

Jahrgang 28

Nummer 5/2006

**Bisphosphonate (UP.Masche) ..... 17**

Bisphosphonate sind etablierte Medikamente für die Behandlung der Ostoporose und von tumorbedingten Knochenkrankungen, indem sie Frakturen oder andere skelettale Ereignisse verhüten helfen. Vor allem die intravenös verabreichten Bisphosphonate können zu gravierenden Nebenwirkungen führen. Auch was die Langzeitanwendung von Bisphosphonaten betrifft, sind viele Fragen noch offen.

## Übersicht

### Bisphosphonate

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von M. Kraenzlin, R. Krapf, M. Pecherstorfer, U. Strebel, B. Thürlimann

Bisphosphonate leiten sich chemisch von den Pyrophosphaten ab, die durch Kondensation von zwei Phosphaten entstehen und bei denen die beiden Phosphoratom über ein Sauerstoffatom miteinander verbunden sind. Bei den Bisphosphonaten hingegen bildet ein Kohlenstoffatom die Brücke, womit sie vor einer Hydrolyse geschützt sind. Die Affinität zum Knochengewebe vermittelnd, ist die Dreiergruppe aus einem Kohlenstoff- und zwei Phosphoratom entscheidend für die biologische Aktivität der Bisphosphonate. Zusätzliche Eigenschaften werden durch die beiden anderen Seitengruppen des Kohlenstoffatoms bestimmt: wenn die eine aus einer Hydroxylgruppe besteht, verbessert sich die Bindung an Hydroxylapatit, und wenn die andere ein Stickstoffatom enthält, nimmt die Potenz des Bisphosphonates zu. Alle neueren Bisphosphonate besitzen eine stickstoffhaltige Seitengruppe und werden deshalb auch als *Aminobisphosphonate* bezeichnet.

Die klinisch wichtigste Wirkung der Bisphosphonate ist die *Hemmung der Osteoklasten bzw. der Knochenresorption*, die auch für den hypokalzämischen Effekt verantwortlich ist. Die Hemmung der Osteoklasten beruht auf verschiedenen Mechanismen. Die weniger potenten, keinen Stickstoff enthaltenden Bisphosphonate werden in Strukturanaloge von Adenosin-Triphosphat (ATP) eingebaut, wodurch ATP-abhängige Enzyme gehemmt und die Osteoklasten geschädigt werden. Aminobisphosphonate dagegen greifen in den Mevalonsäure-Abbau ein, indem sie über eine Enzymhemmung die Synthese von Proteinen unterbrechen, die für die Osteoklastenfunktion wichtig sind.<sup>1</sup> Mit der Hemmung der Osteoklasten überwiegt zunächst die Aktivität der Osteoblasten, was sich in einer Zunahme des Mineralgehaltes des Knochens (Knochendichte) äußert; mit der Zeit nimmt dann aber als eine indirekte Wirkung der verminderten Knochenresorption auch die Osteoblasten-Aktivität und Knochenneubildung ab.<sup>2</sup>

Bisphosphonate sind starke Säuren und werden in Form von Salzen verabreicht. Sie werden nach oraler Verabreichung schlecht resorbiert und weisen in der Regel eine biologische Verfügbarkeit von weniger als 2% auf. Wenn sie zusammen mit Kalzium oder anderen bivalenten Kationen eingenommen werden, wird die Aufnahme zusätzlich beeinträchtigt. Oral sollten Bisphosphonate deshalb immer *auf nüchternen Magen* und *nur mit Leitungswasser* eingenommen werden, am besten mindestens 30 bis 60 Minuten vor dem Frühstück. Bisphosphonate werden nicht metabolisiert und verschwinden relativ rasch aus dem Kreislauf, indem ungefähr die eine Hälfte über die Nieren ausgeschieden und die andere im Knochen abgelagert wird. Im Knochen bleiben die Bisphosphonate *über Monate bis Jahre* gespeichert, weshalb sie in langen Dosierungsintervallen von Wochen bis Monaten verabreicht werden können.

Aufgrund ihrer hemmenden Wirkung auf die Osteoklasten gelten Bisphosphonate heute bei verschiedenen Knochenkrankungen als Therapie der Wahl. Dazu gehören die Osteoporose, der Knochenbefall bei malignen Tumoren und die tumorbedingte Hyperkalzämie. Auf die Rolle der Bisphosphonate bei diesen häufigen Krankheiten wird unten detaillierter eingegangen. Daneben werden Bisphosphonate auch bei Morbus Paget, Osteogenesis imperfecta oder dem SAPHO-Syndrom eingesetzt. Ausser Ibandronat, das unter dem Namen Bonviva<sup>®</sup> für die Osteoporose und unter dem Namen Bondronat<sup>®</sup> für onkologische Leiden auf dem Markt ist, werden die verschiedenen Bisphosphonate nicht bei allen potentiellen Indikationen verwendet. Dies hat weniger mit pharmakologischen Gründen zu tun – grundsätzlich wirken alle Bisphosphonate gleich –, sondern mehr mit den spezifischen Interessen der Herstellerfirmen. Eine Übersicht zu den in der Schweiz erhältlichen Bisphosphonaten mit ihren Markennamen liefert Tabelle 1.

Wichtigste *Nebenwirkungen* sind bei den *oral verabreichten* Bisphosphonaten *gastrointestinale Beschwerden* wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe; es können selten auch Ösophagusulzera oder -perforationen und Blutungen vorkommen. Wegen der direkten reizenden Wirkung auf die Ösophagusschleimhaut sollen Bisphosphonate mit aufrechtem Oberkörper eingenommen werden, ohne dass man sich anschliessend wieder hinlegt. Bei ungenügender Versorgung mit Kalzium und Vitamin D kann, vor allem während des ersten Behandlungsmonats, eine vorübergehende, klinisch