

## Lipidsenkung in der Sekundärprävention

# PCSK9-Hemmer auch bei Aortenstenose

**PCSK9-Hemmer sind potente Lipidsenker, die das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse weiter senken. In den Guidelines haben sie auch entsprechend Eingang gefunden. Evolocumab scheint sich jetzt auch bei Patienten mit Aortenstenose zu empfehlen. Das zeigte eine Post-hoc-Analyse der FOURIER-Studie, die am Kongress des American College of Cardiology präsentiert wurde.**

PCSK9-Hemmer sollten bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) zum Einsatz kommen. Als Reihenfolge schlug Prof. Salim Virani, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, USA, vor, PCSK9-Hemmer nach der Stufe mit Ezetimibe einzusetzen. Denn der Zusatz von Ezetimibe zur Statintherapie zeigte im Vergleich zur alleinigen Statintherapie in der IMPROVE-IT-Studie eine zusätzliche LDL-Cholesterin-Reduktion um 24 Prozent (1). Gerade Patienten mit dem höchsten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom haben den grössten Nutzen von dieser Kombination (2). Die amerikanischen wie auch die europäischen Guidelines (und auch die schweizerischen, Anmerkung der Redaktion) empfehlen zur LDL-Cholesterin-Senkung bei ASCVD-Patienten eine Statintherapie, bei ungenügender Reduktion die Zugabe von Ezetimibe und bei Patienten mit sehr hohem Risiko die weitere Zugabe eines PCSK9-Hemmers (3–5).

### Hoffnung bei Aortenstenose

Der Nutzen von PCSK9-Hemmern auf das kardiovaskuläre Risiko konnte mit zwei grossen Endpunktstudien unter Beweis gestellt werden (6, 7). Die PCSK9-Hemmung scheint auch bei Patienten mit Aortenstenose einen Nutzen zu bringen, wie eine Analyse der FOURIER-Studie zeigte. Aortenklappenstenosen aufgrund von Kalzifikationen seien mit einer Prävalenz von 5 Prozent bei Erwachsenen relativ häufig, berichtete Dr. Brian Bergmark vom Brigham and Women's Hospital, Boston, USA. Die Einjahresmortalität bei erkrankten Patienten beträgt zwischen 25 und 50 Prozent. Zur Kalzifizierung trägt auch ein erhöhter Lipoprotein-(a)-(Lp[a]-) Spiegel bei, der seinerseits einen unabhängigen Risikofaktor für Arteriosklerose darstellt. In früheren Untersuchungen konnte ein Zusammenhang von erhöhten Lp(a)-Spiegeln und einer beschleunigten Progression der Aortenstenose mit erhöhtem Risiko für einen Klappenersatz gezeigt werden (8). Wird der Lp(a)-Spiegel durch eine Hemmung von PCSK9 reduziert, sinkt auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (9). Das zeigte eine Auswertung der FOURIER-Studie, innerhalb dieser über 25 000 Patienten mit etablierter ASCVD während 2,2 Jahren den PCSK9-Hemmer Evolocumab oder

Plazebo erhielten. Der mediane Lp(a)-Ausgangswert lag bei 37 nmol/l, nach 48 Wochen war er in der Evolocumabgruppe signifikant um median 27 Prozent gesunken. Bei Patienten mit Lp(a)-Werten über dem Median reduzierte Evolocumab das Risiko für KHK-bedingten Tod, Myokardinfarkt oder dringende Revaskularisierung signifikant um 23 Prozent, bei Patienten mit Lp(a)-Werten unter dem Median um 7 Prozent. Je höher der Lp(a)-Wert liegt, desto grösser scheint der Nutzen einer PCSK9-Hemmung zu sein, ungeachtet des LDL-Cholesterin-Spiegels (9).

Ob eine PCSK9-Hemmung mit Evolocumab Aortenstenosenereignisse (Verschlechterungen oder Klappenersatz) bei Patienten mit ASCVD verhindert, untersuchte eine Post-hoc-Analyse der FOURIER-Studie, die Bergmark am Kongress präsentierte. Während im ersten Behandlungsjahr noch ein signifikanter Unterschied sichtbar war, begann danach das Risiko unter Evolocumab im Vergleich zu Plazebo signifikant um 52 Prozent zu sinken (Hazard Ratio: 0,48; 95%-Konfidenzintervall 0,25–0,93;  $p = 0,026$ ). Diese interessanten Ergebnisse müssen nun in einer randomisiert kontrollierten Studie bestätigt werden (10). Limitierend ist jedoch die Tatsache, dass es insgesamt wenig Aortenstenosenereignisse gab. Ein Grund dafür könnte auch in der Detektionsrate liegen, die aufgrund der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen insgesamt unter Evolocumab möglicherweise zu tief war. Zudem sei zu Studienbeginn nicht bekannt gewesen, wie viele Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits an Aortenstenosen gelitten hätten und wie schwerwiegend diese gewesen seien, so Bergmark abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Non-statin selection in secondary ASCVD prevention should be sequential with Ezetimibe first and then PCSK9i», Jahreskongress des American College of Cardiology, 28. bis 30. März 2020, virtuell.



## Referenzen:

1. Cannon CP et al.: Ezetimibe Added to Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
2. Bohula EA et al.: Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 911–921.
3. Grundy SM et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019; 139: e1046–e1081.
4. Mach F et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188.
5. AGLA (Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose): Behandlungsstrategien bei Dyslipidämien: <https://www.agla.ch/atherosklerose/praevention-der-atherosklerose/behandlungsstrategien-bei-dyslipidämien>. Letzter Zugriff 28.5.20.
6. Sabatine MS et al.: FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
7. Schwartz GG et al.: ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107.
8. Capoulade R et al.: Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1236–1246.
9. O’Donoghue ML et al.: Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2019; 139: 1483–1492.
10. Bergmark B et al.: PCSK9-Inhibition and aortic stenosis in the FOURIER-Trial. Presented at ACC 2020 virtual, Presentation 914–08 (ID 3727)