

# Outcomes in patients with atrial fibrillation randomized to receive left atrial appendage closure or oral anticoagulation: Primary results of the CHAMPION-AF clinical trial

Dr. İlke Çelikkale

Dr. İlke Çelikkale

## Left Atrial Appendage Closure or Anticoagulation for Atrial Fibrillation (CHAMPION-AF)

### Çalışmanın Amacı

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik uygulamada en sık karşılaşılan aritmi olup, majör komplikasyonlarından biri embolik inmedir. Non-vitamin K antagonisti oral antikoagülanlar (NOAK), inme riski yüksek hastalarda tercih edilen tedavi seçeneği olmakla beraber; olası kanama komplikasyonları, kullanımlarını sınırlandırabilmektedir. Sol atriyal apendiks kapatılması (SAAK), uzun dönem oral antikoagülan kullanması uygun görülmeyen hasta grubunda onaylanmış bir tedavi seçeneğidir. NOAK tedavisine uygun hasta grubunun SAAK'tan fayda görüp görmediği ise araştırılmamıştır.

"CHAMPION-AF (Watchman Flix versus NOAC for Embolic Protection in the Management of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation)" çalışmasında, uzun dönem antikoagülan tedavi almaya uygun olan non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında; inme riskini azaltmak için SAAK'ın (Watchman FLX cihazı ile), birinci basamak tedavi seçeneği olan NOAK tedavisine alternatif olup olamayacağı araştırılmış ve 3 yıllık etkinlik-güvenlilik sonuçları yayınlanmıştır.

### Metodoloji

- **Çalışma Tasarımı ve Finansman:** Prospektif (devam eden), uluslararası (16 ülke), çok merkezli (141 merkez), randomize ve kontrollü bir klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışma, kullanılan SAAK cihazının üreticisi olan *Boston Scientific* tarafından finanse edilmiş ve FDA tarafından onaylanmıştır.
- **Hasta Popülasyonu ve Randomizasyon:** İskemik inme riski yüksek (ortalama CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru: 3.5; ortalama HAS-BLED skoru: 1.3) ve uzun süreli NOAK kullanımına uygun olan yaklaşık 3.000 non-valvüler AF hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Son 30 gün içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, inme, geçici iskemik atak veya ISTH kriterlerine göre majör kanama öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hastalar 1:1 oranında Watchman FLX cihazı ile SAAK uygulananlar veya standart NOAK tedavisi alanlar olarak randomize edilmiştir.
- **Prosedür:** Cihaz grubundaki hastalara randomizasyondan itibaren 14 gün içinde cihaz implante edilmiştir. İmplantasyon sonrasında hastalar, 3 ay boyunca NOAK ve aspirin, NOAK monoterapisi veya ikili antiplatelet tedavi seçeneklerinden birini almışlar; sonrasında yalnız aspirin veya P2Y12 inhibitörü devam edilmiştir.
- **Takip Süresi:** Her iki koldaki hastalar 3 yıl takip edilmiştir. Toplam takip süresi yaklaşık 60 ay olarak planlanmıştır. Tüm hastalar için 3-12-24-36-48-60. aylarda telefon veya ofis ziyaretleri ile takip planlanmış olup çalışma devam etmektedir. Cihaz grubundaki hastalar belirtilen zaman noktalarına ek olarak implantasyon sonrası 4. ayda transözofageal ekokardiyografi/bilgisayarlı tomografi ile sol atriyal apendiksin görüntülenmesi için çağırılmıştır.

### • Tanımlanan Sonlanım Noktaları

Çalışmada üç ortak birincil sonlanım belirlenmiştir:

1. **Birincil etkinlik sonlanımı:** 3. yılda inme (iskemik/hemorajik), kardiyovasküler ölüm (hemoraji ilişkili ve açıklanamayan ölümler dahil) ve sistemik emboli kompoziti (istatistiksel olarak non-inferiorite için güçlendirilmiş).
2. **Birincil güvenlilik sonlanımı:** ISTH'nin majör kanama ve klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama tanımlarına dayalı olarak, 3. yılda işleme bağlı olmayan kanama (superiorite için güçlendirilmiş).
3. **Birincil etkinlik sonlanımı:** 5. yılda iskemik inme ve sistemik emboli kompoziti (non-inferiorite için güçlendirilmiş).

İkincil sonlanım noktaları:

- **İkincil güvenlilik sonlanımı:** 3. yılda prosedürle ilişkili olan ve olmayan ISTH majör kanama.
- **İkincil net klinik fayda sonlanımı:** 3. yılda kardiyovasküler ölüm, inme ve sistemik emboli; veya prosedürel olmayan kanama kompoziti.

## Temel Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 3.000 hastanın 1.499'u cihaz koluna, 1.501'i ise antikoagülasyon koluna atanmıştır. Yaş ortalaması 71 olup, hastaların yaklaşık %32'si kadındır. Ortalama CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru 3,5 olarak hesaplanmıştır. Hastaların ~%70'inde paroksizmal AF mevcuttur ve %47,8'i daha önce AF ablasyonu geçirmiştir. Cihaz kolunda, vakaların %98,8'inde işlem başarısı elde edilmiştir. Etkili kapatma (4. ayda rezidüel kaçak ≤3 mm) oranı ise %98,6 olarak gözlenmiştir.

3 yıllık takip, cihaz kolunda 1.390 ve kontrol kolunda 1.306 hasta tarafından tamamlanmıştır. Kontrol kolundan cihaz koluna geçiş (crossover) 206 hastada gerçekleşmiştir.

Kardiyovasküler ölüm, inme veya sistemik emboliden oluşan birincil etkinlik sonlanımı, cihaz grubunda 81 hastada (%5,7) ve kontrol grubunda 65 hastada (%4,8) meydana gelmiştir (fark %0,9; %95 GA -0,8 ila 2,6; non-inferiorite için P<0,001).

İşleme bağlı olmayan kanama (birincil güvenlilik sonlanımı), cihaz kolunda 154 hastada (%10,9) ve NOAK kolunda 260 hastada (%19,0) görülmüştür (fark -8,1 yüzde puanı; %95 GA -10,8 ila -5,5; superiorite için P<0,001). Bu durum işlem dışı kanama riskinde %45'lik bir rölaf azalma olduğunu göstermiştir. İşleme bağlı olmayan ISTH majör kanama açısından iki kol arasında fark saptanmazken, klinik olarak anlamlı non-majör kanama, cihaz kolunda 99 hastada (%7,0) ve NOAK kolunda 193 hastada (%14,2) görülmüştür. İşleme bağlı kanamalar da dahil edildiğinde, cihaz kolundaki genel kanama olayları NOAK koluna göre daha düşüktür (%12,8'e karşılık %19,0). Dikkat çekici bir şekilde, ISTH majör kanama (işleme bağlı olan ve olmayan) ikincil sonlanımı için iki kol arasında benzer oranlar gözlenmiştir: Cihaz kolunda %5,9'a karşılık antikoagülasyon kolunda %6,4 (hazard oranı [HR] 0,92; %95 GA 0,68-1,24).

## Klinik Pratiğe Katkısı

Bu çalışma, SAAK işleminin sadece yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülan kullanamayan hastalarda bir "son çare" olmaktan çıkıp, inme profilaksisinde birinci basamak strateji olarak kullanımını destekleyen veriler sunmaktadır. Bu veriler, klinik karar verme süreçlerinde SAAK'ın daha erken evrelerde hastaya sunulmasına ve kişiselleştirilmiş AF yönetimine olanak tanıyabilecek nitelikte olmakla beraber, mevcut kanıtlar ve çalışmanın kısıtlılıkları da göz önünde bulundurularak özenli ve dikkatli yorumlanmalıdır.

Çalışmada 4,8 yüzdeler puan olarak belirlenen "non-inferiority" sınırı, birincil etkinlik sonlanımının; her iki koldaki hastaların %12'sinde gerçekleşeceği varsayımına göre belirlenmiştir. Ancak, birincil etkinlik sonlanımı, SAAK kolundaki hastaların %5,7'sinde; NOAK kolundaki hastaların ise %4,8'inde izlenmiştir. Bir çalışmada yanlış negatifiğe neden olabilecek en önemli durum, çalışmanın gücünün yetersiz olmasıdır. Burada da "non-inferiority", istatistiksel olarak sağlanmış olsa da (P<0,001), gerçekleşen birincil sonlanımların tahmin edilenin yarısından az oluşu göz ardı edilmemelidir.

Yazarların belirlediği birincil güvenlik sonlanımı olan 3 yıllık takipte prosedür ile ilişkisiz kanama insidansı, cihaz kolunda NOAK koluna göre daha düşük bulunmuştur. Ne var ki, prosedür ile ilişkili olaylar da dahil edildiğinde, iki kol arasında majör kanama insidansı anlamlı farklılık göstermemiştir. Cihaz kolundaki hastalarda antiplatelet tedaviye devam edildiğinden, NOAK tedavisinin (özellikle de apiksabanın) günlük aspirin tedavisinde görülene benzer bir kanama riskiyle ve hatta aspirine kıyasla daha düşük bir intrakraniyal kanama riskiyle ilişkili olduğuna dair önceki kanıtlar göz önüne alındığında, sol atriyal apendiks kapatılmasının neden daha düşük bir kanama insidansı ile sonuçlanmasının beklendiği net değildir. Nitekim apiksabanın özellikle olumlu bir güvenlilik profiline sahip olduğuna dair giderek artan kanıtlara rağmen mevcut makale, çalışmada hangi NOAK'ların ne oranlarda kullanıldığına açıklık getirmemektedir.

Benzer hasta popülasyonunda gerçekleştirilen daha küçük bir randomize kontrollü çalışma olan CLOSURE-AF çalışmasında, sol atriyal apendiks kapamanın NOAK tedavisine non-inferior olduğu gösterilememiştir. İki çalışmanın birbiriyle çelişen sonuçları, net önerilerde bulunabilmek için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

NOAK'ların etkinliği ve güvenliği, uzun süredir bilinmekte ve kuvvetli kanıtlarla desteklenmekte iken; "en az onlar kadar etkin" olan bir başka alternatifin uzun vadeli maliyet-etkinliği tartışmaya açık olan bir başka konudur. Yüksek işlem maliyetleri ve cihaz grubunda uzun süreli tekli antiplatelet tedaviye devam edilmesi gerekliliği, özellikle yaş ortalaması 71 ve beklenen yaşam süresi 8-12 yıl olan bir popülasyonda, maliyet-etkinliğin önüne geçebilir.

Çalışmada takipten kopma ve kol değiştirme (crossover) oranlarının kabul edilebilir düzeyde oluşu ve %98'in üzerinde başarılı implantasyon oranı, embolik risk yönetiminde girişimsel yaklaşımın uygulanabilirliğini desteklemektedir. Ancak bu araştırma, yalnızca *Watchman FLX* sistemini değerlendirdiği için temel olarak bir cihaz çalışması olarak görülmelidir. Bu nedenle, sonuçların diğer SAAK cihazlarına genellenebilirliği belirsizliğini korumaktadır. Yine de çalışma, AF yönetiminde hasta tercihinin merkeze alınabileceği alternatif bir yaklaşımın mümkün olabileceğini göstermesi açısından heyecan vericidir. Bununla beraber, cihazlarla ilgili belirsizliklerden de bahsedilmelidir. Sol atriyal apendiks kapatılması, özellikle sporcu hastalarda olumsuz etkileri olabilecek hemodinamik veya endokrin sonuçlara yol açabilir mi? NOAK'ların demans riskini azaltmadaki belirgin faydaları, sadece sol atriyal apendiks kapatılması durumu için de geçerliliğini koruyup korumayacağı

ve benzeri soruların cevabı henüz bilinmemektedir.

Sonuç olarak bu klinik araştırmadan elde edilen veriler, sol atriyal appendiks kapatma işleminin uygun hastalarda vaka bazında daha geniş bir çerçevede düşünülmesini destekliyor olsa da; atriyal fibrilasyon hastalarının büyük bir kısmında bu yöntemin standart NOAK tedavisi kadar etkin olduğunu kesin olarak söylemek için henüz yeterli değildir ve net önerilerde bulunabilmek için uzun dönem sonuçlara ihtiyaç vardır.

#### **Kaynaklar**

- Doshi, S. K., Kar, S., Nair, D. G., vd. (2026). Left Atrial Appendage Closure or Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2517213.
- Marcus, G. M. Left Atrial Appendage Closure — Should Recommendations Be Expanded? *New England Journal of Medicine*, 0(0). <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMe2603846>
- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2024;149(1):e-e156.
- Castellucci LA, Chen VM, Kovacs MJ, et al. Bleeding risk with apixaban vs. rivaroxaban in acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2026;394:1051-1060.