

Bisphosphonate im Überblick

Bisphosphonate sind heute eine etablierte Stoffgruppe zur Behandlung metabolischer Knochenkrankungen. Die Indikationsgebiete umfassen Morbus Paget des Knochens, Tumor-assoziierte Hypercalcämien, osteolytische Knochenmetastasen verschiedener Tumore sowie postmenopausale und glucocorticoinduzierte Osteoporose. Das selektive Targeting des Knochengewebes ergibt sich aus der starken Affinität zum Hydroxyapatit. Hauptangriffsort sind die Osteoklasten, obwohl die genauen molekularen Wirkmechanismen noch nicht eindeutig identifiziert sind. Hauptziel der weiteren Entwicklung neuer Substanzen ist die Bereitstellung hochpotenter, oral applizierbarer und nebenwirkungsarmer Bisphosphonate. Dabei werden zur Zeit unter anderem Phosphonobernsteinsäurederivate und Phosphonoglutar säurederivate untersucht.

Bisphosphonate wurden erstmals 1865 synthetisiert [1] und bei zahlreichen industriellen Prozessen z. B. als Wasserenthärter oder Antikorrosiva angewendet. Nach den grundlegenden Arbeiten von Fleisch [2, 3] zur knochenmineralisierenden und osteotropen Wirkung der Substanzen erfolgte ihre Entwicklung zur Therapie metabolischer Knochenkrankungen. Die Indikationsgebiete umfassen heute Morbus Paget des Knochens,

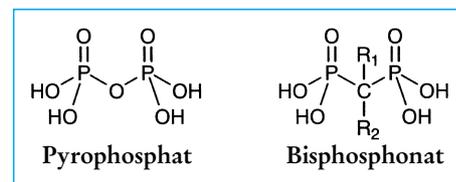


Abb. 1. Pyrophosphat und Bisphosphonat

Tab. 1. Übersicht über Bisphosphonate

INN	R ₁	R ₂	relative Potenz	Handelsname
Etidronsäure	OH	CH ₃	1	Diphos [®] , Didronel [®] , Etidronat [®] 200
Clodronsäure	Cl	Cl	10	Bonefos [®] , Ostac [®]
Cimadronsäure	H	NH-	–	–
Tiludronsäure	H	S-	10	Skelid [®]
Pamidronsäure	OH	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100	Aredia [®]
Alendronsäure	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100–1000	Fosamax [®]
Neridronsäure	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100	–
Olpadronsäure	OH	CH ₂ -CH ₂ -N() CH ₃	100–1000	–
Ibandronsäure	OH	CH ₂ -CH ₂ -N() CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	1000–10000	Bondranat [®]
EB-1053	OH	CH ₂ -CH ₂ -N()	100–1000	–
Risedronsäure	OH	CH ₂ -	1000–10000	Actonel ^{®(a)}
Minodronsäure	OH	CH ₂ -	> 10000	–
Zoledronsäure	OH	CH ₂ -N()	> 10000	–

a) bisher nur in den USA zugelassen

Tumor-assoziierte Hypercalcämien, osteolytische Knochenmetastasen verschiedener Tumore sowie postmenopausale und glucocorticoidinduzierte Osteoporose.

Chemische Grundlagen

Bisphosphonate können als Analoga des Pyrophosphats angesehen werden, in denen die P-O-P Teilstruktur durch die P-C-P Struktur ersetzt wurde (Abb. 1). Ausgangspunkt der Entwicklung war Anfang der 60er Jahre die Beobachtung, daß Pyrophosphat die Auflösung des Hydroxyapatits, des mineralischen Knochenhauptbestandteils, hemmt [4]. Allerdings wird Pyrophosphat enzymatisch zu rasch abgebaut, um therapeutische Anwendung zu finden. Die P-C-P Gruppe ist hingegen metabolisch stabil. Tabelle 1 faßt Bisphosphonate zusammen, die zur Anwendung am Menschen zugelassen sind bzw. sich in verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung befinden.

Pharmakodynamik

Das Knochengewebe erhält seine Festigkeit durch die Einlagerung anorganischer Bestandteile, besonders von Hydroxyapatit aber auch Fluorapatit sowie weiterer Calciumsalze, in die organische Interzellularsubstanz. Die organischen Bestandteile des Knochens bestehen in erster Linie aus Kollagenfasern. Die Knochensubstanz unterliegt einem ständigen Umbau wobei Osteoklasten, mehrkernige, amöboide bewegliche Riesenzellen, den Knochen abbauen während Osteoblasten ihn wiederum aufbauen. Beide Zelltypen bilden eine hormonell kontrollierte Funktionseinheit. Der Kreislauf des ständigen Umbaus ist für die Calciumhomöostase des Organismus und die Elastizität des Knochens essentiell. Darüber hinaus erlaubt der ständige Umbau, das Skelett an wechselnde Anforderungen anzupassen. Der Abbau eines Knochensegments erfolgt dabei in etwa 2 – 4 Wochen, während der Aufbau 3 – 4 Monate erfordert. Eine fehlende Balance zwischen Auf- und Abbau führt zu Knochenerkrankungen. Bisphosphonate greifen in diesen Zyklus ein.

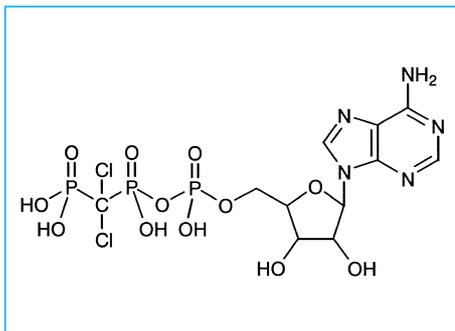


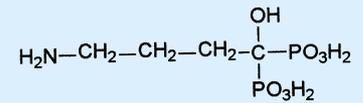
Abb. 2. ATP Analogon der Clodronsäure

Obwohl die molekularen Targets und somit auch der exakte Wirkmechanismus der Bisphosphonate zur Zeit noch nicht genau identifiziert sind, können aufgrund zahlreicher in vitro und in vivo Untersuchungen die folgenden Wirkmechanismen abgeleitet werden. Insgesamt resultiert aus der Gabe von Bisphosphonaten eine Reduzierung des Knochenumsatzes. Histologisch kommt es zu einer Abnahme der Knochenresorption, die mit einer Abnahme laborchemisch bestimmbarer Knochenumsatzparameter einhergeht [5]. In geringem Ausmaß nimmt dabei auch die Knochenneubildung ab. Insgesamt resultiert aber ein Nettozuwachs an Knochenmasse. In vitro Befunde deuten auf eine Steigerung der Kollagensynthese und eine erhöhte Mineralisation hin [6, 7].

Hauptangriffsort auf zellulärer Ebene sind die Osteoklasten. Dabei hemmen Bisphosphonate sowohl die Bildung der Osteoklasten aus Vorläuferzellen im Knochenmark als auch deren Differenzierung und Bindung an die Knochenoberfläche. Weiterhin inaktivieren die Substanzen bereits aktive Osteoklasten und verkürzen ihre Lebensdauer möglicherweise durch Auslösung der Apoptose [6, 7].

Auf molekularer Ebene ergibt sich kein einheitliches Bild [6, 7]. Am wahrscheinlichsten scheint derzeit weniger die direkte Wechselwirkung mit Rezeptoren sondern der Eingriff in intrazelluläre biochemische Funktionen. Da die Substanzen aufgrund ihrer polaren Natur die lipophilen Zellmembranen nicht überwinden können, müssen sie durch Pinozytose aktiv aufgenommen werden. Aufgrund der Strukturanalogie zum Pyrophosphat wurden zur Aufklärung des Wirkmechanismus zahlreiche Stoffwechselwege und Enzymsysteme untersucht, in die Pyrophosphat oder ATP involviert sind. Bislang hat man die folgenden Ansätze nachgewiesen: Dem Pyrophosphat strukturell sehr nahestehende Verbindungen können in nicht hydrolysierbare, cytotoxische ATP-Analoga eingebaut werden (Abb. 2). Von den therapeutisch relevanten Substanzen wurde dies in signifikantem Ausmaß jedoch nur für Clodronat im Schleimpilz *Dictyostelium discoideum* [8] und mit isolierter humaner Aminoacyl-tRNA-Synthetase [9] nachgewiesen. *Dictyostelium* metabolisiert auch Etidronat zu einem instabilen Nucleotid-Analogen [10]. Tiludronat hemmt als einziges Bisphosphonat die osteoklastäre vakuoläre Protonen-ATPase [11]. Zahlreiche Bisphosphonate mit Aminoalkylsubstituenten sind potente Inhibitoren der Squalen-Synthase [12]. Obwohl das Enzym einen Schritt der Cholesterolsynthese katalysiert, sind verschiedene Zwischenprodukte des Mevalonatstoffwechsels wie Farnesyl- oder Geranylpyrophosphat zur posttranslationalen Modifikation GTP-bindender Proteine der *ras*, *rac* oder *rho* Familien notwen-

Alendronsäure (Fosamax®)



Indikation: Postmenopausale Osteoporose
In den USA ist die Zulassung zur Behandlung der corticoidinduzierten Osteoporose erteilt, in Deutschland beantragt.

Dosis: 10 mg/d als Einmaldosis.

Einnahme: Morgens nüchtern nach dem Aufstehen mit einem vollen Glas Leitungswasser mindestens 30 Minuten vor weiterer jeglicher Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme; nach der Einnahme mindestens 30 Minuten in aufrechter Haltung verbleiben (nicht hinlegen).

Orale Bioverfügbarkeit: ca. 0.7 % bei Frauen, ca. 0.6 % bei Männern, dosisunabhängig; sinkt bei gleichzeitiger Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme (außer Leitungswasser) innerhalb von 30 Minuten nach der oralen Gabe um 60 %.

Max. Plasmakonz.: Keine Angabe.

Proteinbindung: ca. 78 %

Plasmahalbwertszeit: 1 – 1,5 Stunden.

Metabolismus und Ausscheidung:
Unveränderte Ausscheidung über die Niere.

Nebenwirkungen: Gastrointestinale Beschwerden, Muskel-, Knochen-, Gelenkschmerzen, selten Blutbildveränderungen, Erytheme.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen die Substanz, klinisch manifeste Osteomalazie, Hypocalcämie, Nierenfunktionsstörungen, Erkrankungen des Ösophagus.

Wechselwirkungen: Antacida, Calciumpräparate und Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Calcium, Eisen und anderen Mineralstoffen können die Resorption beeinträchtigen.

Literatur: Fachinformation der Merck Sharp & Dome GmbH.
Jeal, W., Barradell, L. B., McTavish, D., *Drugs* **53** (1997), 415-434.
Lin, J. H., *Bone* **18** (1996), 75-85.

dig. Diese Proteine regulieren beispielsweise die Zellproliferation und die Organisation des Zytoskeletts und damit die Polarisierung der Osteoklasten. Weiterhin hemmen alle bislang untersuchten Bisphosphonate (Alendronat, Etidronat, Pamidronat und Tiludronat) mit unterschiedlicher Spezifität Tyrosin-Kinasen [13, 14], die an zahlreichen Signaltransduktionswegen beteiligt sind. Serin- und Threonin-Phosphatasen werden nicht gehemmt.

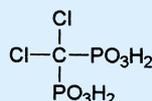
Neben der direkten Wirkung auf Osteoklasten beeinflussen Bisphosphonate in vitro auch das Wachstum einer Osteoblast-ähnlichen Zelllinie CRD 10/30 [15]. Da die Osteoklast-Aktivität durch Osteoblasten reguliert wird, könnte die in vivo Hemmung der Osteoklasten auch auf diesem Weg über einen noch nicht identifizierten Faktor erfolgen [16]. Als Zellen mit einer hohen Endozytoseaktivität reagieren auch Makrophagen sehr empfindlich auf Bisphosphonate [17]. Die ausgeprägte in vivo Selektivität gegenüber den Zellen des Knochengewebes ist in der hohen Affinität der Substanzen zur mineralischen Knochensubstanz begründet.

Pharmakokinetik

Bisphosphonate werden aufgrund ihrer polaren Natur generell nur sehr schlecht resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Gabe je nach Substanz 0,5 % bis 10 % und unterliegt einer ausgeprägten interindividuellen Variabilität [18]. Die nichtresorbierte Menge erscheint unverändert im Faeces. Durch die gleichzeitige Gabe von Getränken (außer Leitungswasser) oder durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wird die Bioverfügbarkeit drastisch reduziert bzw. praktisch gleich null. Die Aufnahme erfolgt im Dünndarm wahrscheinlich über parazelluläre Mechanismen [18]. Nach i.v. Applikation liegt die Serumhalbwertszeit der Bisphosphonate üblicherweise zwischen 30 Minuten und 2 Stunden [18], lediglich für Etidronat werden Halbwertszeiten von bis zu 6 Stunden berichtet. Die Plasmaproteinbindung schwankt je nach Substanz zwischen 50 und 99 % [18]. Etwa 30 bis 60 % der absorbierten Dosis lagern sich innerhalb der ersten Passage in den Knochen ein, die verbleibende Menge wird unverändert renal ausgeschieden. Die Nieren-clearance deutet auf glomeruläre Filtration mit zusätzlicher tubulärer Sekretion hin, die aber nicht durch eines der bekannten Transportsysteme für anionische oder kationische Substanzen zu erfolgen scheint [18]. Die renale Elimination ist praktisch der einzige Ausscheidungsweg der Substanzen.

Die Disposition der Bisphosphonate kann durch ein klassisches Drei-Kompartiment-Modell beschrieben werden, einem zentralen Kompartiment, aus dem die Substanzen renal

Clodronsäure (Bonefos®, Ostac®)



Indikation: Osteolyse infolge von Knochenmetastasen solider Tumore oder hämatologischer Neoplasien, Hypercalcämie infolge Knochenmetastasierung oder durch maligne Tumore induzierte Knochenzerstörung.

Dosis: 300 mg/d als Infusion über 7 Tage oder 1500 mg als Infusion als einmalige Dosis; 1600 mg als Kapseln oder Filmtabletten bzw. 1040 mg als Filmtabletten entweder morgens als Einzeldosis oder in 2 Dosen pro Tag; in speziellen Fällen besonders bei Hypercalcämie kann die Dosis verdoppelt werden.

Einnahme: eine Stunde vor bzw. 2 Stunden nach einer Mahlzeit morgens und abends mit Leitungswasser.

Orale Bioverfügbarkeit: 1 – 5 %

Max. Plasmakonz.: Nach oraler Gabe ca. 4 Stunden

Proteinbindung: Keine Angaben.

Plasmahalbwertszeit: ca. 2 Stunden.

Metabolismus und Ausscheidung: Unveränderte Ausscheidung über die Niere.

Nebenwirkungen: Gastrointestinale Störungen (Nausea, Diarrhoe), selten Nierenfunktionsstörungen, Erhöhung von Leberfunktionswerten, allergische Hautreaktionen. Unter der Therapie mit Clodronsäure sollte regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion, der Leberfunktion, des Serumcalciumspiegels und des Serumphosphatspiegels erfolgen.

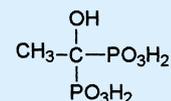
Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen die Substanz, Entzündungen des Gastrointestinaltrakts, Niereninsuffizienz.

Wechselwirkungen: Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Calcium oder Eisen, Antazida; starke Senkung des Calciumserumspiegels bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglycosiden.

Inkompatibilität: Mischung der Ampullen mit Calcium-haltigen Lösungen.

Literatur: Fachinformationen der Boehringer Mannheim GmbH. Fachinformationen der Astra GmbH. Lin, J. H., Bone 18 (1996) 75-85.

Etidronsäure (Didronel®, Diphos®, Etidronat 200® Jenapharm)



Indikation: Postmenopausale Osteoporose, Morbus Paget des Skeletts (Ostitis deformans), corticoidinduzierter Knochensubstanzverlust bei postmenopausalen Frauen, heterotope Ossifikationen.

Dosis: Osteoporose: 400 mg/d über 14 Tage gefolgt von 500 mg Calcium über 76 Tage; Morbus Paget: 5 mg/kg/d (anfänglich bis maximal 20 mg/kg/d) über maximal 6 Monate; heterotope Ossifikation: 10 – 20 mg/kg/d über maximal 4 Monate.

Einnahme: Mindestens 2 Stunden vor oder nach Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme (außer Leitungswasser).

Orale Bioverfügbarkeit: Im Mittel 3 – 4 % (2 – 10 %).

Max. Plasmakonz.: ca. 1 – 1,5 Stunden

Proteinbindung: ca. 93 %.

Plasmahalbwertszeit: 1,5 – 6 Stunden.

Metabolismus und Ausscheidung: Unveränderte Ausscheidung über die Niere.

Nebenwirkungen: Gastrointestinale Beschwerden, selten Blutbildveränderungen, Erytheme

Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen die Substanz, klinisch manifeste Osteomalazie, Nierenfunktionsstörungen, Entzündungen des Gastrointestinaltrakts.

Wechselwirkungen: Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Calcium, Eisen und anderen Mineralstoffen verringern die Resorption.

Literatur: Fachinformation der Procter & Gamble Pharmaceuticals – Germany GmbH. Lin, J. H., Bone 18 (1996), 75-85.

eliminiert werden sowie den zwei peripheren Kompartments Skelett und nichtskelettares Gewebe. Die ausgeprägte Affinität der Verbindungen zum Hydroxyapatit resultiert in einem hochselektiven Targeting des Knochengewebes, so daß hohe Konzentrationen am Wirkort resultieren. In Knochenbiopsien, die unmittelbar nach einer intermittierenden Etidronat-Therapie entnommen wurden, fand man ca. 0,01 % Etidronat [19]. Bisphosphonate binden bevorzugt an Knochen mit einer hohen Umsatzrate, wobei die Bindung der einzelnen Substanzen nicht einheitlich erfolgt. Während sich Etidronat gleichmäßig in die Knochenoberfläche sowohl osteoklastär als auch osteoblastär besetzter Stellen einlagert, wird Alendronat lediglich dort adsorbiert, wo Osteoklasten aktiv den Knochen resorbieren [18]. Nach der Aufnahme in das Skelett erfolgt die erneute Freisetzung der Bisphosphonate nur wenn das betroffene Knochensegment umgebaut wird. Die Knochenhalbwertszeit ist daher von der Umsatzrate abhängig und wird beispielsweise für Alendronat beim Menschen auf über 10 Jahre geschätzt [18].

Metabolismus

Bis heute gibt es keine Hinweise auf eine Metabolisierung der Bisphosphonate, obwohl die Aminoalkylseitenketten prinzipiell metabolisiert werden könnten. Dies liegt möglicherweise in der ausgeprägten Hydrophilie der Substanzen begründet, die eine Bindung an die entsprechenden Enzymsysteme verhindert. Die P-C-P Bindungen sind völlig hydrolysestabil.

Indikationsgebiete

Bisphosphonate sind bei metabolischen Knochenkrankungen indiziert, die mit einer gesteigerten Osteoklastenaktivität einhergehen [20, 21]. Die zugelassenen Indikationsgebiete umfassen die postmenopausale und glucocorticoidinduzierte Osteoporose, Morbus Paget des Knochens, tumorassoziierte Hypercalcämien und Tumor-Osteolysen. Generell umfaßt die Zulassung aller Substanzen nur die Anwendung bei Erwachsenen. Wegen des Eingriffs in den Knochenumsatz sind Säuglinge und Kinder im Wachstumsalter ausgeschlossen.

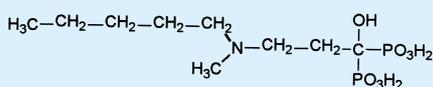
Pathophysiologische Grundlage der postmenopausalen Osteoporose ist die mit dem Einsetzen der Menopause typischerweise gesteigerte Osteoklastenaktivität. Dabei treten häufig Wirbelbrüche und Hüftfrakturen auf, die mit einem hohen Grad an Morbidität und Mortalität einhergehen. Die in Europa durch osteoporosebedingte Brüche verursachten Behandlungskosten werden auf über 10 Milliarden Dollar jährlich geschätzt [22]. In Deutschland sind zur Therapie dieser Osteo-

poroseform derzeit Etidronat und Alendronat zugelassen. Für Risedronat ist die Zulassung in Europa und den USA beantragt [22, 23] und weitere Verbindungen sind in der klinischen Prüfung. Unter Bisphosphonattherapie wird eine Steigerung der Knochendichte und eine Reduzierung der Frakturrate an der Wirbelsäule und den Oberschenkelhalsknochen beobachtet. Im Gegensatz zu Etidronat, das über 14 Tage gefolgt von einem therapiefreien Intervall und der Gabe von Calcium über 10 – 12 Wochen gegeben wird, erfolgt beim Alendronat eine kontinuierliche Applikation.

Unter der Therapie mit Glucocorticoiden wird häufig eine Osteoporose beobachtet, die durch pathologisch gesteigerten Knochenabbau gekennzeichnet ist. Als einzige Substanz ist hier das Etidronat zur Behandlung dieser sekundären Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Die Zulassung von Alendronat für corticoidinduzierte Osteoporose bei Frauen und Männern wurde in den USA vor kurzem erteilt und ist in Deutschland beantragt.

Beim Morbus Paget des Knochens liegt eine exzessive osteoklastäre Knochenresorption

Ibandronsäure (Bonedronat®)



Indikation: Tumor-induzierte Hypercalcämie mit oder ohne Metastasen

Dosis: 2 – 4 mg als Infusion im Abstand von 3 – 4 Wochen.

Plasmahalbwertszeit: Keine Angaben.

Proteinbindung: ca. 99 %.

Metabolismus und Ausscheidung: Unveränderte Ausscheidung über die Niere.

Nebenwirkungen: Anstieg der Körpertemperatur, selten gastrointestinale Beschwerden.

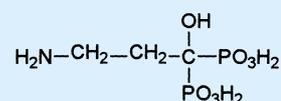
Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen die Substanz, Nierenfunktionsstörungen.

Wechselwirkungen: Starke Senkung des Calciumserumspiegels bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglycosiden.

Inkompatibilität: Mischung mit Calcium-haltigen Lösungen.

Literatur: Fachinformation der Boehringer Mannheim GmbH.
Dooley, M., Balfour, J. A., Drugs 57 (1999) 101-108.

Pamidronsäure (Aredia®)



Indikation: Tumorinduzierte Hypercalcämie, osteolytische Knochenmetastasen beim Mammakarzinom und Multiplen Myelom, Morbus Paget des Skeletts.

Dosis: Tumor-induzierte Hypercalcämie: 30 – 90 mg als Infusion alle 3 – 4 Wochen;

osteolytische Knochenmetastasen: 90 mg als Infusion;

Morbus Paget: 30 mg jede Woche oder 60 mg alle 2 Wochen über 6 Wochen als Infusion.

Proteinbindung: ca. 54 %.

Plasmahalbwertszeit: ca. 1 Stunde.

Metabolismus und Ausscheidung: Unveränderte Ausscheidung über die Niere.

Nebenwirkungen: Häufig Temperaturerhöhung, selten gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, allergische Hautrötung, Blutbildveränderungen.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen die Substanz, bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen zusätzlich erhöhter Serumkreatininspiegel, erhöhter Serumbilirubinspiegel, Aszites, Herzinsuffizienz oder Knochenfrakturen.

Wechselwirkungen: Keine Angaben.

Inkompatibilität: Mischung mit Calcium-haltigen Lösungen.

Literatur: Fachinformation der Novartis Pharma GmbH.

gefolgt von einer unkoordinierten Knochenneubildung vor. Dabei kommt es zu Knochen deformationen und pathologischen Frakturen, Schmerzen und neuronalen Ausfällen durch Kompression auf das Rückenmark oder einzelne Nerven. Die zugelassene Behandlung erfolgt mit oraler Gabe von Etidronat oder i.v. Injektionen von Pamidronat.

Solide Bronchial-, Mamma- oder Prostatakarzinome sowie Lymphome können aufgrund der Sekretion osteotroper Zytokine zu einer pathologisch gesteigerten Osteoklastenaktivierung und einer schwer kontrollierbaren Hypercalcämie führen. Vertebrale und stammbnahe Osteolysen und deren Komplikationen wie pathologische Frakturen, Nervenkompression oder chronische Schmerzen bestimmen oft das klinische Bild fortgeschrittener Tumorerkrankungen und mindern die Lebensqualität der Patienten. Für diese Indikationsgebiete sind in Deutschland Clodronat, Ibandronat und Pamidronat zugelassen.

Zur Verhinderung der heterotopen Ossifikation bei längerfristiger Immobilisation von postoperativen Patienten oder aufgrund einer Rückenmarksläsion ist Etidronat zugelassen.

Daneben wurden Bisphosphonate zur Behandlung osteolytischer Läsionen und/oder hypercalcämischer Krisen aufgrund maligner oder anderer Knochenkrankungen untersucht [21]. Diese Studien umfassen unter anderem die Therapie der Knochenläsionen beim Plasmozytom und bei schweren fibrösen Dysplasien oder die Behandlung der hypercalcämischen Krise bei primärem und tertiärem Hyperparathyreoidismus.

Dosierung und Anwendung

Die Dosierung erfolgt je nach Indikation, wobei die Substanzen entweder intermittierend mit therapiefreiem Intervall oder kontinuierlich appliziert werden (siehe nebenstehende Auflistung der Substanzen). Bei der oralen Anwendung der Bisphosphonate ist die richtige Einnahmetechnik zur Gewährleistung einer ausreichenden Absorption und damit für den Therapieerfolg essentiell. Die Einnahme soll mindestens 30 Minuten vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme (außer Leitungswasser) des Tages erfolgen oder mindestens 2 Stunden vor oder nach Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme zu einem beliebigen Zeitpunkt des Tages und mindestens 30 Minuten vor dem Zubettgehen. Nach der Einnahme von Alendronat müssen die Patienten mindestens 30 Minuten lang in aufrechter Haltung verbleiben.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Medikamenten, die polyvalente Kationen enthalten (Ca^{2+} ,

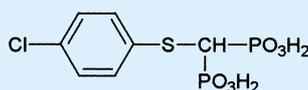
Al^{3+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$) beeinträchtigt die Absorption der Bisphosphonate.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Bisphosphonate gelten bei korrekter Anwendung als nebenwirkungsarm [24]. Bei zu rascher Infusion kann die Komplexbildung des

Calciums durch die Bisphosphonate zu einem akuten Nierenversagen führen. Im Rahmen der Therapie tumorbedingter Hyperkalzämien kann in Verbindung mit forcierter Diurese eine Hypocalcämie auftreten, die sich durch Rehydrierung, die Kontrolle des Serumcalciumspiegels und eine vorübergehende orale Calciumsubstitution beherrschen oder vermeiden lässt. Unter hohen Dosen niedrigpo-

Tiludronsäure (Skelid®)



Indikation: Morbus Paget des Skeletts (Ostitis deformans)

Dosis: 400 mg/d als Einzeldosis über 12 Wochen;

Einnahme: Mit einem Glas Leitungswasser mindestens 2 Stunden vor oder nach Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme zu einem beliebigen Zeitpunkt des Tages.

Orale Bioverfügbarkeit: im Mittel 6 % (2 – 11 %).

Max. Plasmakonz.: 1 – 2 Stunden.

Proteinbindung: ca. 91 %.

Plasmahalbwertszeit: Keine Angaben.

Metabolismus und Ausscheidung: Unveränderte Ausscheidung über die Niere.

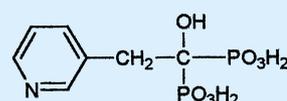
Nebenwirkungen: Gastrointestinale Störungen, Magenschmerzen, Durchfall, selten Schwindel, Kopfschmerzen, allergische Hautreaktionen.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen die Substanz, Niereninsuffizienz, Entzündungen des Gastrointestinaltrakts, juveniler Morbus Paget.

Wechselwirkungen: Antacida; die Aufnahme von Calciumsalzen, Mahlzeiten oder Getränken mit hohem Calciumgehalt vermindert die Resorption von Tiludronsäure. Gleichzeitige Gabe von Indometacin erhöht die Bioverfügbarkeit.

Literatur: Fachinformation der Sanofi Winthrop GmbH.

Risedronsäure (Actonel®) bislang nur in den USA zugelassen.



Indikation: Morbus Paget des Skeletts (Ostitis deformans).

Dosis: 30 mg/d als Einzeldosis über 2 Monate;

Einnahme: mindestens 30 Minuten vor der ersten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme (außer Leitungswasser) oder mindestens 2 Stunden vor oder nach Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme zu einem beliebigen Zeitpunkt des Tages und mindestens 30 Minuten vor dem Zubettgehen.

Orale Bioverfügbarkeit: ca. 0,6 %.

Max. Plasmakonz.: ca. 1 Stunde.

Proteinbindung: ca. 24 %.

Plasmahalbwertszeit: ca. 1,5 Stunden.

Metabolismus und Ausscheidung: Unveränderte Ausscheidung über die Niere.

Nebenwirkungen: Muskel-, Knochen- und Bauchschmerzen, selten Duodenitis und Glossitis.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen die Substanz, Hypocalcämie.

Wechselwirkungen: Bislang kein Hinweis auf klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet; gleichzeitige Einnahme von Medikamenten mit polyvalenten Kationen beeinträchtigt die Absorption von Risedronat.

Die Zulassung von Risedronat zur Behandlung der postmenopausalen und corticoidinduzierten Osteoporose ist für Europa und die USA beantragt. Die Dosierung für diese Indikationen beträgt 5 mg/d.

Literatur: Goa, K. L., Balfour, J. A., Drugs & Aging 13 (1998), 83-91.

tenter Substanzen wie Etidronat (> 800 mg/d) und Pamidronat (> 360 mg/d) wurde in Knochensegmenten mit hoher Umsatzrate eine Mineralisationsstörung (Osteomalzie) beobachtet [24]. Durch Anwendung der potentesten Substanzen kann diese Nebenwirkung vermieden werden, da eine ausreichende Osteoklastenhemmung bereits durch eine Dosis erreicht wird, die deutlich unterhalb der Osteomalzie-auslösenden Dosis liegt. Die Langzeiteffekte aufgrund der Akkumulation im Skelett (wie z.B. Kanzerogenität [24]) sind beim Mensch derzeit noch ungeklärt.

Darüber hinaus sind unspezifische Nebenwirkungen wie Hautausschlag, Schwindel oder Übelkeit sowie vorübergehende Veränderungen des Blutbilds beschrieben [24]. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden insbesondere nach oraler Gabe von Alendronat beobachtet, wobei Ösophagitiden und andere Ösophaguserkrankungen im Vordergrund standen [24, 25]. Ursache hierfür waren in erster Linie die Einnahme der Substanzen ohne Wasser oder mit weniger als der empfohlenen Menge von 240 ml sowie eine aufrechte Körperhaltung für weniger als 30 Minuten nach der Medikamenteneinnahme. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten lag zusätzlich eine Störung der Anatomie bzw. Motilität des Ösophagus zugrunde.

Alle Bisphosphonate sind aufgrund ihres Eingriffs in den Knochenumbau während Schwangerschaft und Stillzeit absolut kontraindiziert [24]. Bei Niereninsuffizienz muß die Dosis aller Bisphosphonate reduziert werden.

Struktur - Wirkungsbeziehungen

Echte Struktur-Wirkungsbeziehungen können zur Zeit nicht aufgestellt werden, da der molekulare Wirkungsmechanismus der Substanzklasse noch nicht identifiziert wurde. Darüber hinaus ist unklar, ob es sich dabei um ein einzelnes Zielmolekül oder mehrere Zielmoleküle handelt bzw. ob alle Bisphosphonate am gleichen molekularen Target angreifen. Aufgrund von in vitro und in vivo Untersuchungen lassen sich zumindest für die stickstoffhaltigen Verbindungen der neueren Generation einige Zusammenhänge ableiten.

Alle Bisphosphonate besitzen ebenso wie Pyrophosphat aufgrund der Calcium-chelatisierenden Eigenschaften eine hohe Affinität zum Knochen-Hydroxyapatit. Die relative Wirkstärke der einzelnen Substanzen leitet sich von der antiresorptiven Aktivität im Rattenmodell ab und wird auf Etidronat bezogen (Tabelle 1). Substanzen mit einer Hydroxygruppe am zentralen Kohlenstoff ($R_1 = OH$) besitzen meist eine höhere Aktivität als Substanzen ohne Hydroxysubstitution. Bisphosphonate mit einer basischen Aminogruppe in der R_2 -Seitenkette sind 10- bis 100-fach po-

tenter als Substanzen ohne Aminosubstituenten [26 – 28]. Dabei scheint die optimale Kettenlänge bei einer C3-Kette wie im Alendronat erreicht zu sein. Verbindungen mit einer C2-Kette (Pamidronat) bzw. einer C6-Kette (Neridronat) sind weniger wirksam. Alkylierung des Stickstoffs bzw. Einführung eines N-Heterozyklus führt zu einer weiteren Steigerung der Aktivität [29, 30]. Zusätzlich ist die Stellung des Stickstoffs im Heterozyklus bzw. die räumliche Konformation entscheidend für die Wirkung, da geringe Änderungen in der räumlichen Struktur zu ausgeprägten Änderungen der antiresorptiven Potenz führen [28, 31, 32]. Der Austausch der P-C-P Struktur durch eine P-N-P oder P-C-C-P Gruppe führt zu grundsätzlich weniger aktiven Verbindungen [28]. Bisphosphinate oder Phosphonophosphinate sind schwächer wirksam als Bisphosphonate [28]. Aminoanaloge mit $R_1 = NH_2$ waren meist unwirksam bzw. zeigten eine geringere antiresorptive Aktivität als die entsprechenden Bisphosphonate [33]. Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die Wirkung der Bisphosphonate auf die Interaktion mit einem oder mehreren molekularen Targets zurückzuführen ist und nicht auf unspezifischen Effekten wie beispielsweise der Chelatisierung von Calcium oder der Beeinflussung der Membranpermeabilität beruht.

Zusammenfassung und Ausblick

Bisphosphonate sind heute eine etablierte Stoffgruppe zur Behandlung metabolischer Knochenkrankungen. Das selektive Targeting des Knochengewebes ergibt sich aus der starken Affinität zum Hydroxyapatit. Hauptangriffsort sind die Osteoklasten, obwohl die genauen molekularen Wirkmechanismen noch nicht eindeutig identifiziert sind. Hauptziel der weiteren Entwicklung neuer Substanzen ist die Bereitstellung hochpotenter, oral applizierbarer und nebenwirkungsarmer Bisphosphonate. Dabei werden zur Zeit unter anderem Phosphonobersteinsäurederivate und Phosphonoglutarsäurederivate untersucht [23].

Literatur

- [1] Menschutkin, N.: Über die Einwirkung des Chlorazetyls auf phosphorige Säure, Ann. Chem. Pharm. 133 (1865), 317-320.
- [2] Fleisch, H., Russell, R. G. G., Francis, M. D.: Diphosphonates Inhibit Hydroxyapatite Dissolution in Vitro and Bone Resorption in Tissue Culture and in Vivo, Science 165 (1969), 1262-1264.
- [3] Francis, M.D., Russell, R. G. G., Fleisch, H.: Diphosphonates Inhibit Formation of Calcium Phosphate Crystals in Vitro and Pathological Calcification in Vivo, Science 165 (1969), 1264-1266.
- [4] Fleisch, H., Russel, R. G. G., Straumann, F.: Effect of Pyrophosphate on Hydroxyapatite and its Implications in Calcium Homeostasis, Nature 212 (1966), 901-903.
- [5] Seibel, M. J., Zipf, A., Ziegler, R.: Pyridinium-Crosslinks im Urin. Spezifische Marker der Knochenresorption bei metabolischen Knochenkrankungen, Dtsch. Med. Wschr. 119 (1994), 923-929.
- [6] Rodan, G. A., Fleisch, H. A.: Bisphosphonates: Mechanisms of Action, J. Clin. Invest. 97 (1996), 2692-2696.
- [7] Rodan, G. A.: Mechanism of Action of Bisphosphonates, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 38 (1998), 375-388.
- [8] Rogers, M. J., Ji, X., Russell, R. G. G., Blackburn, G. M., Williamson, M. P., Bayless A. V., Ebe-tino F. H., Watts, D. J.: Incorporation of Bisphosphonates into Adenine Nucleotides by Amoebae of the Cellular Slime Mould *Dictyostelium discoideum*, Biochem. J. 303 (1994), 303-311.
- [9] Rogers, M. J. Brown, R. J., Hodkin, V., Blackburn, G. M., Russell, R. G. G., Watts, D. J.: Bisphosphonates Are Incorporated into Adenine Nucleotides by Human Aminoacyl-tRNA Synthetase Enzymes, Biochem. Biophys. Res. Commun. 224 (1996), 863-869.
- [10] Pelorgeas, S., Martin, J. B., Satre, M.: Cytotoxicity of Dichloromethane Diphosphonate and of 1-Hydroxyethane-1,1-Diphosphonate in the Amoebae of the Slime Mould *Dictyostelium discoideum*, Biochem. Pharmacol. 44 (1992), 2157-2163.
- [11] David, P., Nguyen, H., Barbier, A., Baron, R.: The Bisphosphonate Tiludronate Is a Potent Inhibitor of the Osteoclast Vacuolar H^+ -ATPase, J. Bone Miner. Res. 11 (1996), 1498-1507.
- [12] Ciosek, C. P., Jr., et al., Lipophilic 1,1-Bisphosphonates Are Potent Squalene Synthetase Inhibitors and Orally Active Cholesterol Lowering Agents in Vivo, J. Biol. Chem. 268 (1993), 24832-24837.
- [13] Endo, N., Rutledge, S. J., Opas, E. E., Vogel, R., Rodan, G. A., Schmidt, A.: Human Protein Phosphatases: Alternative Splicing and Inhibition by Bisphosphonates, J. Bone Miner. Res. 11 (1996), 535-543.
- [14] Schmidt, A., Rutledge, S. J., Endo, N., Opas, E. E., Tanaka, H., Wesolowski, G.: Protein-Tyrosine Phosphatase Activity Regulates Osteoclast Formation and Function: Inhibition by Alendronate, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (1996), 3068-3073.
- [15] D'Souza, S. M., Orcutt, C. M., Ibbotson, K. J.: Inhibitory Effects of Bisphosphonates on Rat Osteoclast-Like Cells: Correlation with Anti-Resorptive Potency, J. Bone Miner. Res. 5 (1990), S90.
- [16] Vitte, C., Fleisch, H., Guenther, H. L., Bisphosphonates Induce Osteoblasts to Secrete an In-

hibitor of Osteoclast-mediated Resorption, *Endocrinology* **137** (1996), 2124-2133.

[17] Cecchini, M. G., Fleisch, H., Bisphosphonates in vitro Specifically Inhibit, Among the Hematopoietic Series, the Development of the Mouse Mononuclear Phagocyte Lineage, *J. Bone Miner. Res.* **5** (1990), 1019-1027.

[18] Lin, J. H.: Bisphosphonates: A Review of Their Pharmacokinetic Properties, *Bone* **18** (1996), 75-85.

[19] Geddes, A. S., Bevan, A. J., Kasting, G. B.: Retention of Bisphosphonate in Bone: Quantitation of Etidronate in Iliac Chest Biopsy Samples from Patients on Intermittent Therapy for Postmenopausal Osteoporosis, *J. Bone Miner. Res.* **7** (1992), S1-S28.

[20] Rosen, C. J., Kessenich, C. R.: Comparative Clinical Pharmacology and Therapeutic Use of Bisphosphonates in Metabolic Bone Diseases, *Drugs* **51** (1996), 537 – 551.

[21] Hofbauer, L. C., Gärtner, R., Heufelder, A. E.: Aktueller Stand zur Therapie mit Bisphosphonaten, *Dtsch. med. Wschr.* **122** (1997), 835 – 841.

[22] Anonymous, Risedronat reduziert Knochenbrüche, *DAZ* **139** (1999), 2208-2214.

[23] Rawls, R. L.: Dazzling Phosphorous, *C&EN* (1998), 38-40.

[24] Adami, S., Zamberlan, N.: Adverse Effects of Bisphosphonates, *Drug Safety* **14** (1996), 158-170.

[25] Graham, D. Y., Malaty, H. M., Goodgame, R.: Primary Amino-Bisphosphonates: A New Class of Gastrotoxic Drugs – Comparison of Alendronate and Aspirin, *Am. J. Gastroenterol.* **92** (1997), 1322-1325.

[26] Shinoda, H., Adamek, G., Felix, R., Fleisch, H., Schenk, R., Hagan, P.: Structure-Activity Relationships of Various Bisphosphonates, *Calcif. Tissue Int.* **35** (1983), 342-349.

[27] Schenk, R., Egli, P., Fleisch, H., Rosini, S.: Quantitative Morphometric Evaluation of the Inhibitory Activity of New Aminobisphosphonates on Bone Resorption in the Rat, *Calcif. Tissue Int.* **38** (1986), 342-349.

[28] Geddes, A. D., D'Souza, S. M., Ebetino, F. H., Ibbotson, K. J.: Bisphosphonates: Structure-Activity Relationships and Therapeutic Implications, *J. Bone Miner. Res.* **8** (1994), 265-306.

[29] Takeuchi, M., Sakamoto, S., Yoshida, M., Abe, T., Isomura, Y.: Studies on Novel Bone Resorption Inhibitors. I. Synthesis and Pharmacological Activities of Aminomethylenebisphosphonate Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.* **41** (1993), 688-693.

[30] Sietsema, W. K., Ebetino, F. H., Salvagno, A. M., Bevan, J. A.: Antiresorptive Dose-Response Relationships across three Generations of Bisphosphonates, *Drugs. Exp. Clin. Res.* **15** (1989), 389-396.

[31] Rogers, M. J., Xiong, S., Brown, R. J., Watts, D. J., Russel, R. G. R., Bayless, A. V., Ebetino, F. H.: Structure-Activity Relationships of New Heterocycle-Containing Bisphosphonates as Inhibitors of Bone Resorption and as Inhibitors of Growth of *Dictyostelium discoideum* Amoebae, *Mol. Pharmacol.* **47** (1995), 398-402.

[32] Ebetino, F. H., Kaas, S. M., Crawford, R. J.: Bisphosphonates: Molecular Modeling, Structure-Activity Relationships and the Rational Design of New Analogs, Phosphorous Sulfur Silicon **76** (1993), 151-154.

[33] Van Beek, E., Lowik, C., Que, I., Papapoulos, S.: Dissociation of Binding and Antiresorptive Properties of Hydroxybisphosphonates by Substitution of the Hydroxyl with an Amino Group, *J. Bone Miner. Res.* **11** (1996), 1492-1497.



Prof. Dr. Gerhard K. E. Scriba, geboren 1956 in Wemding/Bayern, Pharmaziestudium 1975 – 1979 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 1980 Approbation als Apotheker, 1984 Promotion an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster bei Prof. Dr. G. Blaschke, 1985 Grundwehrdienst am Bundeswehrkrankenhaus Detmold, 1986 – 1988 Postdoc-Aufenthalt an der University of Kansas, USA, bei Prof. Dr. R. T. Borchardt, 1995 Habilitation für das Fach Pharmazeutische Chemie, seit 1999 Professor für Pharmazeutische Chemie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Ehrungen: 1995 Rottendorf-Preis für Pharmazie, 1997 Johann-Wolfgang-Döbereiner-Preis der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft. Arbeitsgebiete: Prodrugs, Drug Delivery, kapillarelektrophoretische Analytik von Peptiden.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. Gerhard K. E. Scriba, Institut für Pharmazie, Pharmazeutische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Philosophenweg 14, 07743 Jena, Tel: 0 36 41/94 98 30, Fax: 0 36 41/94 98 02, E-mail: gerhard.scriba@uni-jena.de