

## Hemmung der PCSK9 senkt VTE-Risiko

Marston NA et al. The Effect of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Inhibition on the Risk of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2020; 141: 1600–1607

**Die Beziehung zwischen Cholesterinspiegel und dem Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) ist bisher ungenügend verstanden. Observationsstudien haben unterschiedliche Ergebnisse berichtet – einige fanden einen Zusammenhang zwischen LDL-Spiegeln und einem erhöhten VTE-Risiko, andere konnten diese Assoziation nicht zeigen. Neuere genetische Studien haben jedoch einen möglichen Link aufgezeigt.**

Die Autoren um Marston aus Boston untersuchten in ihrer Arbeit den Effekt einer Hemmung der Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK 9) auf das VTE-Risiko; ferner untersuchten sie mögliche Mechanismen und die Effektivität der Inhibition in Subgruppen mit klinisch und genetisch definiertem Risiko. Dafür führten sie eine Post-hoc-Analyse des FOURIER-Trials durch, der untersucht hatte, ob Evolocumab das Risiko von VTE-Ereignissen reduziert. Ferner wurden Daten des FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES in Metaanalysen untersucht, um den Klaseffekt einer PCSK9-Hemmung auf das Risiko von VTE zu untersuchen. Außerdem

untersuchten die Autoren Lipid-Ausgangswerte, um mögliche Mechanismen der VTE-Reduktion durch Evolocumab aufzuzeigen. Zudem wurde eine explorative genetische Analyse durchgeführt.

### Ergebnisse

Im FOURIER lag die Hazard-Ratio (HR) für die VTE mit Evolocumab bei 0,71, es zeigte sich kein Effekt im ersten Jahr (HR: 0,96; 95 %-KI 0,57–1,62), jedoch eine Reduktion um 46 % nach einem Jahr (HR: 0,54; 95 %-KI 0,33–0,88;  $p = 0,014$ ). Die Metaanalyse des FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES zeigte eine relative Risikoreduktion um 31 % bei der VTE durch die Hemmung der PCSK9 (HR: 0,69; 95 %-KI 0,53–0,90;  $p = 0,007$ ). Zwischen dem Ausgangswert des LDL und der Größe des VTE-Risikos gab es keine Beziehung. Patienten mit höheren Ausgangswerten des Lipoprotein-A-Levels hatten dagegen unter Evolocumab geringere Spiegel und ein geringes Risiko der VTE. Modelliert als kontinuierliche Variable zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen dem Lp(a)-Ausgangswert und der Größe der VTE-Risikoreduktion. Ein polygeneti-

scher Risiko-Score identifizierte Patienten, die ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko für eine VTE hatten und die eine größere relative und absolute Risikoreduktion im Vergleich zu Patienten ohne hohes genetisches Risiko hatten.

### FAZIT

Die Hemmung der PCSK9 reduzierte signifikant VTE-Ereignisse. Die Assoziation zwischen dem Grad der Lp(a)-Senkung und der Größe der VTE-Reduktion legt die Vermutung nahe, dass Lp(a) ein Mediator dieses Effekts ist. Die Autoren schließen, dass dieser Befund aufgrund der aktuell laufenden Entwicklung von potenten Lp(a)-Inhibitoren von besonderem Interesse ist. Die Autoren nennen als eine wesentliche Limitation ihrer Studie unter anderem, dass die VTE kein vorher definierter Endpunkt des FOURIER-Trials und ihre Inzidenz gering war.

MOR Dr. med. Benedikt Lampl, Regensburg