

Einführung in die Bisphosphonate

Geschichte und Wirkungsmechanismen

Die Bisphosphonate sind eine Medikamentenklasse, die in den letzten 30 Jahren für die Diagnose und Behandlung verschiedener metabolischer Knochenkrankheiten entwickelt wurde. Obwohl sie den deutschen Chemikern seit 1865 [1] bekannt sind, wurden ihre biologischen Eigenschaften erst 1968 entdeckt [2]. Ihre klinische Anwendung bei Knochenkrankheiten begann in den 1970er Jahren, erfolgte jedoch auf breiter Basis erst im letzten Jahrzehnt.

Als Einführung zu diesem Heft werden hier die Geschichte der Entdeckung der biologischen und klinischen Wirkung dieser Substanzen und danach die zzt. bekannten vorklinischen Eigenschaften kurz beschrieben. Die Referenzen sind zum größten Teil von der historischen Seite her ausgelesen. Zusätzlich werden noch einige neuere Übersichtsarbeiten angegeben.

Pyrophosphat und Polyphosphate

Im Laufe von Arbeiten in den 1960er Jahren über die Mineralisation und Demineralisation im Körper fanden wir, dass sowohl Plasma [3], wie auch Urin [4] eine oder mehrere Substanzen enthält, die die Ausfällung in vitro von Kalziumphosphatkristallen hemmen. Da der Hemmkörper durch alkalische Phosphatase zerstört wurde, nahmen wir an, dass er ein Polyphosphat sein könnte. Diese Substanzen, die durch P-O-P-Verbindungen charakterisiert sind, waren wegen ihrer Fähigkeit, die Ausfällung von Kalziumkarbonat zu hemmen bekannt und zu diesem Zweck industriell u. a. in Waschpulvern,

Wasser und in Öllaugen eingesetzt. Wir stellten fest, dass Polyphosphate auch die Ausfällung von Kalziumphosphat verhindern konnten [3], suchten daraufhin nach einem Polyphosphat in den biologischen Flüssigkeiten und entdeckten, dass tatsächlich eines vorhanden war: nämlich das einfachste, inorganische Pyrophosphat (P-O-P) und dies sowohl in Urin [4], Plasma [5] und anderen biologischen Flüssigkeiten, in denen diese Substanz bisher noch nicht beschrieben worden war (▣ **Abb. 1**).

Daraufhin stellten wir die Hypothese auf, dass Pyrophosphat allgemein im Körper die Verkalkung hemmen würde, und letztere nur stattfinden könnte, nachdem Pyrophosphat enzymatisch zerstört worden ist [5]. Diese Annahme wurde durch unsere Untersuchungen, wonach Pyrophosphat in Ratten (wenn subkutan jedoch nicht oral verabreicht) die durch hohe Dosen Vitamin D induzierte Arterien- und Nierenverkalkung hemmen kann, unterstützt [6]. Die Knochenmineralisation wurde jedoch nicht beeinflusst. Diese Resultate konnten möglicherweise durch die Zerstörung der P-O-P-Brücke durch inorganische Pyrophosphatase (eine der Aktivitäten der alkalischen Phosphatase), das sog. „Verkalkungsenzym“, bedingt sein.

Es war zu dieser Zeit allgemein bekannt, dass Kristallisationshemmer meistens nicht nur diesen Prozess, sondern auch die Kristallauflösung bremsen. Tatsächlich war dies auch bei Polyphosphaten der Fall [7]. Beide Wirkungen sind verbunden mit der hohen Affinität

von Polyphosphaten zur Kristalloberfläche von Kalziumphosphat [8]. Deshalb bestand die Möglichkeit, dass Pyrophosphat auch die Auflösung von Knochenmineral regulieren könnte. Allerdings konnte in vivo kein Effekt von Pyrophosphat auf die Knochenzerstörung erzielt werden, was wiederum durch seine enzymatische Zerstörung im Knochen erklärt werden könnte [7].

Eine gute Stütze zur Rolle von Pyrophosphat bei der Verkalkung war die Tatsache, dass bei Hypophosphatasie (einer Krankheit, die durch einen Mangel an alkalischer Phosphatase und eine gehemmte Mineralisation gekennzeichnet ist) Pyrophosphat sowohl im Urin [9] wie auch im Plasma [10] vermindert ist. Alle diese Eigenschaften führten uns zu der Theorie, dass diese Substanz ein Regulator der Mineralisation und Demineralisation im Körper sein könnte [7].

Wegen seiner raschen Spaltung nach oraler Gabe und seiner Unwirksamkeit die Knochenzerstörung zu vermindern, konnten Pyrophosphat wie auch andere Polyphosphate nur bei 2 Indikationen therapeutisch eingesetzt werden. Angesichts ihrer starken Affinität zu Kalziumphosphat und damit zum Knochenmineral wurden sie in Verbindung mit ^{99m}Tc in der Skelettszintigraphie weltweit angewandt. Ferner wurden sie eine gewisse Zeit auch in Zahnpasten zur Verhütung der Zahnsteinbildung eingesetzt.

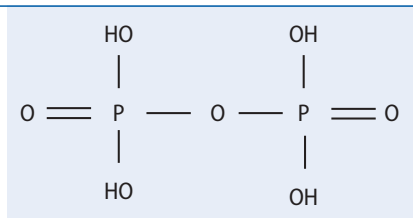


Abb. 1 ▲ Pyrophosphat: Struktur

Diese Anwendungsbeschränkung veranlasste uns nach Analoga zu suchen, die eine ähnliche physikalisch-chemische Wirkung wie Pyrophosphat aufweisen, jedoch der enzymatischen Spaltung widerstehen und daher metabolisch nicht abgebaut würden. Wir fanden, dass die Bisphosphonate diese Anforderungen erfüllten.

Bisphosphonate

Chemie

Die geminalen Bisphosphonate, die früher fälschlicherweise als Diphosphonate bezeichnet wurden und heute in der Medizin nur noch Bisphosphonate genannt werden, sind durch eine P-C-P-Bindung charakterisiert. Sie sind somit Analoga des Pyrophosphats, das statt eines Sauerstoffatoms ein Kohlenstoffatom enthält (■ Abb. 2).

Die Bisphosphonate waren in der Industrie schon lange bekannt, erfolgte ja die erste Synthese in Deutschland schon im Jahr 1865 [1]. Diese Substanzen wurden für viele verschiedene industrielle Zwecke eingesetzt, u. a. wie die Polyphosphate als Mittel gegen Kesselsteinbildung.

Die P-C-P-Struktur ermöglicht zahlreiche Variationen, z. B. durch Änderung der beiden Seitenketten am Kohlenstoffatom, wobei jedes Bisphosphonat seine eigenen Eigenschaften hat. Die P-C-P-Bindung der Bisphosphonate ist stabil gegenüber Hitze und den meisten chemischen Reagenzien und sie ist völlig resistent gegen enzymatische Spaltung, was erklärt, warum sie im Körper nicht abgebaut werden.

Physikalisch-chemische Wirkung auf Kalziumphosphat

Unsere ersten Untersuchungen zeigten, dass die Bisphosphonate nicht nur die Bil-

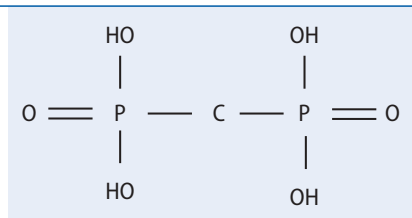


Abb. 2 ▲ Bisphosphonat: Struktur

dung von Kalziumkarbonat beeinflussen, sondern auch die von Kalziumphosphat – sie hemmen die Bildung [11, 12, 13] und Auflösung [14, 15] von Kalziumphosphatkristallen. Wie bei Pyrophosphat stehen diese Effekte mit der ausgeprägten Affinität dieser Substanzen zum Festphasenkalziumphosphat in Verbindung, an dessen Oberfläche sie sich stark binden [8]. Diese Affinität bildet die Grundlage für ihre Anwendung als Skelettmarker in der Nuklearmedizin und für ihre selektive Affinität zum Knochen bei medikamentöser Anwendung.

Biologische Wirkung auf die Mineralisation

Nach der physikalisch-chemischen wurde die Wirkung einiger Bisphosphonate auch in vivo untersucht. Sie verhinderten die experimentell induzierte Verkalkung vieler Weichteile, wie beispielsweise von Arterien, Nieren und Haut und dies nicht nur nach parenteraler sondern auch nach oraler Verabreichung [11, 13]. Die Dosis, die die experimentelle ektope Mineralisation hemmte, beeinträchtigte aber auch die Mineralisation normaler verkalkter Gewebe, wie beispielsweise von Knochen und Knorpel [16]. Dies ließ den pharmakologischen Einsatz dieser Substanzen bei Krankheiten mit ektopischen Verkalkungen als problematisch erscheinen. Die Hemmung der Mineralisation ist sehr wahrscheinlich durch die physikalisch-chemische Hemmung der Kristallisation bedingt.

Biologische Hemmung der Knochenresorption

Aufgrund der Tatsache, dass Bisphosphonate auch die Auflösung der Kalziumphosphatkristalle hemmen, stellten wir fest, dass sie auch die Knochenauflösung bremsen – spätere Ergebnisse zeigten,

dass im Gegensatz zur Verkalkung, die Wirkungsmechanismen der Zerstörungshemmung zellulär und nicht physikalisch-chemisch bedingt sind. So haben sich diese Substanzen unter verschiedensten Bedingungen als äußerst starke Resorptionshemmer erwiesen.

Unsere ersten In-vitro-Versuche zeigten, dass Bisphosphonate in Organkulturen die durch Parathormon induzierte Knochenzerstörung in Neugeborenenkulturen hemmen [14, 15]. Auch der Effekt anderer Stimulatoren der Knochenresorption [wie beispielsweise 1,25-(OH)₂-Vitamin D, Prostaglandine, sowie der Produkte von Tumorzellen] wird gehemmt. Ferner fanden wir, dass die Bisphosphonate auch die Knochenresorption in vivo, beispielsweise die durch Parathormon [14, 15] oder Retinoide [17] induzierte Zerstörung, beeinträchtigten. Dieser Effekt wurde zur Entwicklung eines leistungsfähigen und schnellen Screening-Assays für neue Substanzen eingesetzt [18]. Die Bisphosphonate vermindern auch den durch verschiedene klinisch relevante Vorgänge induzierten Knochenmassenverlust (wie beispielsweise Immobilisierung [19], Ovariectomie [20] und Kortikosteroide). Verschiedene Studien zeigten, dass Bisphosphonate bei unterschiedlichen experimentellen Osteoporosemodellen einen positiven Effekt auf die mechanischen Eigenschaften des Skeletts haben.

Der In-vivo-Effekt war nicht nur bei experimentell erhöhter Zerstörung, sondern auch bei intakten Ratten vorhanden. So konnten bei wachsenden Ratten Bisphosphonate den Abbau in der Metaphyse sowohl primärer als auch sekundärer Trabekel blockieren [16]. Dieser Effekt wird oft als Modell zur Beurteilung der Potenz neuer Substanzen eingesetzt [21]. Die Resorptionsabnahme geht mit einer Erhöhung der Kalziumbilanz und des Knochenmineralgehalts einher [22], was die Basis für ihre klinische Anwendung bei Osteoporose darstellt.

Schließlich wurden die Bisphosphonate auf ihre Wirkung bei der experimentellen tumoralen Knochenkrankheit untersucht. In 3 Modelltypen (die subkutane Implantation von Tumorzellen, die zu tumorbedingter Hyperkalzämie führen, ihre intrakardiale Injektion, die ossäre Metastasen verursacht, und ihre Implantation in

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Indikationen der Bisphosphonate in Deutschland

Substanz	Indikationen
Etidronat oral zyklisch	Osteoporose, Morbus Paget
Alendronat oral einmal wöchentlich	Osteoporose
Risedronat oral einmal wöchentlich	Osteoporose, Morbus Paget
Clodronat oral/i.v.	Hyperkalzämie, Tumorosteolyse
Pamidronat i.v.	Hyperkalzämie, Tumorosteolyse, Morbus Paget
Zoledronat i.v.	Hyperkalzämie, Tumorosteolyse, Morbus Paget
Ibandronat oral/i.v.	Hyperkalzämie, Knochenmetastasen, Osteoporose

der Nähe eines Knochens, die zu einem lokalen Defekt führt) verminderten die Bisphosphonate die tumoralen Störungen [23, 24]. Diese Resultate stellen ihrerseits die experimentelle Basis zu ihrer Anwendung bei tumoraler Hyperkalzämie und Knochenmetastasen [25, 26].

Die Wirkung von Bisphosphonaten auf die Knochenresorption schwankt von einer zur anderen Substanz stark. Bei Etidronat ist die resorptionshemmende Dosis verhältnismäßig hoch – bei der Ratte >1 mg/kg parenteral pro Tag. Diese Dosis liegt sehr nahe an derjenigen, die auch die normale Mineralisation beeinträchtigt. Eines der Ziele der Bisphosphonat-Forschung war es deshalb, Substanzen mit stärkerer antiresorptiver Wirksamkeit zu entwickeln, ohne dabei die Mineralisation stärker zu hemmen. So wurden in den 1980er und 1990er Jahren Substanzen entwickelt, die die Knochenresorption bei Versuchstieren bis zu 10.000-mal stärker hemmen als Etidronat (beim Menschen etwa 1000-mal), ohne jedoch die Mineralisation stärker zu hemmen.

Molekulare Wirkmechanismen der Hemmung der Knochenzerstörung

Die Hauptwirkung der Bisphosphonate ist eine Verminderung des Knochenumbaus durch eine Hemmung der Osteolyse. Diese ist bedingt durch eine Verminderung der Anzahl knochenabbauender Osteoklasten, was zu einer Verminderung der Anzahl neuer BMU („bone multicellular unit“, die Grund-

einheit des Knochenumbaus) und somit zu einer Herabsetzung des Knochenturnovers führt.

Im Osteoklasten scheinen 4 Mechanismen involviert zu sein: Hemmung der Rekrutierung dieser Zellen, Hemmung ihrer Adhäsion, Verkürzung ihrer Lebenszeit durch Apoptose [28] und die Hemmung ihrer Aktivität. Diese Wirkungen sind bedingt durch die Tatsache, dass die Osteoklasten Bisphosphonate auf der Knochenoberfläche aufnehmen können, insbesondere weil sie sich in großen Konzentrationen unter den Osteoklasten anreichern [29]. Die intrazelluläre Aufnahme führt dann zu erheblichen Veränderungen der Zellmorphologie besonders auf den Bürstensaum und das Zytoskelett [16, 29].

Bei der tumoralen Knochenkrankheit ist die Situation komplexer, da neben der Hemmung der Osteolyse noch andere Mechanismen eine Rolle spielen. Bei den Metastasen wird angenommen, dass in Folge der verminderten Osteolyse, im Knochen vorhandene Zytokine wie TGF- β (tumor growth factor β) und IGF (Insulin growth factor), die das Tumorzellwachstum fördern, im kleineren Ausmaß freigesetzt werden – dies führt für die Tumorentwicklung zu einem weniger günstigen Milieu („Seed-and-soil-Hypothese“ [30]). Seit kurzem ist zudem bekannt, dass Bisphosphonate auch einen direkten Einfluss auf Tumorzellen haben: sie hemmen deren Adhäsion auf verkalkte Oberflächen [31, 32] und induzieren die Apoptose von Myelom- und anderen Tumorzellen [33].

Viele zelluläre Wirkungen wurden in vitro beschrieben, wovon einige für die Knochenresorption relevant sein könnten (Abnahme der Milchsäureproduktion, der Protonensekretion, der Prostaglandinsynthese und der Aktivität von lysosomalen Enzymen). Allerdings korreliert die Aktivität von verschiedenen Bisphosphonaten auf diese Parameter nur wenig mit der Hemmung der Knochenresorption, sodass wahrscheinlich keiner dieser Mechanismen der allein entscheidende Faktor ist (dies soll jedoch nicht bedeuten, dass sie nicht eine Rolle spielen können).

Vor kurzem wurde gezeigt, dass die Bisphosphonate in 2 Kategorien eingeteilt werden können. Eine Kategorie beinhaltet die stickstoffhaltigen und somit die meisten der sehr aktiven Bisphosphonate. Diese haben die Eigenschaft, den Mevalonat-Stoffwechsel zu hemmen, was zu einer Verminderung der Bildung der Isoprenoid-Lipide führt (die erforderlich sind für die Prenylierung von Proteinen wie Ras, Rho und andere [34, 35]), was dann wiederum eine verminderte Aktivität und eine erhöhte Apoptose der Osteoklasten bedingt. Das verantwortliche Enzym ist die Pyrophosphatfarnesylsynthase [36, 37], deren Hemmung zu einer Verminderung der in der Mevalonat-Kette entstehenden Produkte wie Farnesylpyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat führt, wobei der Mangel an Geranylgeranylpyrophosphat für die Effekte auf die Osteoklasten und somit für die Hemmung der Knochenresorption verantwortlich ist [37, 38, 39].

Die andere Kategorie umfasst strukturell einfachere Substanzen wie Etidronat, Clodronat und Tiludronat, die dem Pyrophosphat ähnlich sind. Diese können mittels Typ-II-Aminoacyl-tRNA-Synthetase in die Phosphatkette von ATP-haltigen Metaboliten eingebaut werden. Sie enthalten somit eine P-C-P- statt eine P-O-P-Verbindung, sodass die Kette nicht mehr enzymatisch abgebaut werden kann [40]. Diese ATP-Analoga sind für die Zellen (insbesondere für die Osteoklasten) toxisch und führen zu einer Veränderung der Zellfunktion und in vitro und in vivo zu Apoptose (für eine detaillierte Beschreibung der Mechanismen s. [41]).

H. Fleisch

Einführung in die Bisphosphonate. Geschichte und Wirkungsmechanismen

Zusammenfassung

Die Entwicklung der Bisphosphonate basierte auf unseren Untersuchungen in den 1960er Jahren zum Mechanismus der Verkalkung. Es erwies sich, dass biologische Flüssigkeiten Hemmkörper der Verkalkung enthielten, die wir dann als anorganisches Pyrophosphat identifizierten.

Pyrophosphat, das schon seit langem (wie auch längere Polyphosphate) als Wasserenthärter gebraucht wurde, um die Kalziumkarbonatbildung zu hemmen, hatte die Eigenschaft auch die Kalziumphosphatkrystallbildung und -auflösung zu hemmen. Falls parenteral (aber nicht wenn oral) verabreicht, hemmten sie auch experimentell erzeugte Verkalkungen in vivo beim Tier. Die fehlende Wirkung bei oraler Applikation und auf die Knochenzerstörung wurde auf ihre enzyma-

tische Spaltung im Körper zurückgeführt. Somit suchten wir nach Analogen, die ähnliche Eigenschaften besaßen, aber biologisch nicht abgebaut würden. Die Bisphosphonate, die statt einer P-O-P- eine P-C-P-Gruppe aufweisen, erfüllten diese Kriterien. Auch sie wurden industriell u. a. als Wasserenthärter gebraucht und sind seit der Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt. Sie binden sich wie Pyrophosphat an Kalziumphosphatkrystallen und hemmen sowohl die Kalziumphosphatbindung und -zerstörung. In vivo hemmen sie die Mineralisation wie auch die Knochenzerstörung.

Während die 1. Wirkung durch einen physikalisch-chemischen Mechanismus erklärt ist, ist die 2. zellulär bedingt – sie besteht in der Hemmung der Bildung, Lebensdauer und Aktivität der Osteoklasten. Der molekulare

Mechanismus hängt von der Struktur der Bisphosphonate ab. Die strukturell einfacheren (ohne Stickstoff) inkorporieren die P-C-P-Verbindung in ATP-enhaltende Moleküle und werden für die Osteoklasten toxisch. Die aktiveren, Stickstoff enthaltenden Bisphosphonate hemmen den Mevalonat-Stoffwechsel in Folge einer spezifischen Hemmung von Farnesylpyrophosphatsynthase. Dies führt zur Verminderung von Geranylgeranylpyrophosphat, das für den Osteoklasten lebenswichtig ist.

Schlüsselwörter

Bisphosphonate · Pyrophosphat · Mineralisation · Knochenzerstörung · Mevalonat-Stoffwechsel

Introduction to bisphosphonates. History and functional mechanisms

Abstract

The development of bisphosphonates is based on our studies in the 1960s on the mechanism of mineralization. It was shown that biological fluids contained mineralization inhibitors which we identified as inorganic pyrophosphate.

Pyrophosphate, which, along with longer polyphosphates, has long been known as a water softener due to its inhibition of calcium carbonate formation, also has the ability to inhibit calcium phosphate crystal formation as well as dissolution. When given parenterally (but not orally), they also inhibit experimentally induced mineralization in vivo in animals. Their lack of effectiveness on oral application, as well as for bone destruction, is due to enzymatic cleavage in the body. We there-

fore sought analogues which had similar properties but were not biologically degraded. The bisphosphonates, which have a P-C-P instead of a P-O-P bond, fulfilled these criteria. They have been known since the middle of the 19th century and have also been used industrially as water softeners. We discovered that they bind to calcium phosphate crystals in the same way as pyrophosphate and inhibit calcium phosphate binding as well as its dissolution. In vivo, they inhibit mineralization as well as bone destruction.

While the first process can be explained by a physicochemical mechanism, the second is cellular and involves the inhibition of the formation, lifespan and activity of osteoclasts. The molecular mechanism is depen-

dent on the structure of the bisphosphonate. The structurally more simple molecules without nitrogen incorporate the P-C-P bond in ATP containing molecules and become toxic to the osteoclasts. The more active nitrogen containing bisphosphonates inhibit mevalonate metabolism due to the specific inhibition of farnesyl pyrophosphate synthase. This leads to a reduction in geranylgeranyl pyrophosphate, which is necessary for osteoclast survival.

Keywords

Bisphosphonates · Pyrophosphate · Mineralization · Bone destruction · Mevalonate metabolism

Pharmakokinetik

Die P-C-P-Bindung der Bisphosphonate ist biologisch nicht abbaubar. Ferner sind alle bis jetzt im Tier studierten Bisphosphonate in vivo nicht umgewandelt. Die intestinale Resorption der Bisphosphonate ist gering und liegt je nach Tier und Substanz zwischen <1% (besonders für die neueren aktiveren Substanzen) und einigen Prozent der eingenommenen Menge. Die Bioverfügbarkeit ist durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert, insbesondere durch Kalzium und Eisen. Bisphosphonate dürfen also nie mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden.

Bisphosphonate sind sehr schnell vom Plasma eliminiert, wobei 20–80% in den Knochen geht und der Rest im Urin ausgeschieden wird. Die Halbwertszeit im Knochen ist sehr lang, teilweise so lang wie die des Knochens, in dem sie abgelagert sind.

Toxizität

Die Toxizität der Bisphosphonate ist gering. Akut ist sie beim Tier hauptsächlich durch eine Hypokalzämie bedingt. Chronisch sind die ersten Nebenwirkungen renale Schäden. Im Knochen treten bei gewissen Bisphosphonaten, wie Etidronat, Hemmungen der normalen Verkalkung auf. Bei sehr potenten Bisphosphonaten führen höhere Dosen zu einer Hemmung der Knochenzerstörung mit osteopetrotischen Bildern und es kann zu Frakturen kommen.

Beim Menschen sind bei oraler Verabreichung die häufigsten Nebenwirkungen gastrointestinal. Denen kann teilweise vorgebeugt werden, indem das Medikament mit genügend Wasser eingenommen wird. Bei stickstoffenthaltenden Präparaten kann es bei i.v.-Verabreichung in den ersten Tagen zu einem vorübergehenden Temperaturanstieg und grippeähnlichen Symptomen kommen, die an eine Akute-Phase-Reaktion erinnern [42]. Bisher wurden keine negativen Folgen dieser Episoden beschrieben (ferner kann es zu einigen weiteren seltenen Nebenwirkungen kommen).

Anwendung am Menschen

Gestützt auf die oben genannten und andere Untersuchungen wurden einige Bisphosphonate auf ihre Wirkung beim Menschen untersucht. Das erste Mal geschah dies mit Etidronat bei Fibrodysplasia ossificans progressiva [43]. Die Resultate waren ermutigend, aber es bleibt noch heute unklar, in welchem Maße die ektopischen Ossifikationen tatsächlich vermindert werden können.

Die Resultate waren im Gegensatz zu denen auf ektopische Verkalkungen bei Krankheiten mit erhöhter Resorption ausgezeichnet. So weiß man seit 1971 [44], dass der Knochenumbau bei Morbus Paget gebremst bzw. oft langfristig normalisiert wird, seit 1980 [45, 46], dass die Hyperkalzämie bei verschiedenen Tumoren herabgesetzt wird und seit 1988 respektive 1990, dass der Knochenverlust bei steroidinduzierter Osteoporose [47] und bei postmenopausaler Osteoporose [48] vermindert wird. Im letzteren Fall wird auch die Frakturinzidenz gesenkt [48]. Heute sind bei den beschriebenen Störungen Bisphosphonate die Therapie der Wahl (■ Tab. 1). Vor kurzem wurde auch eine günstige Wirkung bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta gezeigt [50].

Fazit für die Praxis

Die Ergebnisse der Untersuchungen einiger Bisphosphonate auf ihre Wirkung beim Menschen waren bei Krankheiten mit erhöhter Resorption ausgezeichnet. Die Bisphosphonate werden heute in der Therapie hauptsächlich bei Osteoporose, tumoraler Knochenkrankheit und Morbus Paget eingesetzt (ausführliche für den Praktiker abgefasste vorklinische und klinische Auseinandersetzung mit den Bisphosphonaten s. [27]). Es werden nur geringe Nebenwirkungen beschrieben. Beim Menschen sind bei oraler Verabreichung die häufigsten Nebenwirkungen gastrointestinal.

Korrespondierender Autor

Prof. H. Fleisch

5 Avenue des Désertes, CH-1009 Pully
fleisch@bluewin.ch

Interessenkonflikt. Keine Angaben.

Literatur

1. Menschutkin N (1865) Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. Ann Chem Pharm 133: 317–320
2. Fleisch H, Russell RGG, Bisaz S et al. (1968) The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. Calcif Tissue Res 2(Suppl): 10–10A
3. Fleisch H, Neuman WF (1961) Mechanism of calcification: role of collagen, polyphosphates and phosphatase. Am J Physiol 200: 1296–1300
4. Fleisch H, Bisaz S (1962) Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. Am J Physiol 203: 671–675
5. Fleisch H, Bisaz S (1962) Mechanism of calcification: inhibitory role of pyrophosphate. Nature 195: 911
6. Schibler D, Russell RGG, Fleisch H (1968) Inhibition by pyrophosphate and polyphosphate of aortic calcification induced by vitamin D₃ in rats. Clin Sci 35: 363–372
7. Fleisch H, Russell RGG, Straumann F (1966) Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. Nature 212: 901–903
8. Jung A, Bisaz S, Fleisch H (1973) The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals. Calcif Tissue Res 11: 269–280
9. Russell RGG (1965) Excretion of inorganic pyrophosphate in hypophosphatasia. Lancet II: 462–464
10. Russell RGG, Bisaz S, Donath A et al. (1971) Inorganic pyrophosphate in plasma in normal persons and in patients with hypophosphatasia, osteogenesis imperfecta and other disorders of bone. J Clin Invest 50: 961–969
11. Francis MD, Russell RGG, Fleisch H (1969) Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. Science 165: 1264–1266
12. Francis MD (1969) The inhibition of calcium hydroxyapatite crystal growth by polyphosphonates and polyphosphates. Calcif Tissue Res 3: 151–162
13. Fleisch H, Russell RGG, Bisaz S et al. (1970) The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. Eur J Clin Invest 1: 12–18
14. Fleisch H, Russell RGG, Francis MD (1969) Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. Science 165: 1262–1264
15. Russell RGG, Mühlbauer RC, Bisaz S et al. (1970) The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomized rats. Calcif Tissue Res 6: 183–196
16. Schenk R, Merz WA, Mühlbauer R et al. (1973) Effect of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) and dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial epiphysis and metaphysis of rats. Calcif Tissue Res 11: 196–214
17. Trechsel U, Stutzer A, Fleisch H (1987) Hypercalcaemia induced with an arotinoid in thyroparathyroidectomized rats. A new model to study bone resorption in vivo. J Clin Invest 80: 1679–1686
18. Mühlbauer RC, Bauss F, Schenk R et al. (1991) BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. J Bone Miner Res 6: 1003–1011

19. Mühlbauer RC, Russell RGG, Williams DA, Fleisch H (1971) The effects of diphosphonates, polyphosphates, and calcitonin on „immobilisation“ osteoporosis in rats. *Eur J Clin Invest* 1: 336–44
20. Jee WSS, Black HE, Gotcher JE (1981) Effect of dichloromethane diphosphonate on cortisol-induced bone loss in young adult rabbits. *Clin Orthop* 156: 39–51
21. Schenk R, Egli P, Fleisch H, Rosini S (1986) Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. *Calcif Tissue Int* 38: 342–349
22. Gasser AB, Morgan DB, Fleisch HA, Richelle LJ (1972) The influence of two diphosphonates on calcium metabolism in the rat. *Clin Sci* 43: 31–45
23. Jung A, Bornand J, Mermillod B et al. (1984) Inhibition by diphosphonates of bone resorption induced by the Walker tumor of the rat. *Cancer Res* 44: 3007–3011
24. Martodam RR, Thornton KS, Sica DA et al. (1983) The effects of dichloromethylene diphosphonate on hypercalcemia and other parameters of the humoral hypercalcemia of malignancy in the rat Leydig cell tumor. *Calcif Tissue Int* 35: 512–519
25. Clézardin P (2002) The antitumor potential of bisphosphonates. *Semin Oncol* 29(Suppl 21): 33–42
26. Green JR (2003) Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 97(Suppl): 840–847
27. Fleisch H (2000) Bisphosphonates in bone disease. From the Laboratory to the Patient, 4th edn. Academic Press, San Diego San Francisco
28. Hughes DE, Wright KR, Uy HL et al. (1995) Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 10: 1478–1487
29. Sato M, Grasser W, Endo N et al. (1991) Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 88: 2095–2105
30. Guise TA, Mundy GR (1998) Cancer and bone. *Endocr Rev* 19: 18–54
31. Van der Pluijm G, Vloedgraven H, van Beek E et al. (1996) Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *J Clin Invest* 98: 698–705
32. Boissier S, Magnetto S, Frappart L et al. (1997) Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 57: 3890–3894
33. Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF et al. (1997) Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cells; a novel anti-tumour activity. *Br J Haematol* 98: 665–672
34. Luckman SP, Coxon FP, Ebetino FH et al. (1998) Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J Bone Miner Res* 13: 1668–1678
35. Luckman SP, Hughes D, Coxon FP et al. (1998) Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 13: 581–589
36. Van Beek E, Pieterman E, Cohen L et al. (1999) Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 264: 108–111
37. Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ et al. (2000) Alendronate is a specific nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys* 373: 231–241
38. Van Beek E, Lowik C, Van der Pluijm G, Papoulos S (1999) The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 14: 722–729
39. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM et al. (1999) Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 133–138
40. Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM et al. (1997) Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolised to a toxic ATP analog, adenosine5'(b,g-dichloromethylene)triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 12: 1358–1367
41. Fleisch H, Reszka A, Rodan GA, Rogers M (2002) Bisphosphonates, vol 2: Mechanism of action. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan G (eds) Principles of bone biology. Academic Press, San Diego, pp 1361–1385
42. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R et al. (1987) The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 41: 326–331
43. Geho WB, Whiteside JA (1973) Experience with disodium etidronate in diseases of ectopic calcification. In: Frame B, Parfitt AM, Duncan H (eds) Clinical aspects of metabolic bone disease. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 506–511
44. Smith R, Russell RGG, Bishop M (1971) Diphosphonates and Paget's disease of bone. *Lancet* i: 945–947
45. Douglas DL, Duckworth T, Russell RGG et al. (1980) Effect of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone and in hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism or malignant disease. *Lancet* i: 1043–1047
46. Siris ES, Sherman WH, Baquiran DC et al. (1980) Effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal mobilization of calcium in multiple myeloma. *N Engl J Med* 302: 310–315
47. Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK (1988) Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet* i: 143–146
48. Watts NB, Harris ST, Genant HK et al. (1990) Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 323: 73–79
49. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. (1996) Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348: 1535–1541
50. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al. (1998) Cyclical administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339: 947–952

Verschleißarme Gelenke aus Keramik

Allein 60.000 bis 70.000 Kniegelenke werden in Deutschland - meistens aufgrund von Arthrose - jährlich eingesetzt.

Wissenschaftler des Instituts für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen (IFW) am Produktionstechnischen Zentrum (PZH) der Leibniz Universität Hannover forschen zur Zeit an verschleißarmen Gelenken aus Keramik. Sie halten mindestens zehn Jahre länger als bisherige Prothesen aus Metall und Kunststoff. Das steigert die Lebensqualität der Patienten beträchtlich. Gleichzeitig sinkt die Zahl der kostenintensiven Operationen. Bislang bestehen künstliche Gelenke meistens aus einer Metall-Legierung sowie aus Kunststoff-Elementen. Doch die Lebensdauer dieser Prothesen liegt nur bei zehn bis 15 Jahren. Dann beginnt sich die Verbindung zwischen Knochen und Prothese zu lockern. Schuld daran ist vor allem der Abrieb des Kunststoffs. Der Verschleiß verschlechtert nicht nur die Funktionsfähigkeit der Prothese, sondern führt auch zu Entzündungen und verursacht starke Schmerzen. Als einziger Ausweg bleibt nur der Ersatz des künstlichen Gelenks.

Bei allen Vorzügen hat Keramik allerdings den Nachteil, spröde und deshalb schwierig formbar zu sein. Deshalb hat man diesen Werkstoff bis jetzt vor allem für Hüftgelenke mit ihrer einfachen Kugelgestalt eingesetzt. Die Geometrie von Kniegelenken ist jedoch bedeutend komplizierter. Die Forscher entwickeln zurzeit eine Bearbeitungstechnologie, die den hohen Anforderungen gerecht wird. Da sie vollautomatisch arbeitet, spart sie die zeitraubende und kostenintensive Handarbeit ein, die bei der Herstellung von Prothesen bislang oft üblich ist. Die individuellen Formen der Kniegelenke werden durch ein computergesteuertes Verfahren erzeugt: Zunächst bekommen die Keramik-Rohlinge in einem Schleifprozess ihre grobe Form, danach sorgt ein Poliervorgang für absolute Passgenauigkeit und eine makellos glatte Oberfläche. Dieses Bearbeitungsverfahren ist so flexibel, dass sich damit auch andere komplexe Keramik-Gelenke herstellen lassen.

Quelle: Leibniz Universität Hannover