän myötä, ja yli 75-vuotiailla sitä esiintyy vähintään joka kymmenennellä (5,6). Suurin

hyvin monimutkainen haarautuvien onkaloiden muodostama kokonaisuus. Noin 80 %:lla potilaista eteiskorvake on vähintään kaksilokeroinen (8). Useimmiten eteiskorvakkeen suu on selkeä aukko, josta kanavamainen osa johtaa korvakkeen runko-osaan. Vasen eteiskorvake osallistuu myös natriureettisten eteispeptidien eritykseen (8).

Antikoagulanttihoito estää tehokkaasti eteisvärinän aiheuttamia aivoinfarkteja (9). Kaikki potilaat eivät kuitenkaan pysty käyttämään antikoagulanttihoitoa sen aiheuttaman vakavan verenvuodon riskin vuoksi, ja siksi on tärkeää selvittää muita hoitovaihtoehtoja sydänperäisen aivoembolian estämiseksi. Koska eteisvärinää sairastavien potilaiden sydämensisäisistä verihyytymistä 90 % sijaitsee vasemmassa eteiskorvakkeessa (10), on eteiskorvakkeen eristäminen verenkierrosta varteenotettava hoitovaihtoehto. Tämä voidaan tehdä sulkemalla eteiskorvake joko kirurgisesti tai katetriteknikalla tai poistamalla eteiskorvake kokonaan kirurgisesti. Eteiskorvakkeen sulkutoimenpiteen jälkeen antikoagulaatio ei enää ole välttämätön, koska emboliariski on pieni.

Tämän katsauksen tarkoituksena oli arvioida eteiskorvakkeen katetrisulun tai sydänleikkauk-

### *Kaikki eteisvärinäpotilaat eivät pysty käyttämään antikoagulanttihoitoa.*

osa eteisvärinän aiheuttamista aivoinfarkteista johtuu vasemman eteiskorvakkeen sisään syntyneistä verihyytymistä, jotka kulkeutuvat verenkierron mukana aivoverisuoniin (7). Hidas virtaus eteiskorvakkeessa erityisesti eteisvärinän yhteydessä altistaa veren hyytymiselle. Vasen eteiskorvake on pussimainen rakenne, jonka koko, seinämän paksuus ja morfologia vaihtelevat. Se voi olla yksinkertainen painauma tai

VERTAISARVIOITU



## KIRJALLISUUTTA

- 1 Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339: 342–4.
- 2 Lehtonen A, Salomaa V, Immonen-Räihä P, Sarti C, Mähönen M, Torppa J, Sivenius J. FINSTROKE-tutkimus: Aivohalvauksen ilmaantuvuus ja aivohalvauksuolleisuus ovat vähentyneet myös yli 74-vuotiaassa väestössä. *Suom Lääkäril* 2005;60:3391–6.
- 3 Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003;2:177–88.
- 4 D'Ohaberrigague L, Hernández-Vidal A, Molina L ym. A prospective study of atrial fibrillation and stroke. *Stroke* 1989;20:1648–52.
- 5 Lake FR, Cullen KJ, de Klerk NH ym. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med* 1989;19:321–6.
- 6 Bilato C, Corti MC, Baggio G ym. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol* 2009;104:1092–7.
- 7 Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N ym. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke. *CMAJ* 2011;183:657–64.
- 8 Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1251–65.
- 9 Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
- 10 Blackshear J, Odell J. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755.
- 11 Reinsperger I, Piso B. Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern – 2. Update 2015. Decision Support Dokument Nr. 44/2. Update 2015. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.
- 12 Blue Cross Blue Shield Association. Percutaneous left atrial appendage closure therapy for the prevention of stroke. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ* 2014 Oct;29:1–4.
- 13 National Institute for Health and Clinical Excellence. Percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism. NICE interventional procedure guidance 349. [www.nice.org.uk/ipg34](http://www.nice.org.uk/ipg34).

sen yhteydessä tehtävän kirurgisen sulun vaikuttavuutta ja turvallisuutta eteisvärinäpotilailla.

## Toimenpiteen kuvaus

Eteiskorvakkeen katetrisulku tehdään yleisanestesiassa. Ensin nivuslaskimon kautta suoritetaan eteisväliseinänpunktio, jonka jälkeen viedään katetri vasempaan eteiseen ja kuvataan eteiskorvake varjoaineella. Siitä ja ruokatorven kautta tehtävästä ultraäänitutkimuksesta mitataan eteiskorvake ja valitaan oikean kokoinen sulkulaite. Se asetetaan läpivalaisu- ja ultraääniohjauksessa eteiskorvakkeen suulle, jolloin saadaan eristettyä korvake verenkierrasta ja estettyä tromboembolioiden syntyä. Tällä hetkellä käytössä on kolme sulkulaitetta: Watchman (Boston Scientific) sekä Amplatzer Cardiac Plug ja Amplatzer Amulet (St. Jude Medical). Potilaille tehdään sydämen kaikututkimus rintakehän päältä toimenpiteen jälkeisenä päivänä ja kontrollikäynnillä 3–6 kuukauden kuluttua toimenpiteestä.

Watchman-laitteella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty antikoagulanttia 45 päivän ajan toimenpiteen jälkeen ja sen jälkeen on jatkettu ASA:n ja klopidogreelin yhdistelmää puolen vuoden ajan. Amplatzer-laitetta käytettäessä on suositeltu pitkäaikaista ASA-hoitoa ja klopidogreelia vähintään 4–6 viikon ajan toimenpiteen jälkeen. Suomessa toimenpiteen tehnyt lääkäri arvioi jatkolääkityksen potilas-kohtaisesti.

Kirurginen eteiskorvakkeen sulku tehdään yleensä muun sydänleikkauksen yhteydessä, jolloin eteiskorvake suljetaan joko ligeeramalla korvake lankasilmukalla, sulkemalla se metallihakasin tai sulkemalla se ompelemalla. Avosydänkirurgiassa ollaan hylkäämässä menetelmät, joissa ei konkreettisesti poisteta eteiskorvaketta. Näkökontrollissa tapahtuva suora kirurginen poisto ja syntyneen aukon ompelu vahvikkeiden väliin on nopea menetelmä. Toinen vaihtoehto on leikkaavan staplerin käyttö. Eteiskorvakkeen ulkoinen sulku voidaan tehdä myös torakoskopian kautta. Siinä eteiskorvake paikallistetaan sydämen pinnalta ja viedään sulkulaite (AtriClip) eteiskorvakkeen tyvälueelle. Sulkulaitteen optimaalinen sijainti varmistetaan ruokatorven kautta tehtävällä sydämen kaikututkimuksella.

## Käyttö Suomessa

Eteiskorvakkeen sulkutoimenpidettä harkitaan, kun veren hytymisen estohoito olisi tarpeen

(tromboottinen riski CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-riskipistein  $\geq 2$ ) mutta se on vasta-aiheinen suurentuneen vuotoriskin vuoksi. Osalle hoidetuista potilaista antikoagulaatiohoito on jo aiheuttanut vaikean verenvuodon, esimerkiksi kallonsisäisen verenvuodon tai maha-suolikanavan vuodon.

Eteiskorvakkeen sulku ei sovi potilaille, joille antikoagulaatio on aiheellinen muun kuin eteisvärinän takia, esimerkiksi aikaisemmin laitetun sydämen mekaanisen tekoläpän vuoksi.

Eteiskorvakkeen katetrisulkuja on tehty kaikissa Suomen yliopistosairaaloissa, heinäkuun 2015 loppuun mennessä yhteensä 241. Eniten kokemusta on Amplatzer-sulkulaitteista, jotka ovat käytössä kaikissa yliopistosairaaloissa; Watchman on toistaiseksi otettu käyttöön yhdessä yliopistosairaalassa. Kaikissa yliopistosairaaloissa eteiskorvake suljetaan muun sydänleikkauksen yhteydessä tapauskohtaisesti harkiten. Torakoskopian kautta eteiskorvakkeita on toistaiseksi suljettu 14 kolmessa yliopistosairaalassa.

## Arviointitutkimuksen menetelmät

Järjestelmällisen kirjallisuushaun perusteella arvioitiin sydämen vasemman eteiskorvakkeen sulun vaikuttavuutta ja turvallisuutta eteisvärinäpotilailla. Tutkimuskysymykset rajattiin PICO-määrittelyksen avulla (taulukko 1).

Systemaattiset kirjallisuushaun tehtiin maaliskuussa 2015 tietokannoista Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials ja Centre for Reviews and Dissemination. Meillä on olevia kokeita etsittiin rekistereistä ClinicalTrials.gov ja WHO International Clinical Trials Registry Search Platform (WHO ICTRP). Hakustrategiat on kuvattu artikkelin lopussa (Liitetäulukko 1).

Mukaan arviointiin otettiin terveydenhuollon menetelmäarvioinnin raportit, järjestelmälliset katsaukset, satunnaistetut ja muut kontrolloidut tutkimukset sekä prospektiiviset seuranta-tutkimukset, joissa potilaita oli vähintään 30 ja seuranta-aika oli vähintään 6 kuukautta. Ensimmäisellä arviointikierroksella abstraktit arvioi toisistaan riippumatta kaksi kirjoittajaa ja toiseen vaiheeseen valittiin artikkelit, joista hankittiin kokotekstit. Kaksi kirjoittajaa luki nämä julkaisut toisistaan riippumatta. Lisäksi kat-sausta tehdessä käytettiin hyväksi Ludwig Boltzmann -instituutin HTA-raporttia (11), Blue

**TAULUKKO 1.**

**PICO-muuttujat tutkimuskysymyksen rajaamiseksi.**

<b>P (potilas)</b>	Sydänperäisen embolisaation esto eteisvärinäa sairastavilla potilailla 1) joilla on merkittävä emboliariski 2) joille tehdään avosydänleikkaus
<b>I (interventio)</b>	Vasemman eteiskorvakkeen 1) katetrisulku 2) kirurginen sulku
<b>C (vertailuinterventio)</b>	1) Varfariinihoito 2) Varfariinihoito, antiaggregatorinen hoito
<b>O (tulomuuttujat)</b>	Aivoinfarktin esto, systeemisen embolian esto, kuolleisuuden esto, haittatapahtumien ilmaantuvuus
<b>T (seuranta-aika)</b>	Vähintään kuusi kuukautta toimenpiteen jälkeen

- 14 Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG ym; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534–42
- 15 Reddy VY, Doshi SK, Sievert H ym; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720–9.
- 16 Reddy VY, Sievert H, Halperin J ym; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1988–98.
- 17 Alli O, Doshi S, Kar S ym. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1790–8.
- 18 Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ ym. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1–12.

Cross -raporttia (12) ja englantilaisen NICE:n suositusta (13).

Haussa, joka käsitteli vasemman eteiskorvakkeen katetrisulkua eteisvärinäpotilailla, oli 95 abstraktia, joiden perusteella kokotekstiarvioon valittiin 24 julkaisua (Liitekuvio 1). Näistä suljettiin pois tutkimukset, joissa oli käytetty PLAATO-laitetta, koska se ei ole enää markkinoilla.

Lopulliseen arvioon otettiin kaksi satunnaistettua vertailututkimusta. Ns. PROTECT AF -tutkimuksesta oli julkaistu useita raportteja (14,15,16), joista arvioon hyväksyttiin viimeisin (joka käsitti myös varhaisvaiheen tulokset) (16) sekä elämänlaatua käsittelevä julkaisu (17). Toisesta satunnaistetusta vertailututkimuksesta (PREVAIL) oli käytettävissä yksi julkaisu (18). Näiden tutkimusten ohella turvallisuusarviointiin hyväksyttiin 13 prospektiivista havainnoivaa tutkimusta. Täydentävät Medline-haut tehtiin toukokuussa ja elokuussa 2015, ja niissä löydettiin kaksi havainnoivaa tutkimusta sekä kaksi PROTECT- ja PREVAIL-tutkimusten yhdistettyjen tulosten perusteella laadittua meta-analyysiä (19,20).

Eteiskorvakkeen kirurgista sulkua käsittelevässä haussa oli 135 abstraktia, ja niiden perusteella kokotekstiarvioon valittiin 19 artikkelia (Liitekuvio 2). Lopulliseen arvioon hyväksyttiin yksi satunnaistettu ja kaksi havainnoivaa tutki-

musta (21,22,23). Lisäksi käytiin läpi Dawsonin ym. (24) sekä Tsain ym. (25) systemaattisissa katsauksissa arvioimat tutkimukset, mutta niistä yhtäkään ei hyväksytty lopulliseen arvioon.

Alkuperäistutkimusten laadun arvioi kaksi kirjoittajaa soveltaen Cochrane-verkoston ohjeita (26) (Liitetaulukko 2).

**Satunnaistetut vertailututkimukset katetrisulusta**

PROTECT AF (16) ja PREVAIL (18) ovat avoimia satunnaistettuja monikeskustutkimuksia, joiden tarkoituksena on osoittaa, että vasemman eteiskorvakkeen katetrisulku on vähintään samanveroinen kuin varfariinihoito päälopputulomuuttujalla mitattuna.

Tutkimuksissa keskeiset potilaiden mukaan-ottokriteerit olivat kohtauksellinen, jatkuva tai pysyvä eteisvärinä, merkittävä embolisaatoriski (PROTECT AF -tutkimuksessa  $CHA_2DS_2VASc_2$ -pistemäärä vähintään 1, PREVAIL-tutkimuksessa vähintään 2), 18 vuoden ikä ja soveltuvuus varfariinihoitoon (taulukko 2). Tärkeimmät poissulkukriteerit olivat vasta-aihe varfariinihoidolle, keinoläppä, eteisseptumin defekti ja aivoinfarkti 90 päivän aikana ennen tutkimusta. Kummassakin tutkimuksessa käytettiin Watchman-sulkulaitetta.

PROTECT AF -tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin laite- ja varfariinihoitoryhmiin suhteessa 2:1. Laiteryhmässä potilaat jatkoivat varfariinin ja asetyylisalisyylihapon (ASA) käyttöä 45 päivää toimenpiteen jälkeen. Mikäli tämän jälkeen sydämen kaikukuvauksessa ei havaittu laitteeseen liittyvää trombia, varfariinihoito lopetettiin ja potilaat saivat ASA:n ohella klopidogreelia kuuden kuukauden ajan. ASA-hoitoa jatkettiin tämän jälkeen koko tutkimuksen ajan. Varfariiniryhmässä INR-arvo pyrittiin pitämään välillä 2–3. Tuoreimmassa julkaisussa (16) potilaiden keskimääräinen seuranta-aika oli 3,8 vuotta.

PREVAIL-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin laite- ja varfariinihoitoryhmiin suhteessa 2:1. Laiteryhmässä varfariinihoito lopetettiin 45 päivän kuluttua toimenpiteestä, jos sydämen kaikututkimuksessa ei havaittu merkittävää virtausta eteiskorvakkeeseen tai laitteeseen liittyvää trombia. Jos eteiskorvake ei ollut kunnolla sulkeutunut, varfariinia jatkettiin kuuteen kuukauteen saakka. Sitten hoito lopetettiin ja potilas sai kuuden kuukauden ajan klopidogreelia ja

**TAULUKKO 2.**

**Potilaiden demografiset ja lääketieteelliset erityispiirteet satunnaistetuissa vertailevissa tutkimuksissa.**

	Tutkittavia n	Sukupuoli M/N	Ikä, v	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc <sub>2</sub> pisteet		Eteisvärinän tyyppi n (%)
<b>Holmes ym. 2014 (PREVAIL) (18)</b>	laite: 269	182/87	74,0 ± 7,4	1	0	kohtausittainen 131 (49)
				2	19 (7)	pitkäkestoinen tai pysyvä 127 (46)
				3	78 (29)	tahdistin 7 (3)
				4-8	172 (64)	tuntematon 4 (2)
	varfariini: 138	103/35	74,9 ± 7,2	1	1 (1)	kohtausittainen 71 (51)
				2	7 (5)	pitkäkestoinen tai pysyvä 62 (44)
				3	44 (32)	tahdistin 5 (4)
				4-8	87 (63)	tuntematon 1 (2)
						tuntematon 6 (1)
<b>Reddy ym. 2014 (PREVAIL) (16)</b>	laite: 463	326/137	71 (SD 8,8)	1	156 (34)	kohtausittainen 200 (43)
				2	158 (34)	pitkäkestoinen 97 (21)
				≥ 3	149 (32)	pysyvä 160 (35)
	varfariini: 244	171/73	72,7 (SD 9,2)	1	66 (27)	kohtausittainen 99 (41)
				2	88 (36)	pitkäkestoinen 50 (21)
				3	90 (37)	pysyvä 93 (38)
						tuntematon 1 (2)

19 Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S ym. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614-23.

20 Briceno DF, Villablanca Spinetto P, Cyrille N ym. Left atrial appendage occlusion device and novel oral anticoagulants versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015 Jul 30. pii: CIRCEP115.002993.

21 Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH ym. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013;29:1443-7.

22 Emmert MY, Puijpe G, Baumuller S ym. Safe, effective and durable epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: first long-term results from a prospective device trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:126-31.

23 Muhammad MI. Role of video-assisted thoracoscopy in the management of stroke. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014;22:155-9.

ASA:a. Tämän jälkeen klopidogreeli lopetettiin ja hoitoa jatkettiin pelkällä ASA:lla. PREVAIL-tutkimuksen julkaisu raportoi potilaiden kumulatiivisen seurannan 18 kuukauteen saakka (18).

Molemmissa tutkimuksissa oli yksi yhteinen tehon pääarviointikriteeri: yhdistelmämuuttuja, jonka muodostivat aivohalvaus, systeeminen embolisaatio ja sydän- ja verisuonisairauksiin liittyvä tai tuntemattomasta syystä johtuva kuolema. PREVAIL-tutkimuksessa toisena tehon päämuuttujana oli iskeemisten tapahtumien eli aivoinfarktin tai systeemisen embolisaation ilmaantumisen ensimmäisten seitsemän päivän jälkeen toimenpiteestä. PROTECT AT -tutkimuksessa primaarinen turvallisuuden yhdistelmämuuttuja sisälsi toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot ja vakavat vuodot. PREVAIL-tutkimuksessa turvallisuuden primaarisena arviointikriteerinä oli yhdistelmämuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman, aivoinfarktin, systeemisen embolisaation ja avosydänkirurgisia tai endovaskulaarisia toimenpiteitä vaativat toimenpiteet seitsemän päivän kuluessa toimenpiteestä. Turvallisuus raportoitiiin

ainoastaan laiteryhmissä.

Tutkimuksissa käytettiin bayesilaista tilastoanalyysiä. PREVAIL-tutkimuksen analyysissä käytettiin myös hyväksi PROTECT AF -tutkimukseen osallistuneita potilaita, jotka täyttivät PREVAIL-tutkimuksen mukaanotto- ja pois-sulkukriteerit (18).

**Tulokset**

**Katetrisulun teho**

PROTECT AF -tutkimuksessa (16) vasemman eteiskorvakkeen katetrisulun teho varfariinihoitoon verrattuna täytti sekä vähintään samanveroisuuden (> 99,9 %) sekä paremmuuden (> 96,0 %) kriteerit primaarisen yhdistelmäpäämuuttujan osalta (taulukko 3). Aivohalvausten kokonaisilmaantuvuudessa ei ollut eroa ryhmien kesken, mutta aivoverenvuotoja ja toimintakykyä heikentäviä tai kuolemaan johtavia aivoinfarkteja oli laiteryhmissä vähemmän kuin varfariinihoitoryhmässä. Myös kardiovaskulaarisia tai tuntemattomasta syystä johtuvia kuolemia oli laiteryhmissä vähemmän kuin varfariinihoitoryhmässä.

TAULUKKO 3.

Ensisijaiset tehokkuus- ja turvallisuustulosmuuttujien tulokset hoitoaikomukseen (intention to treatment) perustuen PROTECT AF- (16) ja PREVAIL (18) -tutkimuksissa.

Tapahtuma	PROTECT AF (16) seuranta-aika 3,8 v					PREVAIL (18) seuranta-aika 18 kk				
	Laiteryhmä		Varfariiniryhmä			Posteriori- todennäköisyydet <sup>1</sup>		Tapahtumien ilmaantumistiheys/ 18 kuukautta		
	Tapahtu- mat/100 potilas- vuotta	Bayes- luottamus- väli	Tapahtu- mat/ 100 potilas- vuotta	Bayes- luottamus- väli	Ilmaantu- mis-tihey- sien suhde, laite/ varfariini	Saman- veroisuus	Parem- muus	Laiteryhmä	Varfariini	Laite/ varfariini
Primaarinen tulostapahtuma	2,3	1,7-3,2	3,8	2,5-4,9	0,60	> 99	96	0,064	0,0063	1,07 (Bayes- luottamus- väli 0,57-1,89)
Aivohalvaus	1,5	1,0-2,2	2,2	1,3-3,1	0,68	> 99	89	-	-	-
aivoinfarkti	1,4	0,9-2,1	1,1	0,5-1,7	1,26	78	15	5 (1,9 %) <sup>2</sup>	1 (0,7 %) <sup>2</sup>	-
aivoverenvuoto	0,2	0,0-0,4	1,1	0,5-1,8	0,15	> 99	99	1 (0,4 %) <sup>2</sup>	0	-
Toimintakykyä heikentävä/kuolemaan johtanut aivohalvaus	0,5	0,2-0,8	1,2	0,6-1,9	0,37	> 99	98	-	-	-
Ei toimintakykyä heikentävä aivohalvaus	1,0	0,7-1,7	1,0	0,4-1,7	1,05	89	34	-	-	-
Systeeminen embolisaatio	0,2	0,0-0,4	0	0	-	-	-	1 (0,4 %) <sup>2</sup>	0	-
Kardiovaskulaarinen tai selittämätön kuolema	1,0	0,6-1,5	2,4	1,4-3,4	0,40	> 99	99	7 (2,6 %) <sup>2</sup>	3 (2,2 %) <sup>2</sup>	-
Primaarinen turvalli- suustulostapahtuma	3,6	2,8-4,6	3,1	2,0-4,3	1,17	98	20	6 (2,2 %) <sup>2</sup>	ei ilmoitettu	-

<sup>1</sup> Todennäköisyys, joka mallin mukaan tapahtumalla on, kun otetaan huomioon ennakkotieto ja aineisto.

<sup>2</sup> Lukumäärä (%)

24 Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010;10:306-11.

25 Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2015;47:847-54.

PREVAIL-tutkimuksessa päämuuttujan esiintyvyyssuhde laite- ja varfariinihoitoryhmien välillä oli 1,07 (Bayes-luottamusväli 0,57-1,89). Tilastollisessa suunnitelmassa luottamusvälin ylärajaksi oli määritetty 1,75, joten tutkimussuunnitelman mukainen samanveroisuus-kriteeri ei täytynyt. Toisen tehon päämuuttujan eli yli seitsemän päivää toimenpiteestä ilmaantuneiden iskeemisten tapahtumien (aivoinfarkti ja systeeminen embolisaatio) suhteen laite- ja varfariinihoitoryhmät olivat samanveroiset.

#### Katetrisulun turvallisuus ja haittavaikutukset

PROTECT AF -tutkimuksessa (16) vasemman eteisen katetrisulku ja varfariinihoito olivat samanveroisia turvallisuuden pääarviointikriteerin suhteen (taulukko 3). PREVAIL-tutkimuksessa ensisijaisia turvallisuustapahtumia esiintyi laiteryhässä 2,2 %:lla potilaista eikä niiden ilmaantuvuutta varfariinihoitoryhmässä ilmoitettu (18).

Yleisimmät raportoidut haittatapahtumat tutkimuksissa (16,18) olivat laitteeseen liittyvä

- 26 Higgins JPT, Green S, toim. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011. <http://handbook.cochrane.org/>
- 27 Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE ym. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1490–5.
- 28 Bai R, Horton RP, Di Biase L ym. Intraprocedural and long-term incomplete occlusion of the left atrial appendage following placement of the WATCHMAN device: a single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:455–61.
- 29 Chun KR, Bordignon S, Urban V ym. Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: a prospective single-center experience. *Heart Rhythm* 2013;10:1792–9.
- 30 Danna P, Proietti R, Sagone A ym. Does left atrial appendage closure with a cardiac plug system reduce the stroke risk in nonvalvular atrial fibrillation patients? A single-center case series. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:347–53.
- 31 Kefer J, Vermeersch P, Budts W ym. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. *Acta Cardiol* 2013;68:551–8.
- 32 López-Minguez JR, Eldoayen-Gragera J, González-Fernández R ym. Immediate and one-year results in 35 consecutive patients after closure of left atrial appendage with the Amplatzer cardiac plug. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:90–7.
- 33 Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA ym. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551–6.
- 34 Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X ym. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:96–102.
- 35 Matsuo Y, Sandri M, Mangner N ym. Interventional closure of the left atrial appendage for stroke prevention. *Circ J* 2014;78:619–2.
- 36 Tzikas A, Shakir S, Gafoor S ym. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2015;10(10). pii: 20140825-01. doi: 10.4244/EIJ15M01\_06

#### TAULUKKO 4.

#### Raportoidut haittatapahtumat satunnaistetuissa vertailututkimuksissa.

	PROTECT AF (16)			PREVAIL (18)	
	Laiteryhmä (n = 463) n (%)			Varfariiniryhmä (n = 244) n (%)	Laiteryhmä (n = 269) n (%)
	Kaikki komplikaatiot	Varhaiset komplikaatiot	Myöhäis- komplikaatiot	Komplikaatiot	Komplikaatiot <sup>1</sup>
Vakava perikardiaalinen effuusio <sup>2</sup>	22 (4,8)	22 (4,8)	0	0	2 (0,8) <sup>3</sup>
Vakava vuototapahtuma	22 (4,8)	3 (0,6)	19 (4,1)	18 (7,4)	1 (0,4)
Toimenpiteeseen liittyvä aivoinfarkti	6 (1,3)	5 (1,1)	1 (0,2)	0	0
Laitteeseen liittyvä embolisaatio	3 (0,6)	3 (0,6)	0	0	2 (0,7)
Aivoverenvuoto	3 (0,6)	0	3 (0,6)	9 (3,7)	0
Muu	4 (0,9)	4 (0,9)	0	0	1 (0,4)

<sup>1</sup> Tutkimuksessa raportoitiin primaariset turvallisuustapahtumat vain laiteryhmissä.

<sup>2</sup> Effuusio aiheutti hemodynaamisia haittoja ja edellytti hoitotoimenpiteitä.

<sup>3</sup> Perikardiaalinen effuusio ja sydämen tamponaatio.

embolisaatio, hemodynaamisia haittoja tai hoitotoimenpiteitä edellyttänyt perikardiumnesteily sekä muu vakava vuototapahtuma (taulukko 4). PROTECT AF -tutkimuksessa haittatapahtumia oli laiteryhmissä yhteensä 8,7 %:lla ja PREVAIL-tutkimuksessa 4,2 %:lla potilaista.

Toimenpide onnistui teknisesti 88 %:lla PROTECT AF- ja 95 %:lla PREVAIL-tutkimuksen potilaista (16,18).

#### Meta-analyysi

PROTECT- ja PREVAIL-tutkimuksista on tehty kaksi meta-analyysia (19,20), joissa käytetään hieman eri päätetapahtumia.

Laite- ja varfariinihoidon teho oli pääarviointikriteerinä käytetyn yhdistelmämuuttujan (aivohalvaus, systeeminen embolisaatio ja sydän- ja verisuonisairauksiin liittyvä kuolema) perusteella samanveroinen: riskitiheyssuhde HR laite- ja varfariiniryhmän välillä oli 0,79 (95 %:n luottamusväli 0,53–1,2; p = 0,22) (19). Ikä (alle tai yli 75 vuotta), sukupuoli, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc tai aiemmin sairastettu aivohalvaus tai TIA-kohtaus ei vaikuttanut hoitotulokseen (19). Aivohalvausten ja systeemisten embolisaatioiden yhdistetyssä il-

maantuvuudessa ei ollut eroa hoitoryhmien välillä (19,20). Aivoinfarkteja esiintyi laiteryhmissä enemmän kuin varfariinihoitoryhmässä (1,6 vs. 0,9/100 potilasvuotta; HR 1,95, p = 0,05) (19). Ero johtui ensisijaisesti välittömästi toimenpiteeseen liittyvistä aivoinfarkteista. Aivoverenvuotojen ilmaantuvuus oli laiteryhmissä tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä (0,15 vs. 0,96/100 potilasvuotta, HR 0,22, 95 %:n LV 0,08–0,61, p = 0,004) (19).

Kardiovaskulaarisia tai selittämättömiä kuolemia oli vähemmän laiteryhmissä (HR 0,48, 95 %:n LV 0,28–0,81, p = 0,006) (19). Kokonaiskuolleisuudessa ei sen sijaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien kesken (19, 20). Vakavien vuotojen määrä oli ryhmässä yhtä suuri, mutta toimenpiteeseen liittymättömiä vakavia vuotoja oli laiteryhmissä vähemmän (HR 0,51, 95 %:n LV 0,33–0,77, p = 0,002) (18). Toisessa meta-analyysissä yhdistettiin vakavat vuodot ja muut toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot, ja niiden yhdistetty ilmaantuvuus oli laiteryhmissä suurempi (kerroinsuhde OR 1,85, 95 %:n LV 1,14–3,01, p = 0,012) (20).

- 37 Airaksinen J, Lund J, Saraste M, Luotolahti M, Saraste M. Eteiskorvakkeen katetrisulku – uusi vaihtoehto vuotoherkille eteisvärinäpotilaille. Suomen Lääkäril 2012;67:1575–9.
- 38 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E ym. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955–62.
- 39 Whitlock R, Healey J, Vincent J ym. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. Ann Cardiothorac Surg 2014;3:45–54.

### Katetrisulun vaikutus elämänlaatuun

Elämänlaatua selvittävään tutkimukseen (17) osallistui 547 potilasta (361 laitepotilasta, 186 varfariinia saanutta potilasta) PROTECT AF -tutkimuksen kaikkiaan 707 potilaasta. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat (yhteensä 160), joista ei ollut käytettävissä lähtötilanteen tai 12 kuukauden elämänlaatukselyä tai jotka kuolivat seurannan aikana. Elämänlaatua mitattiin käyttäen Short-Form 12 Health Survey version 2 -kyselyä.

Vuoden seurannan jälkeen fyysistä hyvinvointia kuvaava indeksi parani laiteryhmän potilailla ja heikkeni varfariinihoitoryhmän potilailla. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,0015$ ). Henkistä hyvinvointia kuvaava indeksi ei eronnut tutkimusryhmien välillä.

### Katetrisulun teho ja turvallisuus kohorttitutkimuksissa

Arvioitavaksi hyväksyttiin kymmenen tutkimusta (Liitetaulukko 3). Kahden tutkimuksen (29,30) potilasaineistot sisältyvät ainakin osittain Tsikasin ym. julkaisuun (35) (Apostolos Tsikas, henkilökohtainen tiedonanto kesäkuu 2015). Useimmissa tutkimuksissa potilailla oli absoluuttinen tai relatiivinen vasta-aihe oraaliselle antikoagulanttihoidolle. Tutkimusten seuranta-aika vaihteli 6 kuukaudesta kahteen vuoteen (useimmiten yksi vuosi). Aivoinfarkti ilmaantui seurannan aikana 0–3 %:lle potilaista ja kardiovaskulaarinen kuolleisuus oli seuranta aikana 0–8 %. Toimenpiteen tekniseksi onnistumiseksi raportoitiin 88–100 %.

### Sydänkirurginen vasemman eteiskorvakkeen sulku tai poisto

Kriteerit täyttäviä tutkimuksia tunnistettiin kolme (21,22,23). Näistä kahdessa eteiskorvakkeen sulku tehtiin muun sydänleikkauksen yhteydessä (21,22), kolmannessa (23) se oli ainoa toimenpide. Tutkimusaineistot olivat pieniä, yhteensä 149 potilasta. Eteiskorvake poistettiin tai suljettiin erilaisilla tekniikoilla käyttäen (taulukko 5).

Kanadalaisessa satunnaistetussa 51 potilaan tutkimuksessa toimenpide tehtiin muun sydänleikkauksen yhteydessä, ja vertailuryhmän hoitona oli optimaalinen antitromboottinen lääkitys (21). Kaikki potilaat käyttivät toimenpiteen jälkeen ASA:a. Myös antikoagulanttihoito varfariinilla oli sallittu hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Kirurgisesti hoidetuilla potilailla oli vuoden seuranta-aikana vähemmän aivohalvauksia ja haittatapahtumia kuin vertailuryhmässä (taulukko 5), mutta tilastollisesti merkitseviä eroja ei todettu. Tulosten tulkintaa vaikeuttaa se, että vuoden seuranta-ajan jälkeen 50 % kirurgisesti hoidetuista potilaista käytti antikoagulanttihoitoa ja vertailuryhmässä vastaavasti 68 %.

Sveitsiläisessä kohorttitutkimuksessa toimenpide tehtiin 40 potilaalle muun sydänleikkauksen yhteydessä (22). Antikoagulanttihoito pyrittiin lopettamaan kolme kuukautta leikkauksesta, mutta 8 % käytti sitä pysyvästi. Keskimäärin 3,5 vuoden seurannassa ilmeni yksi TIA (3 %), mutta kokonaiskuolleisuus oli suuri (20 %).

Saudiarabialaisessa kohorttitutkimuksessa (23) eteiskorvakkeen sulku tehtiin ainoana toimenpiteenä 58 potilaalle joko avosydän- tai täyhystyleikkauksessa. Potilailla oli vasta-aihe antikoagulanttihoidolle tai aiemmin antikoagulanttihoitoa aikana ilmennyt eteiskorvakkeen tromboosi. Kahden vuoden seurannassa molemmissa ryhmissä ilmeni yksi TIA (3 %). Leikkauksena oli täyhystyksessä leikatuilla tilastollisesti merkitsevästi pidempi (121 vs. 77 min) ja sairaalahoitoon tarve vastaavasti vähän lyhyempi.

Tuore meta-analyysi totesi eteiskorvakkeen kirurgisen poiston vähentävän aivohalvauksen riskiä ja kokonaiskuolleisuutta, mutta sen aineisto koostuu valtaosin kontrolloimattomista tutkimuksista, jotka eivät täyttäneet oman katsauksemme kriteereitä, joten tuloksiin täytyy suhtautua varauksella (25).

### Tutkimusten laatu ja tulosten yleistettävyyden

Kolmen satunnaistetun tutkimuksen (16,18,21) laatu arvioitiin kohtalaiseksi (Liitetaulukko 2). Yhden kohorttitutkimuksen (28) laatu oli hyvä, muiden kohtalainen.

PROTECT-tutkimusta on kritisoitu siitä, että noin kolmasosa potilaista kuului kohtalaisen tukosriskin ryhmään (CHADS<sub>2</sub>-pisteet 1) (11). PREVAIL-tutkimuksessa tämä asia oli korjattu rajaamalla mukaan suuren tukosriskin potilaisiin (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-pisteet vähintään 2).

PROTECT-tutkimuksessa 22,5 % varfariini-ryhmän potilaista keskeytti tutkimuksen, kun laiteryhmissä keskeyttäneiden oli 6 %. PREVAIL-tutkimuksessa keskeyttäneiden määrää ei suoraan raportoita.

Molemmissa tutkimuksissa laiteryhmläiset käyttivät tehokasta verenkiertolääkitystä kohta-

### SIDONNAISUUDET

Markku Eskola: Luentopalkkiot (St Jude Medical), matka-, majoitus- ja kokouskulut työnantajan määräämänä edustajana (Boston Scientific Suomi Oy).  
Juha Sinisalo: Konsultointi- ja luentopalkkiot (St Jude Medical), matka-, majoitus- ja kokouskulut työnantajan määräämänä edustajana (Medtronic, St Jude Medical).  
Eeva Mäkinen, Jaana Isojärvi, Maija Sajonkari, Tapani Keränen: Ei sidonnaisuuksia.

TAULUKKO 5.

Vasemman eteiskorvakkeen kirurginen sulkku: prospektiivisten tutkimusten keskeiset tulokset.

Tutkimus	Tutkittavia n	Seuranta aika	Epätäydellinen sulkku tai toimenpiteen epäonnistuminen n (%)	Aivohalvaus n (%)	Haittatapahtumat n (%)
<b>SATUNNAISTETTU VERTAILEVA TUTKIMUS</b>					
Whitlock ym. 2013 (21) <sup>1</sup>	51 26 eteiskorvakkeen kirurginen sulkku 25 antikoagulantti-hoito	1 vuosi	0	kirurgia 1 (4)    AK-hoito 3 (12)	Kuolema Vakava vuoto Uusintaleikkaus vuodon takia 2 (8) 1 (4) 2 (8)
<b>KOHORTTITUTKIMUKSET</b>					
Emmert ym. 2014 (22) <sup>2</sup>	40 eteiskorvakkeen kirurginen sulkku 0 antikoagulantti-hoito	36 kuukautta	0	0 (1 TIA)	Kuolema Sydäninfarkti Endokardiitti Rytmihäiriö 1 (3) 1 (3) 1 (3) 4 (11)
Muhammad 2014 (23) <sup>3</sup>	58 29 torakotomia 29 torakoskopia	2 vuotta	0	0 (yksi TIA kummassakin tutkimusryhmässä)	1 (3) haavainfektio torakotomiaryhmässä

<sup>1</sup>Toimenpide tehtiin muun sydänleikkauksen yhteydessä. Potilaille oli eteisvärinä ja aiempi aivoverenkiertohäiriö tai  $\geq 2/4$  emboliaation riskitekijää (ikä, kohonnut verenpaine, sydämen vajaatoiminta, diabetes). Antikoagulanttihoito oli sallittu muun aiheen perusteella. Päätetapahtumien arvio tehtiin sokkoutetusti.

<sup>2</sup>Eteiskorvakkeen sulussa käytettiin LAA Clip System (Atriclep) -laitetta. Potilaat jatkoivat antikoagulanttihoitoa kolme kuukautta toimenpiteen jälkeen. Tämän jälkeen potilaat saivat ASA:a 100-300 mg/vrk.

<sup>3</sup>Tutkimuksen potilaille tehtiin pelkkä vasemman eteiskorvakkeen sulkku joko torakotomiateitse tai videoavusteisen torakoskopian avulla. Potilaille oli absoluuttinen vasta-aihe antikoagulanttihoitolle tai heillä oli ollut eteiskorvakkeen tromboosi asianmukaisesta antikoagulanttihoitosta huolimatta.

laisen pitkän ajan seurannasta: varfariinia vähintään 45 päivää ja sen jälkeen verihituleiden kaksoisestolääkitystä (ASA ja klopidooreeli) puoli vuotta. Tutkimuksissa oli vain potilaita, joilla ei ollut vasta-aihetta antikoagulanttihoitolle, joten satunnaistettujen katetrisulkututkimusten aineisto ei täysin vastaa hoidon todellista kohde-ryhmää. Kohorttitutkimusten etuna voidaan pitää sitä, että niissä oli mukana myös potilaita, joilla oli vasta-aihe antikoagulaatiohoidolle.

Suomessa käytetään pääasiassa Amplatzer Cardiac Plug- ja Amplatzer Amulet -sulkulaitteita. Näitä laitteita ei ole tutkittu satunnaistetuissa vertailututkimuksissa. Käyttö perustuu siihen, että hyödyn on oletettu edustavan ryhmävaikutusta. Kohorttitutkimuksissa hyödyt ovat olleet samaa luokkaa kuin Watchman-laitetta käytettäessä. Tuloksiin tulee kuitenkin suhtautua varauksellisesti, ja olisi toivottavaa, että Amplatzer-sulkulaitteilla tehtäisiin vertaileva tutkimus.

### Pohdinta

Suun kautta otettavat antikoagulantit estävät tehokkaasti aivoembolioita eteisvärinäpotilailla (9). Varfariinia tai suoria antikoagulantteja (apiksabaani, dabigatraani, rivaroksabaani) ei kuitenkaan voida antaa potilailla, joilla on ollut vakava kallonsisäinen tai muu vuoto, muusta syystä johtuva vuototaipumus tai jos potilas ei muutoin siedä lääkettä. Suomessa eteiskorvakkeen katetrisulkutoimenpiteitä on alettu tehdä kaikissa yliopistosairaaloissa, ja alustavia kokemuksia on julkaistu Turun yliopistollisesta keskussairaala (37).

Tutkimustieto eteiskorvakkeen katetrisulun tehosta ja turvallisuudesta eteisvärinäpotilailla perustuu ensisijaisesti kahteen satunnaistettuun tutkimukseen, joiden tarkoituksena oli osoittaa katetrisulun ja varfariinihoidon yhdenvertaisuus (16,18). PROTECT AF -tutkimuksessa täyttyivät katetrisulun sekä yhdenvertaisuus-



den että paremmuuden kriteerit varfariinihoitoon nähden yhdistelmäpäätemuuttujan (aivohalvauksen sekä kardiovaskulaaristen tai tuntemattomasta syystä johtuvien kuolemien ilmaantuvuus) (15). Katetrisulun paremmuus perustui lähinnä aivoverenvuotojen suurempaan ilmaantuvuuteen varfariinihoitoryhmässä sekä kuolleisuuden pienempään ilmaantuvuuteen laiteryhmässä. PREVAIL-tutkimuksessa (18)

### *Eteiskorvakkeen katetrisulku edellyttää huolellista, yksilöllistä potilasvalintaa.*

ero katetrisulun ja varfariinihoidon tehoa mitaavissa päätetapahtumissa oli hyvin pieni, mutta ensimmäisen pääarvointikriteerin yhdenvertaisuuden tilastollinen kriteeri ei täytynyt. Syyinä voi olla, että tutkimuksen aikana ilmaantuneiden tapahtumien määrä oli tilastollista analyysia varten tehtyjä oletuksia pienempi. PROTECT AF- ja PREVAIL-tutkimusten perusteella laadittujen meta-analyysien mukaan (19,20) aivohalvausten ja systeemisten embolisaatioiden yhdistetty ilmaantuvuus sekä kokonaiskuolleisuus ja vakavien vuotojen ilmaantuvuus olivat yhtä suuret katetrisulku- ja varfariinihoitoryhmissä. Kardiovaskulaarisia tai selittämättömiä kuolemia sekä aivoverenvuotoja oli laiteryhmässä vähemmän.

Katetrisulkuun käsittelevien kohorttitutkimusten potilasmäärät, tutkittavien valintakriteerit ja seuranta-aika ovat varsin vaihtelevia, ja lisäksi ainakin kahdessa julkaisussa potilasaineistot ovat osin päällekkäisiä. Näissä tutkimuksissa aivoinfarkteja ilmaantui seuranta-aikana 0–3 %:lle potilaista. Kardiovaskulaaristen tai muista syistä johtuvien kuolemien yleisyydessä oli huomattavaa vaihtelua (0–16 %). Erot johtunevat vaihtelevista potilaiden valintakriteereistä ja erilaisista kardiovaskulaaristen sairauksien yleisyyksistä.

Yleisimmät eteiskorvakkeen katetrisulkutoimenpiteeseen liittyvät vakavat komplikaatiot

ovat sydänpussin effuusio ja sydämen tamponaatio. Näiden komplikaatioiden yleisyydessä on merkittäviä eroja eri tutkimuksissa, esimerkiksi 4,8 % vs. 1,9 % PROTECT AF- ja PREVAIL-tutkimuksissa (16,18). Ero voi selittyä toimenpiteen kehityksellä ja oppimiskäyrällä. Katetrisulkutoimenpiteeseen liittyvän ilmaembolian aiheuttamat aivoinfarktit selittävät sen, että kaikkiaan aivoinfarkteja esiintyi laiteryhmässä enemmän kuin varfariiniryhmässä (19,20).

Toistaiseksi eteiskorvakkeen katetrisulun tehoa ja turvallisuutta ei ole verrattu suoriin anti-koagulantteihin. Näiden lääkkeiden teho aivoinfarktin estossa on yhdenvertainen varfariinin kanssa, mutta niiden käyttöön liittyy vähemmän aivoverenvuotoja (38). Suoratkaan antikoagulantit eivät kuitenkaan sovi potilaille, joilla on ollut aiempi vakava verenvuoto.

Avosydänkirurgian yhteydessä eteisvärinäpotilaille tehtävästä eteiskorvakkeen kirurgisesta sulusta tai poistosta on vasta alustavaa tutkimustietoa, minkä perusteella ei voida vielä tehdä johtopäätöksiä menetelmän vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta. On mahdollista, että erityyppisten toimenpiteiden vaikutukset ovat erisuuruisia. Kanadassa on meneillään tutkimus, jossa 4 700 sydänleikkauspotilasta satunnaistetaan joko leikkauksen yhteydessä tehtävään eteiskorvakkeen kirurgiseen sulkuun tai tavanomaiseen tukostaipumuksen estohoitoon (39). Tutkimuksen tulokset valmistunevat vuonna 2020.

Eteiskorvakkeen katetrisulku on varsin vaativa toimenpide, johon voi liittyä myös vakavia komplikaatioita. Se edellyttää huolellista, yksilöllistä potilasvalintaa, jossa otetaan huomioon tukostaipumus- ja verenvuotoriskit. Eteiskorvakkeen katetrisulku on vaikuttavuudeltaan varfariinin veroinen hoitomuoto eteisvärinäpotilaille, joilla on merkittävä embolisaatoriski ja vasta-aihe antikoagulanttihoidolle. Hoitavan lääkärin ja potilaan on hyvä tiedostaa, ettei eteiskorvakkeen sulku täysin poista sydänperäisen embolisaation riskiä, koska noin kymmenesosa embolioista on lähtöisin muista sydämen osista. ●

**English summary** | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english

Surgical or catheter-based left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation

MARKKU ESKOLA  
JUHA SINISALO  
EEVA MÄKINEN  
JAANA ISOJÄRVI  
MAIJA SAIJONKARI  
TAPANI KERÄNEN

TAPANI KERÄNEN  
M.D., Ph.D.



# Surgical or catheter-based left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation

Atrial fibrillation (AF) is a common disorder in the elderly and at least 10% of those over 75 years of age suffer from it. Atrial fibrillation is a significant risk factor for ischaemic stroke. Most of the ischaemic strokes associated with AF are due to embolism from the left atrial appendage.

In this systematic review the efficacy and safety of left atrial appendage closure (LAAC) either by a catheter method or by surgical closure/removal during open heart surgery were assessed.

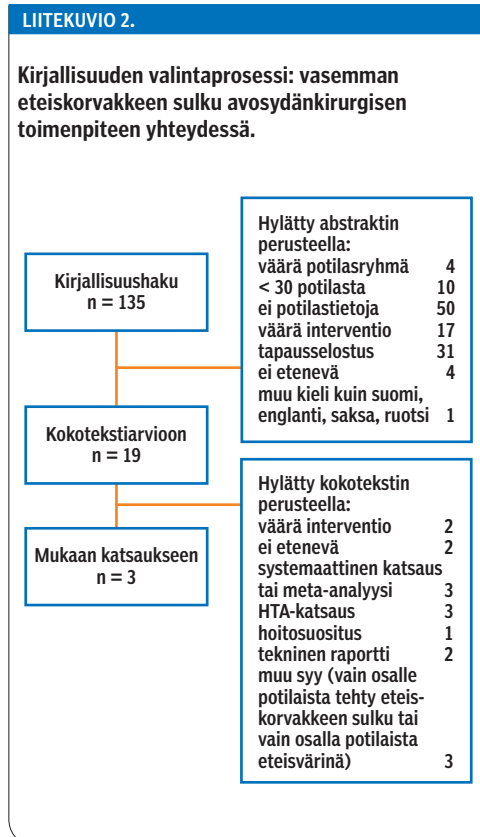
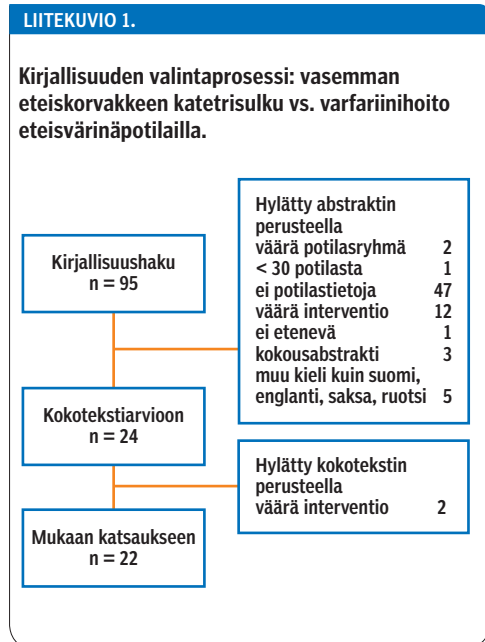
Research data on the efficacy and safety of LAAC with catheter methods are based on two large, randomized controlled trials and cohort studies with variable sample sizes. Only three studies concerning surgical closure of the atrial appendage were found.

Only the Watchman device has been evaluated in randomized trials; use of the Amplazer device is based on the assumption of group effects.

Catheter closure of the left atrial appendage is as effective as warfarin therapy in the prevention of stroke in patients with AF. No significant differences in total mortality or frequency of severe bleeding were observed between LAAC and warfarin therapy. The most common adverse effects due to LAAC were procedure-related: device embolization, pericardial effusion and other severe bleeding.

Based on the available studies, the effectiveness and safety of surgical closure of the left atrial appendage cannot be assessed. Catheter closure of the left atrial appendage is an acceptable treatment in patients with AF who have a high risk for thromboembolism and contraindication for anticoagulants.

LIITETIEDOSTOT



LIITETAULUKKO 2.

Tutkimusten laadun arviointi Cochrane-verkoston ohjeita soveltaen (26).

Tekijä, viite	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	Kommentit
<b>RCT</b>															
PROTECT AF (15)	+	—	—	+	+	?	+	—	+	+	+	+	+	—	
PREVAIL (17)	+	—	—	+	?	?	?	?	+	+	+	+	?	—	
<b>Kohorttitutkimukset</b>															
Sick ym. (26)			—	+		+	+	—	+	+			?	—	
Bai ym. (27)			—	+		+	+	+	+	+			+	—	
Chun ym. (28)			—	+	(+)	+	+	+	+	+			?	—	
Danna ym. (29)			—	+		+	+	+	+	+			?	+	
Kefer ym. (30)			—	+		?	+	+	+	+			+	+	
López-Minguez ym. (31)			—	—		+	+	+	+	+			+	+	
Reddy ym. (32)			—	+		?	+	+	+	+			?	—	
Urena ym. (33)			—	+		—	+	+	+	+			?	—	
Matsuo ym. (34)			—	+		—	+	+	+	+			?	—	
Tzikas ym. (35)			—	+		—	+	+	+	+			+	—	
<b>Kirurginen RCT</b>															
Whitlock ym. (20)	+	—	+	+	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	artikkeli arvioitiin vain RCT-aineiston osalta
<b>Kirurgiset kohorttitutkimukset</b>															
Emmert ym. (21)			—	+		—	+	+	+	+			+	—	
Muhammad (22)			—	+		+	+	+	+	+			?	+	
+ = kyllä, — = ei, ? = epävarma, ei raportoitu tai raportointi epäselvä															
<b>Kysymykset: RCT</b>								<b>Kysymykset: kohorttitutkimus</b>							
1. Tehtiinkö satunnaistaminen asiaankuuluvasti? (RCT)															
2. Salattiinko satunnaistus? (RCT)															
3. Oliko hoidon päätetapahtumien arvioija sokkoutettu intervention suhteen?															
4. Oliko sisäaottokriteerit kerrottu selvästi?															
5. Olivatko ryhmät riittävän samanlaiset merkittävien ennustavien tekijöiden suhteen?															
6. Vältettiinkö muita samanaikaisia interventioita tai olivatko ne samanlaiset eri ryhmille?															
7. Kerrottiin tutkimuksesta poisjääneiden määrä ja oliko se hyväksyttävä (< 20%)?															
8. Toteutuiko interventio kaikissa ryhmissä hyväksyttävästi (≥ 90%)?															
9. Oliko päätetapahtumien arvioinnin ajoitus samanlainen kaikissa ryhmissä?															
10. Käytettiinkö validoituja tulosmittareita?															
11. Oliko otoskoko määritelty etukäteen (esim. tilastollinen voimalaskelma)?															
12. Analysoitiinko tulokset hoitoaikeen mukaan?															
13. Raportoitiinko tulokset kattavasti ja johdonmukaisesti?															
14. Riippumaton rahoitus, ei tutkimuksen kannalta merkittäviä sidonnaisuuksia?															
3. Oliko hoidon päätetapahtumien arvioija sokkoutettu intervention suhteen?															
4. Oliko sisäaottokriteerit kerrottu selvästi?															
6. Vältettiinkö muita samanaikaisia interventioita tai olivatko ne samanlaiset koko ryhmälle?															
7. Kerrottiin tutkimuksesta poisjääneiden määrä ja oliko se hyväksyttävä (< 20%)?															
8. Toteutuiko interventio koko ryhmälle hyväksyttävästi (≥ 90%)?															
9. Oliko päätetapahtumien arvioinnin ajoitus samanlainen koko ryhmässä?															
10. Käytettiinkö validoituja tulosmittareita?															
13. Raportoitiinko tulokset kattavasti ja johdonmukaisesti?															
14. Riippumaton rahoitus, ei tutkimuksen kannalta merkittäviä sidonnaisuuksia?															

**LIITETAULUKKO 3**
**Kohorttitutkimusten keskeiset hoitotulokset ja komplikaatiot. A = Amplazer-laite, W = Watchman-laite.**

Viite	Tutkittavia n	Vasta-aihe oraalisille antikoagulantteille n (%)	Seuranta- aika	Epätäydellinen sulku tai toimenpiteen epäonnistuminen n (%)	Aivohal- vaus n (%)	Sydänpussin effuusio/tampo- naatio n (%)	Sydän- infarkti n (%)	Laitteeseen liittyvä embolisaatio n (%)	Ilma- embolia n (%)	Toimen- piteeseen liittyvä kuolema n (%)	Kardio- vaskulaarinen tai muu kuolema n (%)
Sick ym. 2007 (27)	W 75	ei vasta-aihetta	740 vrk	9 (12)	0	5 (7)	0	2 (3)	1 (1)	0	1 (1)
Bai ym. 2013 (28)	W 57	ei vasta-aihetta	1 vuosi	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0
Chun ym. 2013 (29)	W 40 A 40	vasta-aihe varfariinihoidolle 72 (90)  kieltäytynyt varfariinihoidosta 8 (10)	1 vuosi	W 2 (5)	0 0	WA 1 (2,5) A 1 (2,5)	0	0 0	W 1 A 1	0 0	3 (7,5)
Danna ym. 2013 (30)	A 37	vasta-aihe tai huono INR vaste kaikilla	1 vuosi	0	1 (3)	4 (11)	0	2 (6)	0	0	2 (6)
Kefer ym. 2013 (31)	A 90	Aiempi vuoto 48 (53) muilla epävakaa INR, huono hoitoon sitoutuminen lääkehoidolle, kaatumisia tai suuri vuotoriski (määriä ei ilmoitettu)	1 vuosi	3 (8)	2 (2)	4 (4)	0	0	2 (2)	1 (1)	4 (4)
López- Mínguez ym. 2013 (32)	A 35	vuoto varfariinihoidon aikana 16 (46)  aiempi spontaani vuoto 13 (37)  Huono INR-vaste 6 (17)	1 vuosi	1 (1)	1 (3)	0	1 (3)	0	0	0	3 (9)
Reddy ym. 2013 (33)	W 150	150 (100)	14 ± 9 kk	2 (1)	3 (2)	5 (3)	0	3 (2)	0	0	5 (3)
Urena ym. 2013 (34)	A 52	52 (100%)	20 ± 5 kk	1 (2)	0	2 (4)	0	0	0	0	3 (6)
Matsuo ym. 2014 (35)	W 172 A 11	179 (100%)	6 kk	1 (3)	0	2 (4)	0	0	3 (2)	0	1 (3)
Tzikas ym. 2015 (36)	A 1047	ei raportoitu	keski- määrin 13  kuukautta	28 (3)	9 (1)	13 (1)	1 (0.75)	8 (1)	5 (0.5)	8 (1)	63 (6)
Yhteensä	1 802				21 (1)	43 (2)	4 (0.2)	16 (1)	41 (2)	9 (0.4)	155 (8)

## LIITETAULUKKO 1

### Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR atrial appendage EXPLODE ALL TREES	11
2	(left NEAR3 atrial NEAR3 append*)	15
3	(left NEAR3 atrium NEAR3 append*)	1
4	#1 OR #2 OR #3	17
5	(closur* OR occlus* OR occlud* OR watchman OR amplatzer)	1310
6	MeSH DESCRIPTOR cardiac catheterization EXPLODE ALL TREES	529
7	MeSH DESCRIPTOR septal occluder device	15
8	MeSH DESCRIPTOR Ligation	95
9	((surgery OR surgical) NEAR3 amputat*)	15
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1891
11	((atrial OR atrium) NEAR3 fibrillat*)	733
12	MeSH DESCRIPTOR atrial fibrillation	536
13	#11 OR #12	733
14	#4 AND #10 AND #13	11
15	((((cardiac OR heart OR coronar*) NEAR3 (surger* OR surgical)))	1168
16	MeSH DESCRIPTOR cardiac surgical procedures EXPLODE ALL TREES	1557
17	#15 OR #16	2023
18	#14 AND #17	4

## **Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to January 2015>**

---

- 1 ((cardiac or heart or coronary) adj3 (surger\* or surgic\*).ti,ab,kw. (54)
- 2 ((atrium or atrial) adj3 fibrillat\*).ti,ab,kw. (40)
- 3 ((atrial or atrium) adj3 append\*).ti,ab,kw. (2)
- 4 (left adj3 atrial adj3 append\*).ti,ab,kw. (2)
- 5 (left adj3 atrium adj3 append\*).ti,ab,kw. (0)
- 6 3 or 4 or 5 (2)
- 7 1 and 2 and 6 (0)
- 8 (occlu\* or closu\* or watchman or amplatzer or ligat\*).ti,ab,kw. (243)
- 9 ((surger\* or surgic\*) adj3 (closu\* or amputat\*).ti,ab,kw. (19)
- 10 8 or 9 (246)
- 11 7 and 10 (0)

## **Cochrane Central Register of Controlled Trials <February 2015>**

---

- 1 ((atrial or atrium) adj3 append\*).ti,ab,kw. (155)
- 2 (left adj3 atrial adj3 append\*).ti,ab,kw. (80)
- 3 (left adj3 atrium adj3 append\*).ti,ab,kw. (9)
- 4 Atrial Appendage/ (38)
- 5 1 or 2 or 3 or 4 (159)
- 6 (occlu\* or closu\* or watchman or amplatzer or ligat\*).ti,ab,kw. (13938)
- 7 septal occluder device/ (14)
- 8 Cardiac Catheterization/ (913)
- 9 Ligation/ (475)
- 10 ((surger\* or surgic\*) adj3 amputat\*).ti,ab,kw. (49)
- 11 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (14844)
- 12 ((atrium or atrial) adj3 fibrillat\*).ti,ab,kw. (4295)

- 13 Atrial Fibrillation/ (2206)
- 14 12 or 13 (4458)
- 15 5 and 11 and 14 (28)
- 16 exp Cardiac Surgical Procedures/ (10393)
- 17 ((cardiac or heart or coronar\*) adj3 (surger\* or surgic\*)).ti,ab,kw. (7488)
- 18 16 or 17 (14143)
- 19 15 and 18 (6)

**Ovid MEDLINE(R) <1946 to March Week 1 2015>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <March 05, 2015>**

---

- 1 ((atrial or atrium) adj3 append\*).ti,ab,kw. (3469)
- 2 (left adj3 atrial adj3 append\*).ti,ab,kw. (2206)
- 3 (left adj3 atrium adj3 append\*).ti,ab,kw. (158)
- 4 Atrial Appendage/ (1384)
- 5 1 or 2 or 3 or 4 (3753)
- 6 (occlu\* or closu\* or watchman or amplatzer or ligat\*).ti,ab,kw. (297691)
- 7 septal occluder device/ (1182)
- 8 Cardiac Catheterization/ (40191)
- 9 Ligation/ (18218)
- 10 ((surger\* or surgic\*) adj3 amputat\*).ti,ab,kw. (1011)
- 11 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (339343)
- 12 ((atrium or atrial) adj3 fibrillat\*).ti,ab,kw. (38300)
- 13 Atrial Fibrillation/ (36253)
- 14 12 or 13 (47149)
- 15 5 and 11 and 14 (438)
- 16 exp Cardiac Surgical Procedures/ (169933)
- 17 ((cardiac or heart or coronar\*) adj3 (surger\* or surgic\*)).ti,ab,kw. (61995)
- 18 16 or 17 (195870)



- 19 15 and 18 (123)
- 20 remove duplicates from 19 (121)
- 21 animals/ not (animals/ and humans/) (3907576)
- 22 20 not 21 (117)

**Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <March 05, 2015>**

-----

- 1 ((cardiac or heart or coronary) adj3 (surger\* or surgic\*)).ti,ab,kw. (4065)
- 2 ((atrium or atrial) adj3 fibrillat\*).ti,ab,kw. (4051)
- 3 ((atrial or atrium) adj3 append\*).ti,ab,kw. (354)
- 4 (left adj3 atrial adj3 append\*).ti,ab,kw. (286)
- 5 (left adj3 atrium adj3 append\*).ti,ab,kw. (14)
- 6 3 or 4 or 5 (354)
- 7 1 and 2 and 6 (21)
- 8 (occlu\* or closu\* or watchman or amplatzer or ligat\*).ti,ab,kw. (22602)
- 9 ((surger\* or surgic\*) adj3 amputat\*).ti,ab,kw. (84)
- 10 8 or 9 (22678)
- 11 7 and 10 (7)

**NLM PubMed**

Search	Query	Items found
#11	Search (#9 AND #10)	12
#10	Search ((pubstatusaheadofprint) OR publisher[sb]) OR pubmednotmedline[sb] 1886161	
#9	Search (#7 AND #8)	81
#8	Search ((atrial[Title/Abstract] OR atrium[Title/Abstract])) AND fibrillat*[Title/Abstract] 43531	
#7	Search (#5 AND #6)	127

#6	Search ((cardiac[Title/Abstract] OR heart[Title/Abstract] OR coronar*[Title/Abstract])) AND (surger*[Title/Abstract] OR surgical*[Title/Abstract])	137231
#5	Search (#1 AND #4)	707
#4	Search (#2 OR #3)	330884
#3	Search ((surgical[Title/Abstract] AND amputat*[Title/Abstract])) OR (surger*[Title/Abstract] AND amputat*[Title/Abstract])	9486
#2	Search (occlu*[Title/Abstract] OR closur*[Title/Abstract] OR ligat*[Title/Abstract] OR watchman[Title/Abstract] OR amplatzer[Title/Abstract])	322834
#1	Search ((left[Title/Abstract] AND atrial[Title/Abstract] AND append*[Title/Abstract])) OR (left[Title/Abstract] AND atrium[Title/Abstract] AND append*[Title/Abstract])	3260

#### Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR atrial appendage EXPLODE ALL TREES	11
2	(left NEAR2 atr* NEAR2 appenda*)	15
3	#1 OR #2	17
4	(occlu* OR closu*)	1285
5	(amplatzer OR watchman OR protect af OR prevail)	25
6	MeSH DESCRIPTOR septal occluder device EXPLODE ALL TREES	13
7	MeSH DESCRIPTOR cardiac catheterization EXPLODE ALL TREES	513
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1763
9	#3 AND #8	11

## **Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to December 2014>**

---

- 1 ((atrial or atrium) adj2 append\*).ti,ab,kw. (2)
- 2 (occlu\* or closu\* or watchman or amplatzer or protect af or prevail).ti,ab,kw. (221)
- 3 1 and 2 (0)

## **Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2014>**

---

- 1 ((atrial or atrium) adj2 append\*).ti,ab,kw. (153)
- 2 (left adj2 atrial adj2 append\*).ti,ab. (79)
- 3 Atrial Appendage/ (37)
- 4 1 or 2 or 3 (157)
- 5 (occlu\* or closu\* or watchman or amplatzer or protect af or prevail).ti,ab,kw. (12556)
- 6 septal occluder device/ (14)
- 7 Cardiac Catheterization/ (911)
- 8 5 or 6 or 7 (13346)
- 9 4 and 8 (29)
- 10 ((atrium or atrial) adj2 fibrillat\*).ti,ab,kw. (4243)
- 11 Atrial Fibrillation/ (2201)
- 12 Stroke/ (3527)
- 13 exp "embolism and thrombosis"/ (4687)
- 14 embolism.kw. (371)
- 15 cerebrovascular accident.kw. (1216)
- 16 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (13417)
- 17 9 and 16 (28)

**Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 4 2015>,  
Ovid MEDLINE(R) Daily Update <January 28, 2015>**

---

- 1 ((atrial or atrium) adj2 append\*).ti,ab,kw. (3402)
- 2 (left adj2 atrial adj2 append\*).ti,ab. (2116)
- 3 Atrial Appendage/ (1357)
- 4 1 or 2 or 3 (3674)
- 5 (occlu\* or closu\* or watchman or amplatzer or protect af or prevail).ti,ab,kw. (233747)
- 6 septal occluder device/ (1165)
- 7 Cardiac Catheterization/ (39974)
- 8 5 or 6 or 7 (269075)
- 9 4 and 8 (593)
- 10 ((atrium or atrial) adj2 fibrillat\*).ti,ab,kw. (37400)
- 11 Atrial Fibrillation/ (35693)
- 12 Stroke/ (61523)
- 13 exp "embolism and thrombosis"/ (178933)
- 14 embolism.kw. (5746)
- 15 cerebrovascular accident.kw. (43)
- 16 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (274097)
- 17 9 and 16 (422)
- 18 limit 17 to yr="2000 -Current" (407)
- 19 limit 18 to systematic reviews (17)
- 20 limit 18 to meta analysis (0)
- 21 (systemat\* adj2 review\*).ti,ab. (55156)
- 22 18 and 21 (5)
- 23 (meta-analys\* or metaanalys\* or meta analys\*).ti,ab. (59611)
- 24 18 and 23 (3)
- 25 19 or 20 or 22 or 24 (20)

- 26 limit 18 to randomized controlled trial (17)
- 27 (randomi\* or rct\*).ti,ab. (368450)
- 28 18 and 27 (47)
- 29 26 or 28 (53)
- 30 25 or 29 (66)
- 31 animals/ not (animals/ and humans/) (3882756)
- 32 30 not 31 (64)
- 33 remove duplicates from 32 (63)

**Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 28, 2015>**

---

- 1 ((atrial or atrium) adj2 append\*).ti,ab,kw. (329)
- 2 (left adj2 atrial adj2 append\*).ti,ab,kw. (263)
- 3 or/1-2 (329)
- 4 (occlu\* or closu\* or watchman or amplatzer or protect af or prevail or catheter\*).ti,ab,kw. (25744)
- 5 3 and 4 (147)
- 6 ((atrium or atrial) adj2 fibrillat\*).ti,ab,kw. (3898)
- 7 3 and 5 and 6 (95)
- 8 (systemat\* adj2 review\*).ti,ab. (11064)
- 9 (meta-analys\* or metaanalys\* or meta analys\*).ti,ab. (9701)
- 10 (randomi\* or rct\*).ti,ab. (35008)
- 11 7 and (8 or 9) (1)
- 12 7 and 10 (8)
- 13 11 or 12 (9)