

**35.1****Bisphosphonate 3**

Alendronsäure 5

Clodronsäure 6

Etidronsäure 7

Ibandronsäure 8

Pamidronsäure 9

Risedronsäure 10

Zoledronsäure 11

Bazedoxifen 12

Calcifediol 12

Calcitonin 12

Calcitriol 12

Denosumab 12

Diboterin alfa 14

Natriumfluorid 15

Parathormon 15

Raloxifen 15

Strontiumranelat 15

Teriparatid 16

**35.2****Weitere Osteoporosemittel 12**

Alfacalcidol 12

### 35.1 Bisphosphonate

Diphosphonsäuren sind dem körpereigenen Pyrophosphat ähnlich, besitzen jedoch statt der P-O-P Bindung eine P-C-P Bindung, wodurch sie chemisch und biochemisch wesentlich stabiler sind. Sie können nicht durch körpereigene Enzyme analog Pyrophosphaten gespalten werden, besitzen aber wie Pyrophosphate eine große Affinität zu Hydroxyapatit, dessen Bildung und Auflösung durch sie gehemmt wird. Ebenso werden Bildung und Aggregation von Calciumoxalatkristallen verhindert.

Diphosphonsäuren werden therapeutisch in Form ihrer Dinatriumsalze, meist mit Kristallwasser (Bisphosphonate) eingesetzt und werden entweder peroral oder als Infusion angewendet.

Bisphosphonate haben sich in der Therapie durchgesetzt. Da die derzeit gebräuchlichen Arzneistoffe viele Gemeinsamkeiten zeigen, werden zunächst diese Gemeinsamkeiten und entsprechende Unterschiede zusammenfassend besprochen, bevor anschließend die einzelnen Arzneistoffe aufgelistet sind.

#### Wirkungen

Bisphosphonate normalisieren den Knochenumsatz. Dabei wird in erster Linie die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption gehemmt ohne wesentliche Beeinflussung der Knochenbildung durch Osteoblasten. Für *Alendronsäure* konnte durch In-vitro-Experimente gezeigt werden, dass die Hemmung der Osteoklasten etwa 6000-mal stärker ist als die der Osteoblasten. Die einzelnen Wirkstoffe unterscheiden sich in der Stärke der Hemmung. So ergaben In-vitro-Versuche, dass *Ibandronsäure* etwa 10000-mal wirksamer als *Etidronsäure*, etwa 500-mal wirksamer als *Clodronsäure* und etwa 50-mal wirksamer als *Pamidronsäure* ist. In hohen Dosen wird auch die ektopische Verkalkung, z. B. der Aorta und der Niere, gehemmt.

Weiter werden die Bildung von *cyclo-AMP*, die Aktivität lysosomaler Enzyme wie saure Phosphatase und Pyrophosphatase, die Glykolyse, die Milchsäureproduktion und die Eicosanoidsynthese gehemmt.

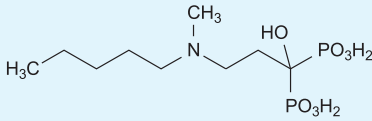
Wegen hoher Affinität zu  $\text{Ca}^{2+}$  werden Bisphosphonate schnell aus dem Blut eliminiert und in den Knochen eingelagert. Bei höherer Dosierung kommt es zusätzlich zu einer Absorption von  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem Intestinaltrakt und einer kompensatorisch gesteigerten renalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Ausscheidung. Serum- $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen werden nicht signifikant beeinflusst, auch die Serum- $\text{Mg}^{2+}$ -Konzentration bleibt unverändert. Die Phosphatkonzentration kann als Folge erhöhter tubulärer Rückresorption ansteigen, was ohne klinische Auswirkungen bleibt und nach Ende der Behandlung schnell wieder normalisiert wird. Die Wirkung von *Parathormon* wird nicht beeinflusst.

#### Pharmakokinetik

Bisphosphonate werden aus dem Darm schlecht resorbiert und bilden mit Calcium unlösliche Komplexe. Die Resorptionsquote nach peroraler Einnahme liegt zwischen 1 % und 10 %, teilweise ist sie noch geringer und unterliegt einer ausgeprägten interindividuellen Variabilität. Die nicht resorbierte Menge erscheint unverändert in den Faeces. Bisphosphonate sollen morgens nüchtern mindestens 30 min vor weiterer Nahrungsaufnahme oder anderen Medikamenten mit viel Wasser eingenommen werden. Etwa 20–50 % der resorbierten Menge wird im Knochen gespeichert. Der Rest wird innerhalb von 24 h mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasmaeiweißbindung schwankt zwischen 50–90 %. Die Halbwertszeit der Bisphosphonate im Knochen beträgt mehrere Jahre. Bis heute gibt es keine Hinweise auf eine Metabolisierung.

## Ibandronsäure

*Ibandronsäure*, (1-Hydroxy-4-methyl-4-azanonyliden)diphosphonsäure, Schmp. 84 °C (Zers.) wird als Natriumsalz-1-Wasser peroral und parenteral angewendet.



Ibandronsäure

### Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung. – *Ibandronsäure* hemmt die Cholesterolsynthese, interferiert mit posttranslationalen Modifikationen kleiner G-Proteine wie Ras und Rho und stört damit Signalverarbeitung und Funktion der Osteoklasten. *Ibandronsäure* führt zu einem progressiven Nettozuwachs an Knochenmasse und zu einer Abnahme der Inzidenz von Frakturen durch Reduzierung des erhöhten Knochenumbaus hin zu prämenopausalen Werten bei postmenopausalen Frauen.

### Pharmakokinetik

Für *Ibandronsäure* wurde nach i. v.-Applikation eine Plasmaeiweißbindung von 99 % bestimmt. Die terminale Halbwertszeit wird mit 10–16 h angegeben. Die Elimination erfolgt in zwei Phasen. Der größte Teil wird mit einer Halbwertszeit von 10–16 h renal eliminiert, der Rest bleibt an das Knochengewebe gebunden.

### Indikationen

*Ibandronsäure* ist zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko, des Osteodystrophia deformans und der Tumor-assoziierten Hyperkalzämie zugelassen. Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden.

### Unerwünschte Wirkungen

Als Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinale Störungen zu beachten. Bei einigen Patientinnen kam es zu Schädigungen am Kieferknochen. Diese sogenannten mit Bisphosphonat assoziierten Kieferosteonekrosen sind ein seltener Klasseneffekt der

Bisphosphonate. Häufig sind Zahnextraktionen unter der Therapie der entscheidende Auslöser für eine Kiefernekrose. Meist treten sie bei parenteraler Applikation auf.

### Wechselwirkungen, Kontraindikationen

Siehe Kapiteleinleitung.

### Dosierung

Als Infusion 2–6 mg mit 500 ml isotonischer NaCl- oder Glucoselösung über 1 h oder auch als Kurzinfusion über 15 min, bei ungenügender Wirkung Wiederholung alle 3–4 Wochen möglich.

Peroral einmal tgl. 2,5 mg mit einem Glas Wasser nüchtern und stehend bzw. aufrecht sitzend mindestens 1 h vor dem Frühstück und 1 h Abstand zu Nahrung, Getränken (außer Wasser) oder Arzneimitteln einzunehmen, nach Einnahme mindestens 1 h nicht hinlegen. Alternativ als Monatsdosierung an zwei aufeinander folgenden Tagen je 50 mg oder einmal pro Monat 100–150 mg peroral.

### Kommentar

*Ibandronsäure* ist als stickstoffhaltiges Bisphosphonat zugelassen zur Behandlung von Osteoporose, von Knochenmetastasen und auch der Tumor-assoziierten Hyperkalzämie. Therapieziel bei einer Behandlung von Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen ist die Hemmung der Knochenzerstörung durch Verminderung von Brüchen in der Wirbelsäule und im übrigen Skelett. Außerdem werden Knochen-schmerzen dauerhaft gelindert. *Ibandronsäure* kann peroral einmal monatlich oder intravenös in geringerer Dosis alle 3 Monate appliziert werden. Die Monatsspritze oder die 3-Monatsspritze sollen die Compliance gegenüber einer täglichen Einnahme deutlich verbessern.

### Handelspräparate

**Ascendra 3 mg duo Ca/Vit D3** (Anwerina Deutschland), Fertigspr. + 90 BTA

**ASCENDRA 3 mg** (Anwerina Deutschland), Inj.-Lsg., Fertigspr.

**Ascendra 3 mg trio Ca + Vit D3** (Anwerina Deutschland), Fertigspr.

**Bondronat® 2 mg** (Atnahs Pharma), Inf.-Lsg.-Konz. + Generika

**Bondronat® 6 mg** (Roche Pharma), Inf.-Lsg.-Konz. + Generika

**Bondronat® 50 mg** (Roche Pharma), Filmtbl. + Generika

**Bonoste 150 mg** (Gedeon Richter), Filmtbl.