

Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

Osteoporose nach der Menopause: Eine innovative Therapie?

Fragestellung

Osteoporose ist ein bedeutender Faktor für das Frakturrisiko. Dennoch werden, selbst nach einer Fraktur, weniger als 25% der Patienten behandelt. Bei einer seltenen genetischen Erkrankung sind Knochenmasse und Frakturresistenz erhöht. Verantwortlich dafür ist eine Sklerostin-Defizienz. Das von den Osteozyten produzierte Molekül ist ein Negativregulator der Knochenbildung, welcher den Signalweg von WNT (einem Glykoprotein) hemmt und die Osteoblastenproduktion sowie -aktivität verringert. Romosozumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an Sklerostin bindet, dessen Wirkung hemmt und dabei sowohl die Knochenbildung anregt als auch die Knochenresorption verringert. Eine Phase-2-Studie hatte unter Romosozumab eine Zunahme der Knochendichte, eine Abnahme der Knochenresorptions- und eine Zunahme der Knochenbildungsmarker gezeigt. Sind in einer Phase-3-Studie dieselben Resultate zu beobachten?

Methode

Die FRAME-Studie (Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis) ist randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert. Die

Patientinnen erhielten im Verhältnis von 1:1 entweder 12 Monate lang s.c. 210 mg Romosozumab oder Plazebo. Ihr Alter betrug 55–90 Jahre. Sie mussten einen T-Score am Schenkelhals oder an der Hüfte von $-2,5$ bis $-3,5$ aufweisen. Nach 12-monatiger Romosozumab-Einnahme erhielten alle Probandinnen 12 Monate lang Denosumab (Prolia®). Patientinnen mit einer Hüft- oder zwei Wirbelsäulenfrakturen wurden ausgeschlossen. Ein Vitamin-D-Mangel wurde vor der Behandlung ausgeglichen. Primärer Endpunkt war die Inzidenz neuer Wirbelsäulenfrakturen nach 12 und 24 Monaten. Unter den sekundären Endpunkten wurde die Inzidenz nicht vertebraler Frakturen erfasst.

Resultate

Es wurden 7180 Patientinnen eingeschlossen. 3591 erhielten Plazebo und 3589 Romosozumab. Nach 12 Monaten wiesen 16 Patientinnen der Romosozumab-Gruppe eine neue Wirbelsäulenfraktur auf, gegenüber 59 in der Plazebo-Gruppe, $p < 0,001$, RR 0,27. Neue nicht vertebrale Frakturen traten bei 56 der Patientinnen unter Romosozumab und 75 unter Plazebo auf (n.s.). Die Knochendichte nahm unter Romosozumab im Vergleich zu Plazebo signifikant zu. Dieser Nutzen bestand auch nach 24 Monaten fort.

Probleme

Die Behandlungsdauer ist relativ kurz und die Langzeitwirkung von Romosozumab unbe-

kannt. Ebenfalls ungeklärt ist, ob die Behandlung wiederholt werden kann. Die geringe Inzidenz neuer Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei Frauen aus Südamerika, ist eine unerklärliche Überraschung. Die Zahl der nicht vertebralen Frakturen ist in beiden Gruppen, ebenfalls unerklärlicherweise, identisch.

Kommentar

Die Resultate bezüglich der Wirbelsäulenfrakturen sind überzeugend. Interessanterweise wurde Sklerostin erst im Jahr 1999 entdeckt und hat nun weniger als 20 Jahre später zu einer Phase-3-Studie mit positiven Resultaten geführt. Wie häufig bei wirklich innovativen Therapien, wird die Entwicklung durch Grundlagenforschung ermöglicht. Romosozumab scheint also einen Platz in der Behandlung von Osteoporose nach der Menopause einzunehmen, obgleich einige Fragen, wie z.B. das Auftreten zweier atypischer Frakturen in der Romosozumab-Gruppe, noch ungeklärt sind. Mit Sicherheit wird der ideale Einsatz von Romosozumab in der Osteoporosebehandlung noch durch weitere Studien geklärt. Übrigens war die Universität Genf an dieser Studie beteiligt.

Cosman F, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1532–43. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607948>

Elektrische Kardioversion: Edoxaban oder Enoxaparin + Vitamin-K-Antagonist zur Prävention?

Edoxaban (Lixiana®) ist ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor. Es gibt nur wenige Studien über seinen präventiven Einsatz bei einer Kardioversion aufgrund von Vorhofflimmern. Eine Studie an >2000 Patienten mit elektiver Kardioversion hat nun die Gleichwertigkeit der Behandlung mit Edoxaban oder Enoxaparin + Warfarin bezüglich der Prävention von Schlaganfällen, systemischen Embolien, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Sterblichkeit gezeigt. Einfacher und genauso wirksam...

Goette A. *Lancet.* 2016;388(10055):1995–2003. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31474-X/ppt](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31474-X/ppt)

Adipositas: der Nutzen einer 30-sekündigen (!) Intervention

Englische Hausärzte sprachen bei Patienten mit einem BMI von 30 oder höher innerhalb von 30 Sekunden das Problem der Adipositas

an, indem sie diesen entweder die Empfehlung gaben, abzunehmen oder die Teilnahme an einem Verhaltenstraining anboten. 12 Monate später hatten die Patienten, denen zur Teilnahme an einem Verhaltenstraining geraten wurde, 2,4 kg verloren, gegenüber 1 kg in der Gruppe, der nur zum Abnehmen geraten wurde. Zufall oder tatsächlicher Nutzen?

Aveyard P, et al. *Lancet.* 2016;388(10059):p2492–2500. [http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31893-1](http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31893-1)

COPD mit mässiger Entsättigung: Sauerstoff?

Bei Patienten mit mässiger Entsättigung von 89–93% im Ruhezustand oder beim 6-Minuten-Gehtest ($\text{SaO}_2 > 80\%$ während 5 Minuten oder $\text{SaO}_2 < 90\%$ während > 10 Sekunden) wurde die Langzeitwirkung einer Sauerstofftherapie (2 l/min) analysiert. Während eines 1- bis 6-jährigen Follow-up ergab die Sauerstofftherapie gegenüber einer Nichtanwendung keinen Nutzen in Bezug auf die Spitaleinwei-

sungs- und Exazerbationsrate. Auch die Lebensqualität verbesserte sich nicht. Enttäuschend, aber vielleicht erwartet...

The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. *N Engl J Med.* 2016;375:1617–27.

Isoliertes Vorhofflimmern: doch nicht so isoliert?

Bei ca. 10% aller Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) tritt isoliertes VHF auf. Vor einer Ablation wurden 53 Patienten mit isoliertem VHF einem Herz-MRT und einer 31P-Magnetresonanzspektroskopie unterzogen, um die Stoffwechselfunktion des Herzens zu untersuchen. Die Ejektionsfraktion (EF) des LV betrug vor der Ablation 61% gegenüber 71% in der Kontrollgruppe. 6–9 Monate nach der Ablation hatten sich die EF und die Spektroskopieresultate im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verbessert. Vielleicht ist isoliertes VHF eher ein Marker für Herzläsionen...

Wijesurendra RS, et al. *Circulation.* 2016;134:1068–81.