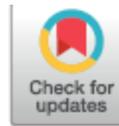


NOTION-3

Prof. MUDr. Ivo Bernat PhD, FESC

Kardiologická klinika, Komplexní kardiovaskulární centrum FN Plzeň,
Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Routine revascularization with percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease undergoing transcatheter aortic valve implantation – the third nordic aortic valve intervention trial – NOTION-3



Muhammad Sabbah, MD^a, Karsten Veien, MD^b, Matti Niemela, MD^c, Phillip Freeman, MD, PhD^d, Rickard Linder, MD, PhD, FESC^{e,f}, Dan Ioanes, MD^g, Christian Juhl Terkelsen, MD, DMSc^{h,i}, Olli A. Kajander, MD, PhD^j, Sasha Koul, MD^k, Mikko Savontaus, MD^l, Pasi Karjalainen, MD, PhD^j, Andrejs Erglis, MD^m, Mikko Minkkinen, MD^j, Troels Jørgensen, MD, PhD^a, Lars Sondergaard, MD, PhD, DMSc^{a,n}, Ole De Backer, MD, PhD^a, Thomas Engstrøm, MD, PhD, DMSc^{a,n}, and Jacob Lønborg, MD, PhD, DMSc^a *Denmark; Finland; Sweden*

Background Coronary artery disease (CAD) frequently coexists with severe aortic valve stenosis (AS) in patients planned for transcatheter aortic valve implantation (TAVI). How to manage CAD in this patient population is still an unresolved question. In particular, it is still not known whether fractional flow reserve (FFR) guided revascularization with percutaneous coronary intervention (PCI) is superior to medical treatment for CAD in terms of clinical outcomes.

Study design The third Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION-3) Trial is an open-label investigator-initiated, multicenter multinational trial planned to randomize 452 patients with severe AS and significant CAD to either FFR-guided PCI or medical treatment, in addition to TAVI. Patients are eligible for the study in the presence of at least 1 significant PCI-eligible coronary stenosis. A significant stenosis is defined as either FFR ≤ 0.80 and/or diameter stenosis $> 90\%$. The primary end point is a composite of first occurring all-cause mortality, myocardial infarction, or urgent revascularization (PCI or coronary artery bypass graft performed during unplanned hospital admission) until the last included patient have been followed for 1 year after the TAVI.

Summary NOTION-3 is a **multicenter, multinational randomized trial** aiming at comparing FFR-guided revascularization vs medical treatment of CAD in patients with severe AS planned for TAVI. (Am Heart J 2023;255:39–51.)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 12, 2024

VOL. 391 NO. 23

PCI in Patients Undergoing Transcatheter Aortic-Valve Implantation

J. Lønborg, R. Jabbari, M. Sabbah, K.T. Veien, M. Niemelä, P. Freeman, R. Linder, D. Ioanes, C.J. Terkelsen, O.A. Kajander, S. Koul, M. Savontaus, P. Karjalainen, A. Erglis, M. Minkkinen, R. Sørensen, H.-H. Tilsted, L. Holmvang, G. Bieliauskas, J. Ellert, J. Piuholo, A. Eftekhari, O. Angerås, A. Rück, E.H. Christiansen, T. Jørgensen, B.T. Özbek, C. Glinge, L. Søndergaard, O. De Backer, and T. Engstrøm, for the NOTION-3 Study Group*

Kombinace nemoci koronárních tepen a těžké aortální stenózy

- Nejasný přínos perkutánní koronární intervence (PCI) u pacientů se stabilní koronární nemocí a těžkou aortální stenózou, kteří podstupují TAVI.
- Hypotéza, že PCI stenózy koronárních tepen s frakční průtokovou rezervou (FFR) $\leq 0,80$ nebo s angiografickým nálezem $\geq 90\%$ stenózy koronární tepny spolu s TAVI u pacientů se stabilní koronární nemocí a těžkou aortální stenózou zlepší klinické výsledky ve srovnání s TAVI bez PCI.
- Randomizace - buď PCI nebo konzervativní léčba, přičemž všichni pacienti podstoupili TAVI.

Těžká aortální stenóza + alespoň jedna $\geq 90\%$ stenóza koronární tepny dle angiograf. hodnocení nebo FFR $\leq 0,80$

PCI skupina - kompletní revaskularizace všech lézí vhodných pro PCI o průměru alespoň 2,5 mm splňující kritéria

Neúplná revaskularizace pouze v případě, že alespoň jedna léze byla považována za nezpůsobitou pro PCI, CTO dle uvážení výkon provádějícího lékaře.

Optimálně PCI před TAVI, ev. současně s TAVI nebo až 2 dny po TAVI.

- **Primární endpoint :**

kombinace úmrtí z jakékoli příčiny, infarkt myokardu nebo urgentní revaskularizace

- **Sekundární endpointy:**

individuální komponenty primárního; smrt z kardiovaskulárních příčin; periprocedurální nebo spontánní IM; další revaskularizace; trombóza stentu; hospitalizace pro srdeční selhání; CMP; krvácení (VARC); akutní selhání ledvin; NYHA a CCS 1 a 12 měsíců po TAVI;

Vylučovací kritéria: stenoza kmene, AKS, selhání ledvin, indikace valve in valve

Charakteristika souboru

Characteristic	PCI (N=227)	Treatment (N=228)
Median age (IQR) — yr	82 (78–85)	81 (78–85)
Female sex — no. (%)	73 (32)	75 (33)
Median body-mass index (IQR) †	26 (24–29)	26 (24–29)
Median STS-PROM score (IQR) — % ‡	3 (2–4)	3 (2–4)
New York Heart Association class — no. (%)		
I	21 (9)	23 (10)
II	101 (44)	110 (48)
III	103 (45)	89 (39)
IV	2 (1)	6 (3)
Median creatinine level (IQR) — $\mu\text{mol/liter}$ §	89 (74–109)	87 (73–106)
Median aortic-valve area (IQR) — cm^2	0.7 (0.6–0.8)	0.7 (0.6–0.8)
Median peak aortic-valve gradient (IQR) — mm Hg	75 (64–90)	75 (66–90)
Median left ventricular ejection fraction (IQR) — %	60 (50–60)	60 (50–60)
Medical history — no. (%)		
History of PCI	28 (12)	37 (16)
History of myocardial infarction	14 (6)	24 (11)
History of CABG	7 (3)	10 (4)
Treatment of hypercholesterolemia	158 (70)	169 (74)
Diabetes mellitus	59 (26)	61 (27)
Treatment of hypertension	158 (70)	168 (74)
Current or former smoking	113 (50)	133 (58)
History of stroke or transient ischemic attack	48 (21)	47 (21)
Previous malignant disease	45 (20)	45 (20)
Chronic obstructive pulmonary disease	49 (22)	64 (28)
Atrial fibrillation	81 (36)	74 (32)
Peripheral artery disease	19 (8)	26 (11)

Charakteristika PCI a TAVI :

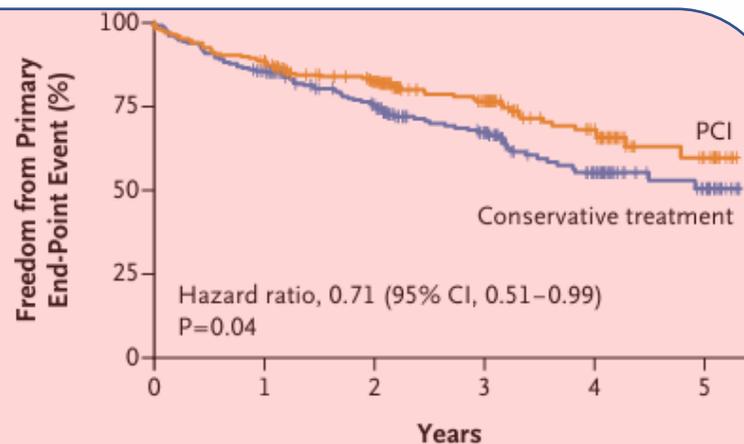
Variable	PCI (N = 227)	Conservative Treatment (N = 228)
Angiographic findings		
Median no. of physiologically significant lesions per patient (IQR) [†]	1 (1–2)	1 (1–2)
No. of lesions with fractional flow reserve ≤ 0.80	167	155
No. of lesions with diameter stenosis $\geq 90\%$	184	162
Median largest diameter stenosis (IQR) — %	90 (80–90)	90 (71–90)
Median SYNTAX score (IQR) [‡]	9 (6–14)	9 (5–14)
PCI procedure[†]		
Median no. of days from randomization to PCI (IQR)	9 (1–26)	—
Timing of PCI — no./total no. (%)		
Before TAVI	163/219 (74)	—
Concomitant with TAVI	37/219 (17)	—
After TAVI	19/219 (9)	—
Complete revascularization achieved — no./total no. (%) [§]	194/219 (89)	—
TAVI procedure		
Median no. of days from randomization to TAVI (IQR)	34 (7–62)	25 (2–54)
Balloon-expandable heart valve — no. (%)	90 (40)	95 (42)

Primární a sekundární endpointy :

End Point	PCI (N=227)	Conservative Treatment (N= 228)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>number (percent)</i>			
Primary end point: MACE†	60 (26)	81 (36)	0.71 (0.51–0.99)	0.04
Secondary end points				
Death from any cause	53 (23)	62 (27)	0.85 (0.59–1.23)	
Myocardial infarction‡	17 (7)	31 (14)	0.54 (0.30–0.97)	
Urgent revascularization§	5 (2)	25 (11)	0.20 (0.08–0.51)	
Death from cardiovascular causes¶	20 (9)	30 (13)	0.67 (0.38–1.19)	
Any revascularization	6 (3)	48 (21)	0.12 (0.05–0.27)	
Stroke	23 (10)	35 (15)	0.67 (0.39–1.14)	
Safety end points				
Any bleeding event	64 (28)	45 (20)	1.51 (1.03–2.22)	
Life-threatening or disabling	23 (10)	16 (7)		
Major	26 (11)	22 (10)		
Minor	53 (23)	36 (16)		
Stent thrombosis	1 (<1)	2 (1)	—	
Acute kidney failure	12 (5)	26 (11)	0.45 (0.23–0.89)	

Primární endpoint
a jeho tři složky :

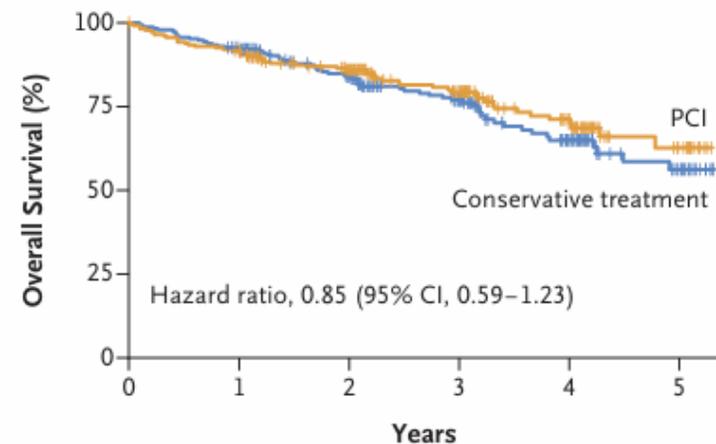
A Death from Any Cause, Myocardial Infarction, or Urgent Revascularization (primary end point)



No. at Risk

PCI	227	199	161	109	58	14
Conservative treatment	228	191	148	91	46	18

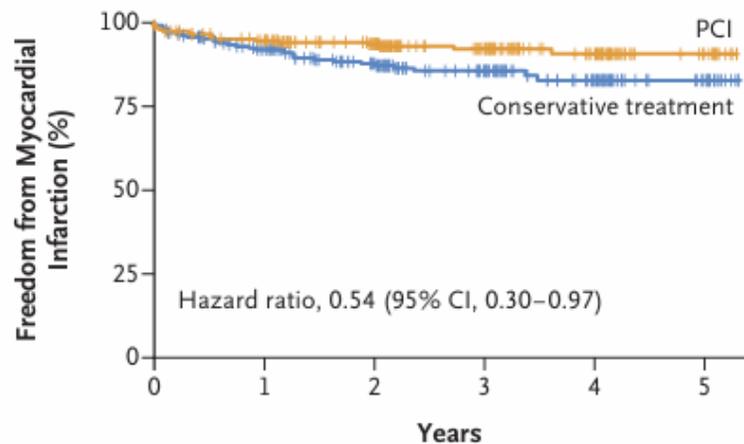
B Death from Any Cause



No. at Risk

PCI	227	206	168	115	60	15
Conservative treatment	228	207	166	103	54	20

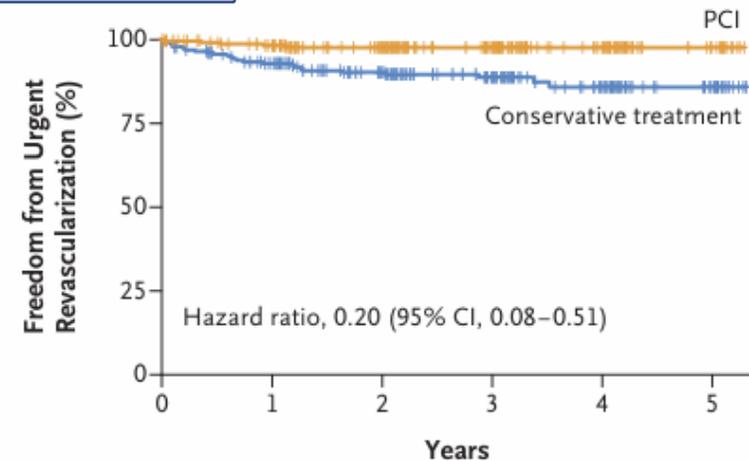
C Myocardial Infarction



No. at Risk

PCI	227	199	161	109	58	14
Conservative treatment	228	193	150	92	47	18

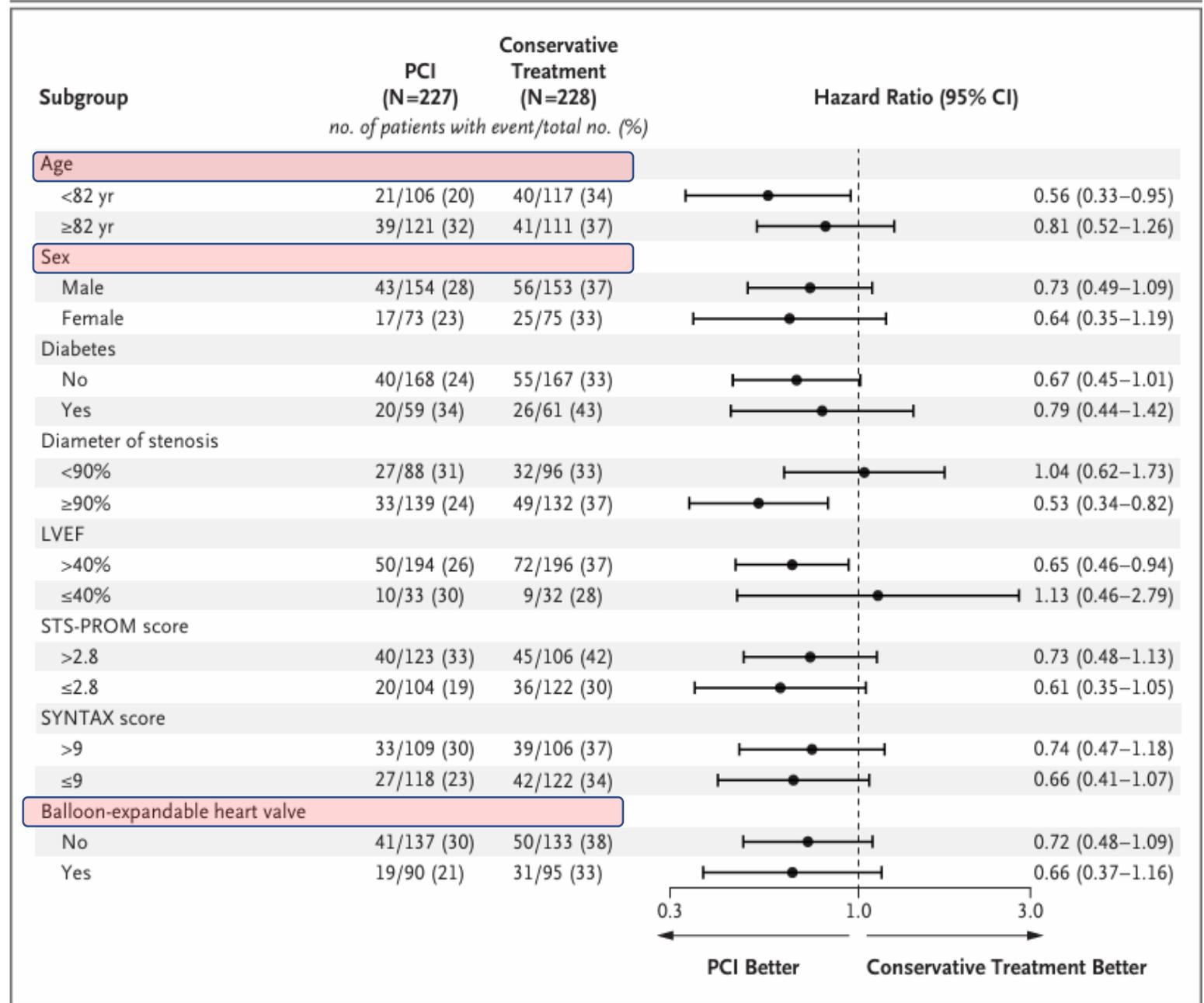
D Urgent Revascularization



No. at Risk

PCI	227	202	164	112	59	15
Conservative treatment	228	195	153	94	48	19

Srovnání podskupin :



Výsledky :

455 pacientů před TAVI: **227** ve skupině **PCI** a **228** ve skupině léčených **konzervativně**.

Medián doby sledování 2 roky, **primární endpoint** ve skupině s PCI u 60 pacientů (**26 %**) a ve skupině s konzervativní léčbou u 81 pacientů (**36 %**), $p=0.04$.

Krvácivá příhoda se vyskytla u 64 pacientů (28 %) ve skupině s PCI a u 45 (20 %) ve skupině s konzervativní léčbou.

Závěr

U pacientů s onemocněním koronárních tepen, kteří podstoupili TAVI, byla PCI spojena s nižším

rizikem úmrtí z jakékoli příčiny, infarktu myokardu nebo urgentní revaskularizace než léčba

konzervativní.

Dopad na praxi : Výhody PCI před TAVI: snížení kardiovaskulárního rizika, lepší prognóza.
Výzvy tohoto přístupu: riziko krvácení, individuální faktory pacienta.

Nutná individualizace stran provedení PCI (věk, celkový zdravotní stav, životní expektance, komplexnost nálezu, riziko krvácení); pacienti s recentním akutním koronárním syndromem a stenózou kmene nebyli do této studie zařazeni.