

BLODFORTYNNENDE ETTER TAVI: HVA VET VI, OG HVA TRENGER VI Å VITE?

Bakgrunn og rasjonale for en prospektiv randomisert kontrollert studie av optimal blodfortynnende behandling etter transkateter implantasjon av aortaklaff: ACASA-TAVI

Øyvind H Lie, Seksjon for Intervensjonskardiologi, Kardiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet

Transkateter implantasjon av aortaklaff (TAVI) er en godt etablert behandlingsmodalitet for pasienter med høygradig aortaklaffestenose. TAVI for høygradig aortastenose er en av de virkelig effektive medisinske intervensjonene i moderne kardiologi, med betydelig effekt på både symptomer og overlevelse¹. Alle som har en fot i klinisk kardiologi vil vite at TAVI i økende grad tilbys yngre pasienter uten høy kirurgisk risiko dersom de har fordelaktig anatomi og ønsker transkateterbehandling etter å ha fått balansert informasjon om alternativene. Denne praksisen er i henhold til behandlingsanbefalinger² og kliniske studier^{3,4}.

Med økende forventet levetid hos pasienter som behandles med TAVI øker også viktigheten av optimal langtidsfunksjon av klaffeprotesen. Tidlig klaffedegenerasjon forekommer i TAVI-klaffer, gjerne i form

av påleiringer som beskrives på CT som lav-attenuert klaffebledsfortykkelse (*hypo-attenuated leaflet thickening / HALT*). Dette trombosefenomenet opptrer som regel hos pasienter som bruker platehemmere, og observasjonsstudier har vist at det kan reverseres ved bytte til antikoagulasjon⁵. HALT er assosiert med dårligere klinisk utkomme. Vi tror derfor at riktig valg av blodfortynnende medisin etter TAVI er en viktig faktor for å øke klaffens levetid. Etter kirurgisk implantasjon av biologisk aortaventil er det vanlig å tilråde kortvarig antikoagulasjon selv uten selvstendig indikasjon for denne. Da TAVI vokste frem i de invasive kardiologimiljøene ble derimot strategiene fra PCI adoptert, med dobbel platehemmer som en ryggmargsrefleks. En rekke studier har siden evaluert forskjellige antitrombotiske behandlingsregimer etter TAVI. POPular-TAVI presenterte

to studier som viste at enkel platehemmer er å foretrekke over dobbel platehemmer og at non-vitamin K oral antikoagulasjon (NOAK) alene er å foretrekke over NOAK og platehemmer⁶. GALILEO-studien evaluerte rivaroksaban sammen med singel platehemmer mot dobbel platehemmer i 3 mnder etter TAVI. I GALILEO ble det observert økt dødelighet med renere klaffer⁸. Disse studiene drev frem anbefalingene om at pasienter som har annen selvstendig indikasjon for antikoagulasjon skal ha dette uten tillegg av platehemmer, og at pasienter som ikke har annen

Blodfortynnende strategier testet i meningsfulle studier	SAPT	DAPT	OAC+SAPT
OAC	ACASA-TAVI	ADAPT-TAVR	POPular TAVI 1
OAC+SAPT	ingen	GALILEO	
DAPT	POPular TAVI 2	GALILEO testet OAC+SAPT vs DAPT i 3 mnder, deretter vedlikeholdsbehandling SAPT vs OAC ATLANTIS testet apiksaban over flere forskjellige strata uten styrke for evaluering mot SAPT	

Figur 4 - Eksisterende studier på blodfortynnende etter TAVI. Grønne felt indikerer anbefalte behandlingsregimer for pasienter uten selvstendig indikasjon for antikoagulasjon (SAPT) og for pasienter med selvstendig indikasjon for antikoagulasjon (OAC). DAPT – dual antiplatelet therapy. OAC – oral anticoagulation. SAPT – single antiplatelet therapy.

indikasjon for antikoagulasjon skal ha enkel platehemmer på ubestemt tid etter TAVI. Sist kom den relativt ferske og understyrkede ADAPT-TAVR studerte edoksaban i monoterapi mot dobbel platehemmer, som dessverre ikke lenger er en relevant kontrollgruppe, og rapporterte tegn til god toleranse og reduksjon av HALT med NOAK¹⁰. Noen vil huske ATLANTIS-studien som testet bruken av apiksaban over et tall forskjellige strata som ikke økte vår kunnskap om effekten av NOAK versus singel platehemmer etter TAVI. Bare et lite fåtall av 1500 pasienter i ATLANTIS var i den interessante gruppen¹¹. De to anbefalte blodfortynnende behandlingsstrategiene har dermed aldri blitt evaluert mot hverandre i en klinisk studie (Figur 1).

Studien "*AntiCoagulation versus AcetylSalicylic Acid after Transcatheter Aortic Valve Implantation / ACASA-TAVI*" (ClinicalTrials.gov NCT05035277) er en randomisert kontrollert studie som vil vurdere om systematisk behandling med NOAK etter TAVI kan redusere forekomsten av tidlig klaffedegenerasjon uten at det gir økt risiko for komplikasjoner. Studien måler klinisk relevante endepunkter som er i henhold til konsensusdokumentet VARC-3¹².

ACASA-TAVI er en pragmatisk strategistudie. I det ligger det en utprøving av to behandlingsstrategier, og ikke utprøving av et spesielt medikament. Det er ingen grunn til å tro at det er større betydningsfulle forskjeller mellom de forskjellige anti faktor-Xa NOAK (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban), og ACASA-TAVI legger derfor opp til en klinikknær diskusjon mellom utskrivende lege og pasient om valg av NOAK-preparat for pasienter som er randomisert dit. Designet er en RCT av typen *PROBE* (prospektiv randomisert open-label blindet endepunktstudie), hvilket betyr at pasienten selv vet hvilken blodfortynnende den tar. Derimot har endepunktskomiteén ingen anledning til å avblinde deltakerens allokering. Dynamiske CT-bilder av klaffeprosesen lastes opp under studie-ID for blindet gradering av HALT, og studiespesifikke ekkokardiografiske undersøkelser lastes opp under studie-ID for blindet vurdering.

Det kliniske spørsmålet er todelt: Vil NOAK redusere HALT etter 12 mnder, og vil NOAK øke risiko for den enkelte pasient? Dette todelt kliniske spørsmålet lar seg godt oversette til ko-primære endepunkt. For at NOAK skal fremstå som det beste kliniske behandlingsvalget må det *både* observeres superioritet for reduksjon av HALT og non-inferioritet for de viktige sikkerhetsutkommer. Dette anser vi som en pragmatisk alfavjustering, der begge endepunkt må møtes for at studien skal være såkalt «positiv». Det vil ikke introduseres noen form for språklig spinn i det eventuelle tilfellet der bare ett av de ko-primære endepunkt skulle møtes. Dermed beholdes den totale alfaverdien på 0.05 for studien.

Dette måtte gjøres flere avveininger i dimensjoneringen av studien. Denne type studie planlegges ofte med 80% styrke, hvilket også vil gjelde i ACASA-TAVI. Først kom en annerkjennelse av at HALT er et surrogatendepunkt, og at man må forutsette en relativt uttalt effektstørrelse for å argumentere for nytte. HALT kan forventes etter 12 måneder i ca 20% av pasienter på blodplatehemmere. Indirekte kunnskap fra studier på gamle blodfortynnende regimer fortalte om ca 65% reduksjon i tidlig klaffedegenerasjon. Med 50% reduksjon av HALT med NOAK legger vi oss noe mer pessimistisk i behandlingseffekt enn den tilgjengelige epidemiologiske informasjonen, men opprettholder argumentet for uttalt reduksjon av et surrogatendepunkt. Dimensjoneringen av det andre ko-primære endepunktet er mer kompleks. Trygghetsendepunktet *Safety Composite* skal ivareta to distinkte kliniske bekymringer. For det første, vil introduksjon av NOAK øke forekomsten av blødningskomplikasjoner? For det andre, vil tilbakehold av ASA i NOAK-gruppen øke tromboemboliske hendelser som hjerteinfarkt og slag? Derfor består *Safety Composite* av VARC-3-definert blødning, slag, hjerteinfarkt og død. I planleggingen av de to POPular TAVI-studiene ble det forventet forekomst av dette endepunktet i 33% i ASA-gruppen og 31% i NOAK-gruppen, men disse ble altså ikke sammenlignet direkte^{6,7}. Når vi snakker om non-inferioritet i kliniske studier er det alltid diskusjon om hvor den øvre grensen



Figur 5 - Flytskjema for ACASA-TAVI. ASA - acetylsalicylsyre. NOAC - non-vitamin K oral anticoagulation.

for 95% konfidensintervall skal defineres. Det er ikke uvanlig at det legges opp til en grense på 35% relativ risiko, slik vi også har landet for ACASA-TAVI. Disse samlede betraktninger innebærer at 360 pasienter skal randomiseres for å ha styrke for begge de ko-primære endepunkt som må møtes samtidig, samt å tillate for noe drop-out. Underveis i studien vil styringsgruppen monitorere den blindede totale forekomst av de primære endepunkt for å kunne revidere dimensjoneringen om nødvendig.

Etter 5 og 10 år vil vi telle opp og sammenligne proporsjonen av pasienter med harde kliniske endepunkter i de to gruppene. Vi håper det vil gi oss mer kunnskap om den kliniske viktigheten av optimal antitrombotisk behandling etter TAVI (Figur 2).

ACASA-TAVI er den første randomiserte studien som sammenligner de to anbefalte antitrombotiske behandlingsalternativene etter TAVI, og adresserer dermed et tidligere ustudert spørsmål med klar klinisk relevans. Studien er utprøverinitiert og uavhengig av industrien, fullfinansiert av Helse Sør-Øst og gjennomføres i samarbeid mellom de store TAVI-sentre i Norge. Rundt 100 pasienter er så langt randomisert, og inklusjonen følger forventet takt.

Referanser

- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*. 2010;363:1597-607.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 2022;43:561-632.
- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1706-1715.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1695-1705.
- Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*. 2017;389:2383-2392.
- Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med*. 2020;382:1696-1707.
- Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med*. 2020;383:1447-1457.
- De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, et al. Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:130-139.
- Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:120-129.
- Park DW, Ahn JM, Kang DY, et al. Edoxaban Versus Dual Antiplatelet Therapy for Leaflet Thrombosis and Cerebral Thromboembolism After TAVR: The ADAPT-TAVR Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022;146:466-479.
- Collet JP, Van Belle E, Thiele H, et al. Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *European heart journal*. 2022;43:2783-2797.
- Généreux P, Piazza N, Alu MC, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J*. 2021.