

### 35.1 Bisphosphonate

Diphosphonsäuren sind dem körpereigenen Pyrophosphat ähnlich, besitzen jedoch statt der P-O-P-eine P-C-P-Bindung, wodurch sie chemisch und biochemisch wesentlich stabiler sind. Sie können nicht durch körpereigene Enzyme wie Pyrophosphatase 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 Calciumoxalat-Kristallen verhindert.

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

Bisphosphonate haben sich in der Therapie durchgesetzt. Da die derzeit am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe viele Ähnlichkeiten zeigen, werden zunächst die jeweiligen Gemeinsamkeiten und Unterschiede zusammenfassend besprochen, bevor anschließend die einzelnen Arzneistoffe beschrieben werden.

#### Wirkungen

Der Wirkmechanismus von Bisphosphonaten basiert auf ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Pyrophosphat, einer natürlichen Substanz im Körper, die an der Knochenbildung und Mineralisierung beteiligt ist. Bisphosphonate binden selektiv an Hydroxyapatit-Kristalle im Knochen, insbesondere an Stellen, an denen der Knochen resorbiert wird und normalisieren den Knochenumsatz. Dabei wird in erster Linie die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption gehemmt, ohne wesentliche Beeinflussung der Knochenbildung durch Osteoblasten. Nichtbasisch substituierte Bisphosphonate wie *Etidronsäure* werden in Osteoklasten in ATP eingebaut und führen so über die Hemmung multipler Zellprozesse zur Apoptose.

Stickstoffhaltige Bisphosphonate wie *Alendronsäure* hemmen die Farnesylpyrophosphat-Synthase, ein Schlüsselenzym des Mevanolatwegs, und verhindern somit die Ankopplung eines Farnesylrests an essentielle G-Proteine der Osteoklasten. Durch Störungen des Zytoskeletts und andere Effekte kommt es auch über diesen zweiten Weg zur Apoptose der Osteoklasten. Für *Alendronsäure* konnte experimentell gezeigt werden, dass die Hemmung der Osteoklasten etwa 6000-mal stärker ist als die der Osteoblasten.

Bisphosphonate werden in die mineralisierte Knochenmatrix eingelagert und bei einer späteren Knochenresorption kontinuierlich wieder freigesetzt. Die einzelnen Wirkstoffe unterscheiden sich in der Stärke der Hemmung. So ist *Ibandronsäure* in vitro etwa 10 000mal wirksamer als *Etidronsäure*, etwa 500mal wirksamer als *Clodronsäure* und etwa 50mal wirksamer als *Pamidronsäure*.

Weitere Wirkungen in hohen Dosen sind die Hemmung ektopischer Verkalkungen, z. B. der Aorta und der Niere. Auch die Bildung von cAMP, die Aktivität lysosomaler Enzyme wie saure Phosphatase und Pyrophosphatase, die Glykolyse, die Milchsäureproduktion und die Eicosanoidsynthese werden inhibiert.

Wegen hoher Affinität zu Calciumionen werden Bisphosphonate schnell aus dem Blut eliminiert und in den Knochen eingelagert. Bei höherer Dosierung kommt es zusätzlich zu einer Absorption von Calciumionen aus dem Intestinaltrakt und einer kompensatorisch gesteigerten renalen Ausscheidung von Calciumionen. Serumkonzentrationen werden dagegen nicht signifikant beeinflusst, auch die Serum-Magnesiumionen-Konzentration bleibt unverändert. Die Phosphatkonzentration kann als Folge einer erhöhten tubulären Rückresorption ansteigen, was ohne klinische Auswirkungen bleibt und sich nach Ende der Behandlung schnell wieder normalisiert. Die Wir-

kung von *Parathormon* wird durch Bisphosphonate nicht beeinflusst.

### Pharmakokinetik

Bisphosphonate werden aus dem Darm schlecht resorbiert und bilden mit Calciumionen unlösliche Komplexe. Die Resorptionsquote nach peroraler Einnahme liegt zwischen einem und 10 % der eingenommenen Dosis, teilweise ist die aufgenommene Menge noch geringer und unterliegt einer ausgeprägten interindividuellen Variabilität. Etwa 20 bis 50 % des resorbierten Dosisanteils wird im Knochen gespeichert. Der Rest wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin oder Stuhl ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 50 und 90 %. Die Eliminationshalbwertszeit der Bisphosphonate im Knochen beträgt mehrere Jahre. Bis heute gibt es keine Hinweise auf eine Metabolisierung.

Bisphosphonate sollen morgens nüchtern mindestens 30 Minuten vor weiterer Nahrungsaufnahme oder anderen Medikamenten mit viel Wasser eingenommen werden.

### Indikationen

Bisphosphonate werden zur Behandlung von postmenopausaler, seniler und sekundärer Osteoporose eingesetzt, um das Risiko von Wirbel- und Hüftfrakturen zu senken sowie zur Behandlung von Knochenläsionen durch solide Tumoren oder hämatologischen Neoplasien wie dem multiplen Myelom. Sie können skelettale Ereignisse wie Schmerzen und Frakturen reduzieren. Auch zur Behandlung von lebensbedrohlichen Hypercalcämien aufgrund verschiedener Tumorerkrankungen werden sie verwendet, ebenso zur Therapie der Paget-Krankheit (Osteodystrophia deformans), die den Knochenumbau beschleunigt sowie bei Glucocorticoid-induzierter Osteoporose bei Männern und Frauen.

Bisphosphonate werden bei diesen Indikationen mitunter einer Behandlung mit *Calcitonin* vorgezogen, da sie trotz geringer Resorption teilweise peroral appliziert werden können und bei guter Verträglichkeit und fehlender Toleranzentwicklung zu einer langanhaltenden Remission führen sollen. Im Gegensatz zu *Calcitonin* haben Bisphosphonate keine analgetische Wirkung.

Aus pharmakologischer Sicht sind unterschiedliche Indikationen für die einzelnen Bisphosphonate nicht begründbar, da sämtliche Substanzen dem gleichen Wirkungsmechanismus folgen.

Weiterhin dienen Bisphosphonate in Verbindung mit  $^{99m}\text{Tc}$  als Tracer bei der Skelettszintigrafie.

Dabei werden sie in einer sehr niedrigen, pharmakologisch nicht wirksamen Dosis angewendet.

**Hinweis:** Für sämtliche Präparate sind regelmäßige Kontrollen von Leber- und Nierenfunktion, Calcium- bzw. Phosphationenkonzentration sowie des Blutbilds erforderlich.

### Unerwünschte Wirkungen

Bei peroraler Gabe treten bei 2 bis 10 % der Patienten gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall auf. Durch Komplexbildung mit Calciumionen im Darm können gelegentlich Hypocalcämien durch Resorptionsverhinderung vorkommen. Außerdem besteht die Gefahr von Osteonekrosen im Kieferbereich. Die Calciumionen-Konzentrationen im Plasma können auf hypocalcämische Werte sinken (Inzidenz bis 10 %), auch andere Laborwerte wie Phosphationen-Konzentrationen können gestört werden. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für die Ausprägung eines Karpaltunnelsyndroms.

Nahrungsmittel mit hohem Calciumionengehalt wie Milch bzw. Milchprodukte sowie Magnesium- oder Aluminium-haltige Antazida verhindern die Resorption von Bisphosphonaten nach peroraler Gabe.

Gelegentlich bis sehr selten wurde über motorische Unruhe, Kopfschmerzen, Verwirrung, Schlaflosigkeit, Lethargie, Krampfanfälle, Hautausschläge, Ödeme und grippeartige Symptome berichtet.

Viele Patienten erhalten Bisphosphonate intravenös. Hierbei sind vierwöchige Abstände der übliche Rhythmus. Die Infusionen werden gut vertragen. Die Nebenwirkungen sind Fieber und Unwohlsein, Gelenk- und Knochenschmerzen sowie allergische Reaktionen. Auch Störungen der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen sind beschrieben worden.

Sowohl unter peroraler als auch bei parenteraler Langzeittherapie mit Bisphosphonaten muss mit dem Auftreten von aseptischen Knochennekrosen im Kieferbereich (ONJ – osteonecrosis of the jaw) gerechnet werden. Diese treten bevorzugt bei Bisphosphonaten auf, die infundiert wurden, seltener bei der peroralen Gabe.

Besonders bei peroraler Erstanwendung von Bisphosphonaten wurde ein erhöhtes Risiko für Uveitis und Skleritis beobachtet. Ob es sich um einen Gruppeneffekt mit kausalem Zusammenhang handelt, ist unklar.

### Wechselwirkungen

Einige Medikamente wie Antazida, Protonenpumpenhemmer und  $\text{H}_2$ -Blocker können die gastrointestinale Aufnahme von Bisphosphonaten beeinträchtigen.

gen und sollten daher vermieden oder zeitlich getrennt eingenommen werden. Die Aufnahme von Bisphosphonaten kann zudem durch die Einnahme von Nahrungsmitteln und Getränken, insbesondere Milchprodukten und calciumhaltigen Lebensmitteln, verringert werden. Der Abstand der Einnahme von Bisphosphonaten und einer Nahrungsaufnahme sollte mindestens 30 Minuten betragen. Aus diesem Grund stellen Bisphosphonate, die nur einmal wöchentlich eingenommen werden müssen, eine erhebliche Erleichterung des Tagesablaufs dar.

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden verabreicht werden, da beide Wirkstoffe zu einer Senkung der Calciumionkonzentration im Serum über längere Zeiträume führen. Weiterhin ist auf eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Hypomagnesiämie zu achten. Die gleichzeitige Anwendung von Bisphosphonaten mit Chemotherapeutika kann das Risiko von Nebenwirkungen wie Osteonekrosen des Kiefers erhöhen.

### Kontraindikationen

Bisphosphonate sollen bei schweren, akuten Entzündungen des Gastrointestinaltrakts und schweren Nierenfunktionsstörungen nicht angewendet werden. Ebenso sind Kinder und Jugendliche im Wachstum von der Behandlung auszuschließen. Kommt es während der Therapie mit Bisphosphonaten zu einer Fraktur, muss die Behandlung abgesetzt werden, bis die Fraktur ausgeheilt ist.

Bei Patienten mit Refluxerkrankung, Hiatushernie oder Ulkusanamnese ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Oesophagusstrikturen sollte der Einsatz unterbleiben. Auch bei Patienten, die weniger als 30 Minuten aufrecht sitzen oder stehen können, ist Vorsicht geboten. Während der Schwangerschaft und der Stillzeit sind Bisphosphonate kontraindiziert.

### Kommentar

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass Bisphosphonate die allgemeine Sterblichkeit senken können, möglicherweise über den reinen Effekt der Frakturreduktion hinaus. Die genauen Mechanismen hinter der lebensverlängernden Wirkung von Bisphosphonaten werden weiterhin untersucht. Besonders wird nach neuen radiologischen und biologischen Markern gesucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Substanzen weiter zu beurteilen. Die Forschung zielt weiterhin darauf ab, neue Arzneistoffe zu entwickeln, die die positiven Effekte von Bisphosphonaten nutzen, aber die Risiken wie beispielsweise einer Knochennekrose zu minimieren. Das Potenzial von Bisphosphonaten für die Therapie anderer Erkrankungen wie

M. Paget, fibröser Knochendysplasie oder Sudeck-Atrophie wird weiterhin untersucht, allerdings liegen noch nicht genügend Daten für allgemeine Empfehlungen vor. Ein besonderes Augenmerk liegt auf dem Zusammenhang zwischen der Anwendung von Bisphosphonaten und dem Auftreten von Osteonekrosen des Kiefers. Möglicherweise tritt der Effekt bevorzugt bei Patienten auf, die durch Tumorerkrankungen oder durch Chemo-, Radio- und Steroidtherapien ohnehin eine Prädisposition für Osteonekrosen haben, wobei ein zahnmedizinischer Eingriff als Auslöser fungieren kann. Die Einhaltung einer konsequenten Mundhygiene ist in jedem Fall angeraten.

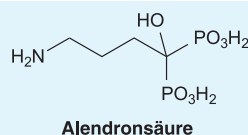
Viel diskutiert wird die erforderliche Therapiedauer mit Bisphosphonaten. Aus mehreren US-Studien lässt sich ablesen, dass die Behandlung nach einer gewissen Zeit beendet werden kann. Nach Ansicht der FDA ist die Frage einer optimalen Dauer der Therapie weiterhin ungeklärt. Auch in den deutschen Fachinformationen wird mittlerweile darauf hingewiesen, dass die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken für jeden Patienten individuell beurteilt werden sollte, insbesondere bei einer Anwendung über fünf oder mehr Jahre.

### Literatur

- S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose“ (AWMF-Reg. Nr. 183-001).  
 S3-Leitlinie „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)“ (AWMF-Reg. Nr. 083-026).  
 Dräger DL. Bisphosphonate oder RANK-Liganden-Inhibitoren für Männer mit Prostatakrebs und Knochenmetastasen. *Urologie*, 61:855–859, 2022

### Alendronsäure

*Alendronsäure*, (4-Amino-1-hydroxy-1,1-butandiylo)-bis(phosphonsäure, Smp. 233–235 °C, wird als wasserlösliches Natriumsalz-3-Wasser, *Natriumalendronat* Ph. Eur., peroral verwendet.



## Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung. – *Alendronsäure* wirkt sowohl auf Osteoklasten als auch auf Osteoblasten. In klinischen Studien konnte ein positiver Effekt auf die Knochendichte und eine Senkung des Frakturrisikos nachgewiesen werden.

## Pharmakokinetik

*Alendronsäure* weist bei peroraler Applikation auf nüchternen Magen eine Bioverfügbarkeit von 0,5 bis 1 % auf, die durch gleichzeitige oder kurz darauf erfolgende Nahrungsaufnahme weiter um bis zu 60 % gesenkt wird. Die Plasmaproteinbindung beträgt 78 %, die Halbwertszeit für die Elimination aus dem Plasma liegt zwischen einer und 1,5 Stunden. Etwa 50 % des aufgenommenen Wirkstoffs werden in den Knochen eingebaut, die andere Hälfte wird innerhalb von sechs Stunden nahezu vollständig und unverändert über die Niere ausgeschieden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit wird unter Berücksichtigung der Freisetzung aus dem Knochen auf über zehn Jahre geschätzt.

## Indikationen

*Alendronsäure* ist zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen, um das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen zu vermindern. In klinischen Studien konnte ein positiver Effekt auf die Knochendichte und eine Senkung des Frakturrisikos nachgewiesen werden. Der Wirkstoff ist zudem zur Behandlung der Osteoporose nach einer Glucocorticoid-Therapie bei Frauen nach der Menopause sowie bei Männern zugelassen. Siehe auch die Kapiteleinleitung.

## Unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikationen

Siehe Kapiteleinleitung

## Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg peroral, morgens nüchtern mit einem Glas Leitungswasser (mindestens 200 ml) nach dem Aufstehen, hierbei sind mindestens 30 Minuten Abstand zu Nahrung, Getränken oder Arzneimitteln einzuhalten, weiterhin muss der Patient nach der Einnahme über mindestens 30 Minuten aufrecht stehen oder sitzen. Zur Prophylaxe der Osteoporose werden bevorzugt einmal wöchentlich 70 mg gegeben. Die optimale

Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt.

## Kommentar

*Alendronsäure* wird ausschließlich peroral appliziert und ist zur Behandlung der Osteoporose zugelassen. Bei einmal wöchentlicher Gabe sind gastrointestinale Störungen im Vergleich zu täglicher Gabe reduziert. In der vierjährigen randomisierten Langzeitstudie lag die Anzahl der osteoporotischen Frakturen unter *Alendronsäure* bei 10,6 % und unter Placebo bei 21,0 %. In der Extensions-Phase der Studie bot die Fortsetzung der Therapie gegenüber einem Wechsel auf Placebo keinen Vorteil mehr. Die Zahl der osteoporotischen Frakturen sank nur marginal von 17,7 auf 16,9 %.

Die Neubewertung von Bisphosphonaten, hier *Alendronsäure*, durch das BfArM und die EMA deutet auf das Bestehen eines gewissen Risikos für oesophageale Karzinome hin, weshalb für Patienten mit Barrett-Ösophagus beim Einsatz von *Alendronsäure* Vorsicht geboten ist und eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen wird.

## Handelspräparate (Auswahl)

**Alendron Aristo® einmal wöchentlich 70 mg** (Aristo Pharma GmbH), Tbl. + weitere Generika

**Alendronsäure dura® 70 mg** (Viatris Healthcare GmbH), Tbl.

**Alendronsäure – 1 A Pharma® 70 mg** (1 A Pharma GmbH), Tbl. + weitere Generika

**FOSAMAX® einmal wöchentlich 70 mg** (Organon Healthcare GmbH), Tbl. + Generika

**Tevanate® 10 mg, 70 mg** (TEVA GmbH), Tbl., Weichkps.

## Kombinationspräparate (Auswahl)

**Alendronsäure/Colecalciferol AbZ® 70 mg/5.600 I. E.** (AbZ-Pharma GmbH), *Mononatriumalendronat-1-Wasser*, *Colecalciferol*, Tbl. + weitere Generika

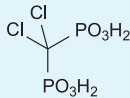
**Tevabone® 70 mg Tabletten und 1 µg Weichkapsel** (TEVA GmbH), *Mononatriumalendronat-1-Wasser*, *Alfacalcidol*, Tbl., Weichkps.

**Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol 70 mg/5600 I. E.** (ratiopharm), *Alendronsäure*, *Alfacalcidol*, Tbl.

**FOSAVANCE® 70 mg/5.600 I. E.** (Organon Healthcare GmbH), *Alendronsäure*, *Colecalciferol*, Tbl. + Generika

## Clodronsäure

*Clodronsäure*, (Dichlormethylen)bis(phosphonsäure), Smp. 249–251 °C, wird als wasserlösliches Dinatriumsalz-4-Wasser, Sodium clodronate (BAN), peroral und parenteral eingesetzt.



Clodronsäure

### Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung. – *Clodronsäure* hat keinen Einfluss auf die normale Mineralisierung des Knochens. Bei Tumorpatienten verringert es die metastatische Knochenzerstörung und wirkt somit auch schmerzlindernd. Die genauen Mechanismen der Hemmung der Knochenresorption sind noch nicht vollständig verstanden.

### Pharmakokinetik

Bei peroraler Applikation werden 1 bis 5 % des Salzes resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. vier Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist niedrig, das Verteilungsvolumen beträgt 20 bis 50 Liter. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. zwei Stunden. *Clodronsäure* zeigt eine große Affinität zu calcifiziertem Gewebe; so werden etwa 20 % der resorbierten Dosis an Knochengewebe gebunden, woraus verständlich wird, dass die Plasmakonzentration nicht allein als Maß für die Konzentration am Wirkort und damit für die Wirkung angesehen werden kann. Die Ausscheidung des nicht an Knochen gebundenen Anteils erfolgt vorwiegend renal, innerhalb von 24 Stunden werden 80 % einer Dosis wieder gefunden.

### Indikationen

*Clodronsäure* wird zur Behandlung von Osteolyse infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren (z. B. Mamma-, Prostata-, Schilddrüsenkarzinom) oder hämatologischer Neoplasien (z. B. Plasmozytom) sowie zur Behandlung von Hypercalcämien infolge ausgedehnter Knochenmetastasierung oder durch maligne Tumoren induzierte Knochenzerstörung ohne Knochenmetastasen eingesetzt.

### Unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikationen

Siehe Kapiteleinleitung. – *Clodronsäure* darf bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Bisphosphonaten nicht eingenommen werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte die Substanz mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Während der Therapie mit *Clodronsäure* sind regelmäßige Kontrollen der Nieren- und Leberfunktion, der Serumcalcium- und der Serumphosphat-Konzentration angeraten.

### Dosierung

Die übliche Tagesdosis von *Clodronsäure* liegt indikationsabhängig zwischen 1600 und 3200 mg. Die Dosis sollte als Einmalgabe morgens nüchtern mit einem Glas Wasser oder in zwei Einzeldosen peroral eingenommen werden. Zu einer Nahrungsaufnahme ist mindestens eine Stunde Abstand einzuhalten. Die Applikation darf nicht zusammen mit Milch, Nahrung oder Arzneimitteln erfolgen, die Calciumionen oder andere zweiwertige Kationen enthalten.

### Kommentar

*Clodronsäure* wird in der Regel nicht zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt, sondern dient speziell der Behandlung der Osteolyse durch Tumormetastasen sowie der durch maligne Tumore induzierten Knochenzerstörung. Der Wirkstoff wird weiterhin zur Therapie von hämatologischen Neoplasien und Hypercalcämien infolge von Knochenmetastasierung eingesetzt.

### Handelspräparat

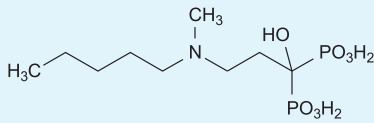
**Ostac® 520 mg** (Esteve Pharmaceuticals GmbH), Filmtbl.

## Ibandronsäure

*Ibandronsäure*, {1-Hydroxy-3-[methyl(pentyl)amino]-1,1-propandiyl}bis(phosphonsäure), Smp. 84 °C (Zers.) wird als Natriumsalz-1-Wasser peroral und parenteral angewendet.

### Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung. – *Ibandronsäure* hemmt die Cholesterolsynthese, interferiert mit posttransla-



Ibandronsäure

tionalen Modifikationen kleiner G-Proteine wie Ras und Rho und stört damit Signalverarbeitung und Funktion der Osteoklasten. Das Bisphosphonat führt zu einem progressiven Nettozuwachs an Knochenmasse und zu einer Abnahme der Inzidenz von Frakturen durch Reduktion des erhöhten Knochenumbaus bis hin zu prämenopausalen Werten bei postmenopausalen Frauen. Zudem kann *Ibandronsäure* bei Tumorpatienten eine tumorinduzierte Hypercalcämie verbessern.

### Pharmakokinetik

Nach peroraler Einnahme wird *Ibandronsäure* nur zu etwa 0,6 % bis 0,8 % der Dosis resorbiert. Die Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt wird durch Nahrungsmittel oder andere Medikamente nicht beeinflusst. Für *Ibandronsäure* wurde nach intravenöser Applikation eine Plasmaproteinbindung von 87 bis 99 % bestimmt. Die terminale Eliminationshalbwertszeit wird mit zehn bis 16 Stunden angegeben. *Ibandronsäure* wird nicht metabolisiert und ist deshalb in unveränderter Form in der Zirkulation und im Knochen zu finden. Die Substanz wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, wobei 40 bis 50 % der unveränderten *Ibandronsäure* innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden werden. Die Eliminationshalbwertszeit variiert zwischen 37 und 157 Stunden.

### Indikationen

*Ibandronsäure* ist als intravenöse Zubereitung für erwachsene Patienten zur Prävention skelettbezogener Ereignisse wie pathologischer Frakturen und Knochenkomplikationen, die eine Strahlentherapie oder einen chirurgischen Eingriff erfordern, zur Behandlung von Knochenmetastasen bei Patienten mit Brustkrebs und zur Behandlung von tumorinduzierter Hypercalcämie, mit oder ohne Metastasen indiziert. In peroraler Form wird *Ibandronsäure* zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko eingesetzt.

### Unerwünschte Wirkungen

Als Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinale Störungen zu beachten. Bei einigen Patienten kann es zu Schädigungen am Kieferknochen kommen. Diese

mit Bisphosphonat assoziierten Kieferosteonekrosen sind ein 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

Die Dosierungsempfehlungen von *Ibandronsäure* variieren nach Indikation und Darreichungsform.

Zur Prävention von skelettbezogenen Ereignissen bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen beträgt die empfohlene Dosis 6 mg alle drei bis vier Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 15 Minuten.

Für die Behandlung von tumorinduzierter Hypercalcämie wird eine einmalige Dosis zwischen 2 und 6 mg als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zwei Stunden empfohlen. Die Dosis richtet sich hierbei nach dem Schweregrad.

Bei der Behandlung von Osteoporose werden 150 mg *Ibandronsäure* in der Regel einmal monatlich peroral eingenommen.

### Kommentar

Therapieziel bei einer Behandlung mit *Ibandronsäure* bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen ist die Hemmung der Knochenzerstörung durch Verminderung von Brüchen in der Wirbelsäule und im übrigen Skelett. Außerdem werden Knochenschmerzen dauerhaft gelindert. Tiermodelle bestätigen, dass *Ibandronsäure* ein hoch wirksamer Inhibitor der Osteoklasten-Aktivität ist. Bei heranwachsenden Ratten gab es keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Mineralisation, selbst nach Dosen, die 5.000-mal höher waren als für die Osteoporosetherapie erforderlich. Die histologische Auswertung von Knochenbiopsien zeigte nach zwei- und dreijähriger Behandlung von postmenopausalen Frauen mit täglichen peroralen Dosen von 2,5 mg *Ibandronsäure* und intermittierenden intravenösen Dosen von bis zu 1 mg alle drei Monate, Knochen von normaler Qualität und keinen Hinweis für einen Mineralisationsdefekt. Ein erwarteter Rückgang des Knochenumbaus, eine normale Knochenqualität und das Fehlen eines Mineralisationsdefektes wurden auch nach zweijähriger Behandlung mit 3 mg *Ibandronsäure* Injektionslösung beobachtet.

*Ibandronsäure* kann peroral einmal monatlich oder intravenös in geringerer Dosis alle drei Monate ap-

pliziert werden. Die Monatsspritze oder die 3-Monats-spritze sollen die Compliance gegenüber einer täglichen Einnahme deutlich verbessern.

### Handelspräparate (Auswahl)

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

**Ascendra® 3 mg trio Ca + Vit D3** (Anwerina Deutschland GmbH), Kombipackung

**Bondronat® 2 mg, 6 mg, 50 mg** (Atnahs Pharma Denmark Aps), Inf.-Lsg.-Konz. + Generika

**Bonoste® 150 mg** (Gedeon Richter Pharma GmbH), Filmtbl.

**Bonviva® 3 mg, 150 mg** (Atnahs Pharma Denmark Aps), Inj.-Lsg., Fertigspr. + Generika

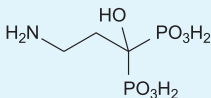
**Ibandronsäure STADA® 3 mg, 150 mg** (STADAPHARM GmbH), Inj.-Lsg. + weitere Generika

**Ibandronsäure STADA® 150 mg** (STADAPHARM GmbH), Filmtbl. + weitere Generika

**Ibandronic Acid Accord® 3 mg, 6 mg Abacus** (Abacus Medicine A/S), Inj.-Lsg. + weitere Generika

## Pamidronsäure

*Pamidronsäure*, (3-Amino-1-hydroxy-1,1-propan-diyl)bis(phosphonsäure), wird als wasserlösliches Dinatriumsalz-5-Wasser parenteral eingesetzt.



Pamidronsäure

### Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung. – *Pamidronsäure* vermindert den osteoklastären Knochenabbau, ohne gleichzeitige mineralisationshemmende Wirkung. Die Substanz geht eine starke Bindung mit Hydroxyapatit-Kristallen ein und inhibiert in vitro die Bildung und Auflösung dieser Kristalle. In vivo kann die Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption mindestens teilweise auf die Bindung des Wirkstoffs an mineralisierten Knochen zurückgeführt werden. Tumorinduzierte Hypercalcämien werden durch 10- bis 100-fach geringere Dosen als bei den weiteren Bisphosphonaten *Etidronsäure* und *Clodronsäure* gesenkt. Im Verlauf der dreijährigen Therapie kam es bei Kindern zu einer Zunahme der

Knochendichte um etwa 61 % pro Jahr. Die Frakturrate ging im Verlauf der Therapie um 83 % zurück. Die Mobilität verbesserte sich auf einer Neun-Punkte-Skala um 1,3 Grad, von Grad 5 auf Grad 3. *Pamidronsäure* ist damit anderen Bisphosphonaten überlegen.

### Pharmakokinetik

*Pamidronsäure* wird als intravenöse Infusion appliziert. Definitionsgemäß ist die Resorption am Ende der Infusion vollständig. Zu Beginn einer Infusion steigen die Plasmakonzentrationen von *Pamidronsäure* rasch an und sinken nach Beendigung der Infusion rasch wieder ab. Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt etwa 0,8 Stunden. Die Plasmaproteinbindung wurde nach Infusion zu etwa 54 % bestimmt. *Pamidronsäure* wird offenbar nicht durch Biotransformation eliminiert. Nach einer intravenösen Infusion werden innerhalb von 72 Stunden etwa 25 bis 55 % der Dosis unverändert im Urin wiedergefunden. Der Prozentsatz der Dosis, der an Knochen gebunden im Körper verbleibt, ist weder von der Dosis noch von der Infusionsgeschwindigkeit abhängig. Die Ausscheidung mit dem Urin erfolgt in zwei Phasen mit scheinbaren Eliminationshalbwertszeiten von etwa 1,6 und 27 Stunden.

### Indikationen

*Pamidronsäure* wird zur Behandlung von tumorinduzierten Hypercalcämien, osteolytischen Knochenmetastasen beim Mammakarzinom und bei osteolytischen Läsionen bei multiplem Myelom Stadium III angewendet.

### Unerwünschte Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung. – Die häufigsten Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome und leichtes Fieber. Eine symptomatische Hypocalcämie tritt sehr selten auf. Passagere Temperaturerhöhungen, begleitet von vorübergehender Lymphopenie, grippeähnliche Effekte und Hitzewallungen sind häufig. Muskelkrämpfe und gastrointestinale Störungen können gelegentlich auftreten.

### Wechselwirkungen

*Pamidronsäure* wurde gleichzeitig mit verschiedenen gebräuchlichen Antitumorwirkstoffen eingesetzt, ohne dass signifikante Wechselwirkungen beobachtet wurden. Jedoch kann bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Bisphosphonaten, anderen antihypercalcämischen Arzneimitteln oder *Calcitonin* eine kli-

nisch symptomatische Hypocalcämie mit Parästhesien, Tetanie oder Hypotonie auftreten.

### Kontraindikationen

Siehe Kapiteleinleitung. *Pamidronsäure* wird nur zur Behandlung erwachsener Patienten empfohlen. Die Anwendung in der Stillzeit ist kontraindiziert.

### Dosierung

*Pamidronsäure* darf nie als Bolusinjektion gegeben werden. Die Lösung wird vor der Anwendung verdünnt und langsam infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 60 mg/Stunde (1 mg/min) niemals überschreiten, wobei die maximale Konzentration der *Pamidronsäure*-Infusionslösung bei 90 mg/250 ml liegt. Eine solche Dosis wird üblicherweise über einen Zeitraum von zwei Stunden appliziert. Bei Patienten mit manifester oder vermuteter Niereninsuffizienz wird empfohlen, eine Infusionsgeschwindigkeit von 20 mg/Stunde nicht zu überschreiten. Die Gesamtdosis an *Pamidronsäure* kann entweder als Einzelinfusion gegeben oder auf mehrere Infusionen aufgeteilt werden. Die Höchstdosis pro Behandlungszyklus beträgt sowohl für den ersten Zyklus als auch für weitere Zyklen 90 mg.

### Kommentar

Perorale Applikationsformen mit *Pamidronsäure* sind nicht im Handel. Zu beachten ist besonders das Risiko für Nierenfunktionsstörungen, das bei gleichzeitiger Anwendung anderer nierenschädigender Arzneimittel erhöht wird. Eine Studie belegt, dass eine Therapie mit *Pamidronsäure* bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta zu einer Verbesserung des Knochenstoffwechsels, einer Senkung der Frakturrate, zu einer verbesserten Mobilität und zu einer Steigerung des Wohlbefindens führt, ohne schwere Nebenwirkungen zu verursachen. Allerdings ist *Pamidronsäure* für diese Altersgruppe derzeit nicht zugelassen.

### Handelspräparate

**axidronat® 3 mg/ml** (Axionovo GmbH), Inf.-Lsg.-Konz.

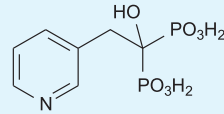
**PAMIDRO-cell® 3 mg/ml** (STADAPHARM GmbH), Inf.-Lsg.-Konz.

**Pamidronat onkovis® 3 mg/ml** (Onkovis GmbH), Inf.-Lsg.-Konz.

**Pamifos® 3 mg/ml** (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH), Inf.-Lsg.-Konz.

## Risedronsäure

*Risedronsäure*, [1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)-1,1-ethandiyl]bis(phosphonsäure), wird als Mononatriumsalz peroral angewendet. Das Salz ist löslich in Wasser und in gängigen organischen Lösungsmitteln im Wesentlichen unlöslich.



Risedronsäure

### Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung. – *Risedronsäure* ist ein Bisphosphonat, das die Knochenresorption durch eine gezielte Hemmung des Mevalonat-Stoffwechselweges in Osteoklasten inhibiert. Sie bindet an Hydroxylapatit in den Knochen, wird beim Knochenabbau freigesetzt und von Osteoklasten aufgenommen. In den Osteoklasten inhibiert *Risedronsäure* die Farnesylpyrophosphat-Synthase, ein Schlüsselenzym des Mevalonatwegs.

*Risedronsäure* hat ähnliche Eigenschaften wie *Etidronsäure*. Eine zwei- bis dreijährige Behandlung senkte bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose in klinischen Studien die Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen um 50 %.

### Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von *Risedronsäure* beträgt nur 0,63 %, sodass die Einnahme in jedem Fall nüchtern zu erfolgen hat, da sie durch Nahrung noch weiter abnimmt. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. einer Stunde erreicht, die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 24 %. Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt bei mehr als 400 Stunden. Daher ist eine tägliche Gabe der Substanz nicht nötig, wenn die Einzeldosis entsprechend gewählt wird. Die Elimination erfolgt in unveränderter Form über die Niere.

### Indikationen

*Risedronsäure* wird als Natriumrisedronat bei Frauen zur Behandlung der Osteoporose nach der Menopause zur Verringerung des Risikos für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen sowie bei Männern zur Behandlung der Osteoporose bei erhöhtem Frakturrisiko eingesetzt.

### Unerwünschte Wirkungen

Am häufigsten wird über Störungen im Magen-Darm-Trakt, wie Verstopfung, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen und Durchfall mit einer Häufigkeit von einem bis 10 % berichtet. Gelegentlich treten Gastritis, Ösophagitis, Dysphagie, Duodenitis und Ösophagusulzera sowie selten Glossitis und Ösophagusstrikturen auf. Darüber hinaus kommt es häufig zu Kopfschmerzen und Schmerzen im Skelett- und Muskelbereich.

### Wechselwirkungen

Siehe Kapiteleinleitung. – Bei gleichzeitiger Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika, wie beispielsweise *Acetylsalicylsäure*, *Ibuprofen* und *Diclofenac*, kann das Risiko von Störungen im Magen-Darm-Trakt erhöht sein.

### Kontraindikationen

Eine Anwendung von *Risedronsäure* sollte bei Krankheiten an der Speiseröhre sowie bei schweren Nierenfunktionsstörungen unterbleiben.

### Dosierung

Für Erwachsene wird empfohlen, wöchentlich eine Filmtablette mit 35 mg *Risedronsäure* immer am gleichen Tag der Woche einzunehmen. Dies sollte mindestens 30 Minuten vor dem ersten Frühstück, anderen Medikamenten oder Getränken (außer normalem Trinkwasser) erfolgen.

### Kommentar

*Risedronsäure* zeigt als stickstoffhaltiges Bisphosphonat eine deutlich stärkere Wirkung als die älteren, stickstofffreien Bisphosphonate. In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die Änderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass *Risedronsäure* einmal wöchentlich 35 mg ( $n=485$ ) gleich wirksam wie *Risedronsäure* 5 mg täglich ( $n=480$ ) ist. Auch die Wirksamkeit von *Risedronsäure* 35 mg einmal wöchentlich bei Männern mit Osteoporose (Altersbereich 36 bis 84 Jahre) wurde in einer zweijährigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 284 Patienten nachgewiesen. *Risedronsäure* führte im Vergleich zu Placebo nach zweijähriger Behandlung zu einer Zunahme der Knochen-dichte (BMD T-Score) an der Lendenwirbelsäule, am Oberschenkelhals und an der gesamten Hüfte.

Die Wirkung von einmal wöchentlich 35 mg *Risedronsäure* auf den Knochen ist bei Männern und Frauen ähnlich.

### Handelspräparate (Auswahl)

**Acara® 35 mg** (Anwerina Deutschland GmbH), Filmtbl.

**Acara Trio® 35 mg + 500 mg / 1.000 IE** (Anwerina Deutschland GmbH), Mononatriumrisedronat, Calciumion, Colecalciferol-Trockenkonzentrat, Filmtbl + Granulat

**Actonel® 5 mg** (Theramex Ireland Ltd.), Filmtbl. + Generika

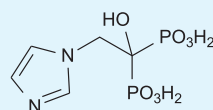
**Actonel® 1 × wöchentl. 35 mg** (Theramex Ireland Ltd.), Filmtbl. + Generika

**Risedron-HEXAL® 1 × wöchentl. 35 mg / 75 mg** (HEXAL AG), Filmtbl. + weitere Generika

**Risedronat Theramex 5 mg, 75 mg** (Theramex Ireland Ltd.), Filmtbl. + weitere Generika

## Zoledronsäure

*Zoledronsäure*, [1-Hydroxy-2-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,1-ethandiy]bis(phosphonsäure), eine kristalline Substanz, Smp. 239 °C, wird als Hydrat parenteral appliziert.



Zoledronsäure

### Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung. – Obwohl der genaue molekulare Wirkungsmechanismus von *Zoledronsäure* nicht bekannt ist, wurde in Langzeituntersuchungen am Tier gezeigt, dass es die Knochenresorption hemmt, ohne die Neubildung, die Mineralisation oder die mechanischen Eigenschaften des Knochens zu beeinflussen.

Darüber hinaus besitzt *Zoledronsäure* verschiedene Antitumor-Eigenschaften, die zur Gesamtwirkung der Substanz bei der Behandlung von metastatischen Knochenveränderungen beitragen könnten. Diese Eigenschaften umfassen die Hemmung der Knochenresorption durch Osteoklasten, eine Anti-Angiogenese-Aktivität, ein analgetischer Effekt, die Hemmung der Osteoblasten-Proliferation, eine direkte zytostatische und pro-apoptische Aktivität auf Tumorzellen ein synergistischer zytostatischer Effekt

mit anderen Antitumormitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkungen.

### Pharmakokinetik

*Zoledronsäure* erreicht nach einer 5- oder 15-minütigen Infusion schnell die maximale Plasmakonzentration. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 22%. Intravenös verabreichte *Zoledronsäure* wird dreiphasig mit Halbwertszeiten von 0,24 Stunden, 1,87 Stunden und 146 Stunden eliminiert. Gut 50% einer Dosis können innerhalb von 24 Stunden in den Knochen aufgenommen werden, gemessen durch Wiederfindung der Radioaktivität nach Infusion von  $^{14}\text{C}$ -*Zoledronsäure*. Das Bisphosphonat hemmt in vitro keine humanen CYP450-Isoenzyme. Die Substanz wird unverändert renal eliminiert, wobei innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Gabe 44% einer Dosis wieder gefunden wurden. Die totale Körperclearance wird mit 5,6 l/h angegeben. Bei Einschränkung der Nierenfunktion ist in Abhängigkeit von der Schwere eine Dosisanpassung erforderlich. Bei einem Serum-Kreatinin-Wert von mehr als 4,5 mg/dl wird die Anwendung von *Zoledronsäure* nicht empfohlen.

### Indikationen

*Zoledronsäure* wird zur Behandlung der tumorinduzierten Hypercalcämie sowie zur Behandlung von Knochenmetastasen bei soliden Tumoren angewendet. *Zoledronsäure* ist auch zur Prävention von Skelettkomplikationen durch Knochenmetastasen geeignet. Außerdem ist das Bisphosphonat zur Behandlung von Morbus Paget zugelassen. Die EMA hat für *Zoledronsäure* eine erweiterte Zulassung für die EU, Island und Norwegen erteilt. Danach können auch Männer, welche aufgrund einer Osteoporose ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen, behandelt werden. Die Zulassungserweiterung umfasst auch die Reduktion von Frakturen bei Männern und postmenopausalen Frauen, welche kürzlich eine Osteoporose-bedingte Hüftfraktur erlitten haben. Die Indikationserweiterung stützt sich auf eine klinische Studie mit 2100 PatientInnen. Gemäß diesen Studiendaten kann das Risiko für eine erneute Fraktur um 35% gesenkt werden. 2009 wurde das Anwendungsgebiet auf die Behandlung von Patienten erweitert, deren Osteoporose im Zusammenhang mit einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden steht.

### Unerwünschte Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung. – *Zoledronsäure* kann bei Patienten innerhalb von drei Tagen nach der Anwen-

dung zu einer sogenannten akuten Phasereaktion führen. Diese geht mit Symptomen wie Knochenschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Gelenkschmerzen, Muskeltäter, Muskelzittern und Gelenkschwellungen einher. Die meisten dieser Symptome verschwinden jedoch innerhalb einiger Tage von selbst.

Weitere mögliche Nebenwirkungen von *Zoledronsäure* sind gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen, Hypocalcämie, Anämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Hautreaktionen, Sehstörungen und Influenza-ähnliche Symptome. Gelegentlich kann es auch zu Nierenschäden oder Osteonekrosen des Kiefers kommen. In der HORIZON-Studie trat bei Behandlung mit *Zoledronsäure* bei 1,3% der Patientinnen schweres Vorhofflimmern auf, das bisher bei Bisphosphonaten nicht beobachtet worden war.

### Wechselwirkungen, Kontraindikationen

Siehe Kapiteleinleitung. Wegen des Auftretens bzw. der Verschlechterung von Nierenfunktionsstörungen unter *Zoledronsäure* sollen Patienten mit schlechter Nierenfunktion von der Behandlung ausgeschlossen werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Anwendung von *Zoledronsäure* während der Schwangerschaft. Tierstudien zeigten, dass *Zoledronsäure* reproduktionstoxisch ist. Deshalb muss während der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Es ist nicht bekannt, ob *Zoledronsäure* in die Muttermilch übergeht, daher ist die Substanz in der Stillzeit kontraindiziert.

### Dosierung

Für die Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen beträgt die empfohlene Dosis von *Zoledronsäure* 4 mg in Abständen von drei bis vier Wochen. Für die Behandlung von tumorinduzierter Hypercalcämien sollte eine Einzeldosis von 4 mg verabreicht werden. Für die Therapie einer Osteoporose ist eine einmal jährliche *Zoledronsäure*-Gabe als Kurzinfusion ausreichend. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollte die Dosierung nach Nutzen-Risiko-Beurteilung der Behandlung erfolgen.

### Kommentar

*Zoledronsäure* zeigt als stickstoffhaltiges Bisphosphonat eine deutlich stärkere Wirkung als stickstofffreie Bisphosphonate. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden bei Patienten mit Prostatakarzinom *Zoledronsäure* in ei-

ner Dosis von 4 mg und Placebo zur Prävention von Skelettkomplikationen verglichen. *Zoledronsäure* reduzierte signifikant den Anteil der Patienten, die mindestens eine Skelettkomplikation erlitten, verzögerte die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Komplikationen um mehr als fünf Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate. Unter 4 mg *Zoledronsäure* berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Placebo. Dieser Unterschied war nach drei, neun, 21 und 24 Monaten signifikant.

### Handelspräparate (Auswahl)

**Aclasta® 5 mg** (Hexal AG), Inf.-Lsg. + Generika  
**Aszora® 4 mg/5 ml** (Anwerina Deutschland GmbH), Inf.-Lsg.-Konz.

**Aszora® Trio 4 mg/5 ml + Ca, + D3 5 ml + 500 mg/1000 IE.** (Anwerina Deutschland GmbH), Inf.-Lsg.-Konz.  
**axizoledron 4 mg/5 ml** (Axionovo GmbH), Inf.-Lsg.-Konz.  
**Zole-1A Pharma® 5 mg/100 ml** (1A Pharma GmbH), Inf.-Lsg.  
**Zoledro-Denk® 4 mg/5 ml** (Denk Pharma GmbH & Co. KG), Inf.-Lsg.-Konz.  
**Zoledron-Uropharm® 4 mg/5 ml** (Abanta Pharma GmbH), Inf.-Lsg.-Konz.  
**Zoledronat Medicopharm® 4 mg/5 ml** (Medicopharm AG), Inf.-Lsg.-Konz.  
**Zoledronsäure – 1 A Pharma® 4 mg/100 ml** (1 A Pharma GmbH), Inf.-Lsg. + weitere Generika  
**Zometa® 4 mg/5 ml, 4 mg/100 ml** (Phoenix Labs Unlimited Company), Inf.-Lsg.-Konz., Inf.-Lsg. + weitere Generika

## 35.2 Weitere Osteoporosemittel

### Abaloparatid

*Abaloparatid* ist ein Peptid mit 34 Aminosäuren. Es ist zu 41 % mit dem körpereigenen Parathormon [PTH(1–34)] und zu 76 % mit dem Parathormon-verwandten-Peptid [PTHrP(1–34)] homolog und wird subkutan appliziert.

### Wirkungen

Endogenes Parathormon ist ein aus 84 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das von den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen sezerniert wird. Seine Wirkung beruht auf einer Interaktion mit den zugehörigen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (PTH1R), die sich auf der Zelloberfläche des Knochen-, Nieren- und Nervengewebes befinden. Für die Rezeptorbindung sind lediglich die ersten 34 Aminosäuren verantwortlich. PTH führt indirekt zur Reifung und Aktivierung der Osteoklasten und damit zu einer Calcium-Phosphat-Mobilisierung aus dem Knochengewebe. Am proximalen Tubulus hemmt PTH die Rückresorption von Phosphationen, am distalen Tubulus erhöht es die Wiederaufnahme von Calciumionen. Weiterhin steigert PTH die Aktivität der 1 $\alpha$ -Hydroxylase, des in der Niere lokalisierten Schlüsselenzyms der 1,25-Dihydroxycoleciferol-Biosynthese, was letztlich zur Erhöhung der enteralen Resorption

von Calciumionen im terminalen Ileum führt. *Abaloparatid* ist zu 41 % mit dem Parathormon [PTH(1–34)] und zu 76 % mit dem Parathormon-verwandten-Peptid [PTHrP(1–34)] homolog. Wie das körpereigene Hormon bewirkt die Substanz eine Aktivierung des PTH1-Rezeptor-Signalwegs und stimuliert durch Anregung der osteoblastischen Aktivität die Knochenneubildung an der trabekulären und kortikalen Knochenoberfläche. Bei Patientinnen mit Osteoporose führt *Abaloparatid* zu einer vorübergehenden und begrenzten Zunahme der Knochenresorption und zu einer Erhöhung der Knochendichte. Nach Abschluss der 18-monatigen *Abaloparatid*-Therapie können die Patientinnen mit anderen Osteoporose-Behandlungen wie beispielsweise Bisphosphonaten fortfahren.

### Pharmakokinetik

Nach subkutaner Applikation werden innerhalb von einer halben Stunde maximale *Abaloparatid*-Plasmakonzentrationen gemessen. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 39 %. Die Plasmaproteinbindung von *Abaloparatid* wird auf etwa 70 % geschätzt, das Verteilungsvolumen auf 0,6 l/kg KG. Die Substanz unterliegt dem physiologischen Protein-Katabolismus zu kleineren Peptiden und einzelnen Aminosäuren, die in den Nährstoffpool übergehen. Die Peptidfragmente werden hauptsächlich renal eliminiert, eine aktive Sekretion von intaktem *Abaloparatid* über