DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 32, S. 49; Ausgabe 07 / 1998

Therapie mit Bisphosphonaten bei Knochenerkrankungen. Wirkungen, Indikationen, Nebenwirkungen (Teil 2

Postmenopausale Osteoporose: Die postmenopausale Osteoporose ist gekennzeichnet durch einen hohen Knochenumsatz mit negativer Kalziumbilanz und raschem Knochenabbau besonders in den ersten Jahren nach der Menopause. Für die Prävention und Therapie von Knochenverlust und Frakturen bei postmenopausalen Frauen ist neben adäquater Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr die Gabe von Östrogen/Gestagen z.Zt. Therapie der Wahl (50; s.a. Übersicht AMB 1995, **29**, 25). Bei Kontraindikationen, Unverträglichkeit bzw. Ablehnung der Hormontherapie, erwiesener Unwirksamkeit dieser Prävention oder bei bereits klinisch manifester (postmenopausaler) Osteoporose sind Bisphosphonate eine wirksame Alternative. Ganz aktuelle Studien zeigen, daß Bisphosphonate auch (noch) normalen Knochen nach der Menopause vor Substanzverlust schützen können (42) und daß Alendronsäure in dieser Hinsicht etwa gleich wirksam ist wie Östrogene/Gestagene (33). Eine 4 Jahre dauernde Untersuchung fand darüberhinaus einen additiven Effekt von Etidronsäure und Östrogenen/Gestagenen bei Frauen mit bereits bestehender Osteoporose (79).

Zur Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose sind in Deutschland Etidronsäure und Alendronsäure zugelassen. Beide Substanzen, aber auch mehrere andere Bisphosphonate (s. Tab. 3), haben sich in verschiedenen klinischen Studien als wirksam erwiesen, die Knochendichte der Wirbelkörper zu erhalten, ja sogar zu erhöhen und die Rate von Wirbelkörperfrakturen zu senken. Mit Etidronsäure liegen langjährige positive Erfahrungen bei guter Verträglichkeit vor. In einer nunmehr auf 7 Jahre ausgedehnten und recht kompliziert angelegten Studie (30, 43, 78) wurden postmenopausale Frauen mit gesicherter Osteoporose (mindestens eine, aber nicht mehr als vier Frakturen) zyklisch/alternierend (s. Tab. 3), doppeltblind mit Etidronsäure plus Kalzium oder Kalzium alleine (Kontrollen = Plazebo) drei Jahre lang behandelt. Danach erfolgte eine offene zweijährige Therapie mit Etidronsäure und anschließend (nach Rerandomisierung) eine erneute zweijährige doppeltblinde Behandlung (Jahre 6 und 7) mit Etidronsäure oder Plazebo, wobei alle Frauen Kalzium einnahmen. Die frühen Ergebnisse nach dreijähriger Etidronsäure-Therapie hatten gezeigt, daß zwar die Knochendichte an Wirbeln und Femora zunimmt, aber Wirbelfrakturen nur bei den Patientinnen seltener wurden, die das höchste Frakturrisiko hatten (30). Die Daten nach siebenjähriger Therapie (43) zeigen nunmehr, daß die Zunahme der Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule (zwischen 7-8% im Vergleich zum Ausgangswert) bestehen bleibt und daß die Frakturrate mit zunehmender Behandlungsdauer kontinuierlich abnimmt (von 238 Frakturen/1000 Patientinnenjahre nach 2 Jahren Behandlung auf 12/1000 nach 7 Jahren). Die entsprechenden Zahlen für die 4- bzw. 5-Jahres-Gruppen waren 95 bzw. 52 Frakturen/1000 Patientinnenjahre. Bemerkenswert ist, daß die Wirkung von Etidronsäure auch noch 2 Jahre nach dem Absetzen bestehen bleibt, was durch die lange Verweilzeit

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

der Bisphosphonate im Knochen zu erklären ist (43).

Günstig waren auch die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten englischen Studie zur Wirksamkeit der zyklischen Etidronat-Therapie (31; s. Tab. 3). Es wurden 152 Frauen in den ersten (bis zu 10) Jahren nach der Menopause mit normaler oder bereits erniedrigter Knochendichte, aber noch ohne Frakturen untersucht. Im Vergleich zur Kontroll-Gruppe, die nur Kalzium oral erhielt, nahm unter Etidronsäure die Knochendichte der Lendenwirbel nach zwei Jahren um 2,14% zu, während sie bei den Kontrollpatientinnen um 1,72% abnahm (p = 0,0001). Bei Frauen in den ersten drei Jahren nach der Menopause war der Knochenverlust in der Kontrollgruppe erwartungsgemäß besonders stark (-3,3% Kontrollen versus + 1,73% Etidronat); bei Frauen in den Jahren 7-10 nach der Menopause zeigte sich ein besonders hoher Zuwachs der Knochendichte unter Etidronsäure (+ 3,42% Etidronsäure versus – 0,38% Kontrollen). Die Verträglichkeit von Etidronsäure war gut; die Art und die Häufigkeit von Nebenwirkungen waren nicht anders als in der Kontroll-Gruppe; allerdings beendeten 6,8% der Patientinnen der Etidronsäure-Gruppe, aber keine aus der Kontroll-Gruppe deswegen die Studie.

Ähnlich wie Untersuchungen mit Etidronsäure zeigen vier große neuere Studien an jeweils 188, 994, 2027 und 478 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose, daß Alendronsäure die Knochenmasse von Wirbeln, Femora und des gesamten Skeletts steigern und weitere Frakturen verhindern kann (9, 14, 40, 75; Metaanalyse bei 35; s. Tab. 3). Alle Patientinnen erhielten in diesen randomisierten, doppeltblinden, plazebokontrollierten (= Kalzium allein) Studien zusätzlich 500 mg Kalzium/d oral. Alendronsäure wurde (auch in den einzelnen Studien selbst) in verschiedenen Dosierungen (zwischen 5 und 40 mg/d) eingesetzt, wobei sich 10 mg/d im Hinblick auf die Zunahme der Knochenmasse und die Nebenwirkungen als optimal erwies.

In der größten Studie, dem Fracture Intervention Trial (FIT; 9), erhielten 1022 Frauen im Alter von 55-81 Jahren mit niedriger Knochendichte im Schenkelhals (mit oder noch ohne Wirbelkörperfrakturen) drei Jahre lang Alendronsäure (davon die ersten 2 Jahre 5 mg/d, danach 10 mg/d); 1005 Frauen dienten als Kontrollen. Die Röntgenbilder und klinischen Daten von 1946 Teilnehmerinnen konnten ausgewertet werden. In der Alendronsäure-Gruppe wurden bei 8% und in der Kontroll-Gruppe bei 15% knochenmorphometrisch eine oder mehrere neue Wirbelfrakturen diagnostiziert (Relatives Risiko: 0,53; CI: 0,41-0,68). Klinische Symptome verursachten 2,3% bzw. 5% der Wirbelfrakturen (RR: 0,45). Zu symptomatischen Frakturen aller Art kam es bei 13,6% vs. 18,2% (RR: 0,72). Alendronat verhinderte auch Schenkelhals- bzw. Unterarmfrakturen (RR: 0,49 bzw. 0,52). Die Körpergröße nahm während der drei Jahre in der Alendronsäure-Gruppe um 6,1 mm, in der Kontroll-Gruppe um 9,3 mm ab. Trotz dieser erfreulichen Ergebnisse sollte man sich vor Augen führen, daß nicht alle Patientinnen von dieser Therapie profitierten und daß immerhin 1000 osteoporotische Frauen 3 Jahre lang Alendronsäure erhalten müssen, um 27 Frakturen zu vermeiden (49). Die Verträglichkeit von Alendronsäure war insgesamt gut; signifikante Unterschiede zum Plazebo ergaben sich bei den einzelnen Nebenwirkungen nicht. Am häufigsten wurden Verdauungsstörungen (”yspepsie” 15,2% vs. 15,7%) und Bauchschmerzen (11,8% vs. 9,8%) angegeben. Auch Ösophagus-Beschwerden waren nicht signifikant häufiger (2,6% vs. 1,7%). Die durch Alendronsäure bewirkte Zunahme der Knochenmasse und die Hemmung des Knochenumsatzes sind auch zwei Jahre nach dem Absetzen, ähnlich wie bei Etidronsäure, noch nachweisbar (30, 69).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Großes Aufsehen und eingehende Diskussionen über die beste Art der oralen Einnahme von Alendronsäure löste die Mitteilung von de Groen, P.C., et al. über schwere blutende Ösophagus-Ulzera bei drei älteren Frauen aus (5, 13, 16, 39). Offenbar hatten die Tabletten den Ösophagus nicht ordnungsgemäß passiert und die lokalen Schäden verursacht. Die detaillierten Herstellerangaben im Beipackzettel von Alendronsäure (Fosamax) sind deshalb unbedingt zu beachten (s.a. Tab. 4).

In der Art der Anwendung von Etidronsäure und Alendronsäure bei Osteoporose bestehen erhebliche Unterschiede, die eher willkürlich und wohl z.T. historisch bedingt sind. Etidronsäure wird meist zyklisch im Wechsel mit Kalzium verabreicht (4 Zyklen/Jahr; s. Tab. 3). Theoretische Grundlage dieser alternierenden Gabe ist der Wunsch, die physiologische Erneuerung des Knochens zu synchronisieren und zu optimieren. Dabei sollen Resorptionslakunen nicht zu häufig entstehen, nicht zu groß und nicht zu tief werden und wieder vollständig oder überschießend mit neuer Knochenmatrix aufgefüllt werden. Beim Erwachsenen werden normalerweise jährlich 2-10% des Knochens, besonders die Spongiosa, in sog. Remodeling-Units in einem ca. 90 Tage dauernden, stadienhaften Zyklus erneuert (1. Resorption durch Osteoklasten, 2. Umschalt-Phase, 3. Anbau durch Osteoblasten, 4. Mineralisation der neuen Knochenmatrix). Wahrscheinlich ist eine zyklische Gabe von Bisphosphonaten für ihre antiresorptive und insgesamt anabole Wirkung am Knochen aber nicht entscheidend. Demgegenüber wird Alendronsäure täglich und kontinuierlich gegeben, wobei der Hersteller neben den komplizierten Einnahmemodalitäten auf die adäquate Kalziumzufuhr hinweist.

Sekundäre Osteoporose: Die unter langdauernder Therapie mit Kortikosteroiden häufig entstehende Osteoporose ist u.a. durch einen erhöhten Knochenabbau und verminderten -anbau verursacht (Übersicht bei 12). Das Ausmaß des Knochenverlusts korreliert mit der kumulativen Steroiddosis (61). Er ist bei hoher Dosierung in den ersten drei bis 6 Monaten jedoch besonders hoch (25). Dies ist die pathophysiologische Grundlage, Bisphosphonate zur Prävention und Therapie dieser schweren Nebenwirkung einzusetzen. Untersucht und als wirksam befunden wurden bei insgesamt wenigen Patienten Pamidronsäure (56; 150 mg/d 12 Monate lang; Anstieg der Knochendichte in den Wirbelkörpern um 19,6% vs. Abnahme um 8,8% in der Kontroll-Gruppe) und Etidronsäure (71; 18 Männer, 21 Frauen; zyklische Gabe 12 Monate lang; Anstieg der Knochenmasse in den Wirbelkörpern und Femur um 5,7% bzw. 6,8% vs. Abnahme um 3,4% bzw. 4,1% in der Kontroll-Gruppe). Die größte Studie (87 Frauen, 54 Männer) wurde kürzlich veröffentlicht und bestätigt, wenn auch in geringerem Ausmaß, die positiven Wirkungen von Etidronsäure auf die Knochendichte, die an den Lendenwirbelkörpern und Trochanteren gemessen wurde (+ 0,61% vs. -3,23% bzw. + 1,46% vs. -2,74%.). Etidronsäure wurde in drei Zyklen während eines Jahres gegeben (1).

Da die Steroid-Osteoporose nicht selten ist und oft zu schweren Behinderungen führt, verwundert es, daß es nicht mehr Untersuchungen zur Prävention und Therapie dieser Nebenwirkung gibt, die mit anderen Medikamenten (Kalzitonin, Kalzium, Vitamin D) nur unbefriedigend zu behandeln ist. Insbesondere fehlen Untersuchungen zur Senkung der Frakturrate. Bisphosphonate sind in Deutschland für diese Indikation bisher nicht zugelassen.

Nebenwirkungen, Interaktionen: Insgesamt haben Bisphosphonate wenig Nebenwirkungen, sofern die Kontraindikationen beachtet werden (Übersicht bei 2, 21; s. Tab. 4). Mit Etidronsäure liegen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

nunmehr 7 Jahre Erfahrung in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose vor. Die Befürchtung, daß bei Langzeitgabe ein minderwertiger Knochen mit wiederum erhöhter Brüchigkeit entstehen könnte, hat sich bisher nicht bestätigt. Auch klinisch relevante negative Einflüsse auf Blutbildung und Immunsystem sind bisher nicht mitgeteilt worden. Allerdings können noch nicht alle Aspekte endgültig beurteilt werden. Osteomalazie-ähnliche Mineralisationsstörungen der neugebildeten Knochenmatrix wurden in Tierversuchen und in der Frühzeit der Anwendung am Menschen, speziell bei hochdosierter Etidron- und Pamidronsäure (3, 21), beobachtet. Der mineralisationshemmende Effekt ist nicht mit der resorptionshemmenden Eigenschaft eines Bisphosphonats gekoppelt. Bei den heute festgelegten Dosierungen muß diese Nebenwirkung auch bei Langzeitgabe nicht mehr befürchtet werden, zumal die neueren, auf Gewichtsbasis sehr viel wirksameren Bisphosphonate (s. Tab. 1) auch ein günstigeres Verhältnis von gewünschter Hemmung der Knochenresorption/Hemmung der Mineralisation haben (2, 21). Bei zu schneller i.v. Gabe von Bisphosphonaten (unter 2 Stunden; s.a. Tab. 2) kann es zu akutem Nierenversagen kommen; von Etidron- und Clodronsäure ist dies in Einzelfällen beschrieben (11). Als Ursache wird eine Komplexbildung mit Kalzium und/oder eine direkte toxische Wirkung auf die Nierentubuli angenommen. Andererseits bessert sich die Nierenfunktion häufig bei Patienten, die wegen einer Hyperkalziämie mit sekundärer Niereninsuffizienz Bisphosphonate, z.B. Clodronsäure, erhalten (Übersicht bei 2). Zu beachten ist auch, daß bei Behandlung einer Hyperkalziämie, vor allem, wenn diese Patienten dehydriert sind oder gleichzeitig Aminoglykosid-Antibiotika erhalten, durch zu starke Wirkung des Bisphosphonats eine Hypokalziämie auftreten kann. Die Therapie besteht in Rehydrierung und gelegentlich sogar in Kalziumgaben; die gleichzeitige Behandlung mit Aminoglykosiden sollte vermieden werden. Die intestinalen Nebenwirkungen, speziell nach Einnahme von Alendronsäure, können durch besondere Vorsichtsmaßnahmen minimiert werden (s.o.; 5, 13, 16, 39). Pamidronsäure kann, wie andere Aminobisphosphonate auch, zu vorübergehendem Fieber mit Anstieg des C-reaktiven Proteins ähnlich einer Akut-Phase-Reaktion führen. Risedronat kann in seltenen Fällen Iritis verursachen (67). Nahrung, Kalziumsalze und Antazida müssen zeitversetzt zu Bisphosphonaten eingenommen werden, da sie ihre ohnehin schon sehr geringe intestinale Resorption weiter beeinträchtigen können.

Auswahl des Bisphosphonats: Angesichts der vielen Substanzen, die klinisch als wirksam erprobt aber nicht vergleichend untersucht sind, ist die Auswahl schwer. Zudem sind weitere Bisphosphonate in klinischer Prüfung, und neue Indikationen sind bei bereits zugelassenen Präparaten beantragt. Ob die für eine spezielle Indikation zugelassenen Bisphosphonate objektiv die jeweils beste Auswahl sind, ist pharmakologisch zweifelhaft, denn den Zulassunganträgen lagen natürlich auch Marketing-Interessen zugrunde. Wie bei anderen Pharmaka wurden auch hier Indikationen durch die Ergebnisse von Studien erwirkt, die von Herstellerfirmen gesponsort waren. Der Vergleich mit anderen Ländern zeigt eine sehr unterschiedliche Zulassungssituation. Dennoch tut man gut daran, sich zunächst an die bei uns zugelassene(n) Indikation(en) eines Bisphosphonats zu halten, auch wenn sich in Zukunft Änderungen ergeben werden. Welches ist nun das beste Bisphosphonat bei M. Paget, tumorinduzierter Hyperkalziämie oder Osteoporose? Wahrscheinlich lassen sich die Therapieziele mit verschiedenen Substanzen in gleicher Weise erreichen. Daher kann das Präparat z.B. patientengerecht nach der Applikationsart (oral zyklisch oder täglich, i.v. intermittierend) oder nach

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

dem Preis ausgewählt werden. So kostet eine dreimonatige Therapie der postmenopausalen Osteoporose mit Etidronsäure (90-Tage-Zyklus, davon 14 Tage lang 400 mg/d) bei Verwendung des preisgünstigsten Präparats (Etidronat 200 mg JENAPHARM) 96 DM, dagegen bei täglicher Einnahme von 10 mg Alendronat (Fosamax) ca. 286 DM. Hinzu kommen noch die Kosten für die orale Kalzium-Substitution. Wahrscheinlich wird es in Zukunft auch die Möglichkeit geben, die postmenopausale Osteoporose i.v. zu behandeln, z.B. mit Alendron-, Pamidron- oder Ibandronsäure alle 3 Monate.

Andere Indikationen und Ausblick: Bisphosphonate können, ähnlich wie Pyrophosphate, in Zahnpasten verwendet, die Zahnsteinbildung hemmen. Die Ergebnisse mit Etidronsäure bei ektopen Verkalkungen und Verknöcherungen, z.B. nach Schenkelhals-Operationen, sind spärlich und nicht sehr überzeugend, obwohl diese Indikation zugelassen ist. Bisphosphonate hatten einen gewissen Effekt bei fibröser Knochendysplasie (s. AMB 1994, **28**, 54), Osteogenesis imperfecta, hereditärer Hyperphosphatasie, M. Gaucher, diabetischer Neuroarthropathie (Charcot), rheumatoider Arthritis mit verminderter Knochendichte (19, Übersicht bei 21), Sudeckscher Atrophie (62), renaler Osteopathie (41) sowie bei primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus (bei Hyperkalziämie bzw. inoperablem Zustand). Empfehlungen für eine Bisphophonat-Therapie können bei diesen Erkrankungen jedoch nicht gegeben werden. Es ist wahrscheinlich, daß Bisphosphonate zugelassen werden für Frauen und Männer mit seniler Osteoporose und Steroid-Osteoporose. Einige Daten sprechen auch dafür, daß Bisphosphonate Knochenmetastasen verhindern können (76), möglicherweise weil diese Substanzen durch ihre Adhärenz an den inneren Knochenoberflächen ein für die Absiedlung von Tumorzellen ungünstiges Milieu schaffen.

Literatur

1. Adachi, J.D., et al.: N. Engl. J. Med. 1997, **337**, 382.
2. Adami, S., und Zamberlan, N.: Drug Safety 1996, **14**, 158.
3. Adamson, B.B., et al.: Lancet 1993, **342**, 1459.
4. Altmann, R.D., et al.: Am. J. Med. 1985, **79**, 583.
5. Anon.: Lancet 1996, **347**, 959.
6. Averbuch, S.D., et al.: Cancer 1993, **72** Suppl., 3443.
7. Baier, J.E.: Tumordiagn. u. Ther. 1995, **16**, 128.
8. Berenson, J.R., et al.: N. Engl. J. Med. 1996, **334**, 488.
9. Black, D.M., et al. (**F**racture **I**ntervention **T**rial = FIT): Lancet 1996, **348**, 1535.
10. Blind, E., et al.: Horm. Metab. Res. 1993, **25**, 40.
11. Bounameaux, H. M., et al.: Lancet 1983, **I**, 471.
12. Canalis, E.: J. Clin. Endocrin. Metab. 1996, **81**, 3441.
13. Castell, D.O.: N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 1058.
14. Chesnut, C.H., et al.: Am. J. Med. 1995, **99**, 144.
15. Compston, J.E.: Brit. Med. J. 1994, **309**, 711.
16. De Groen, P.C., et al.: N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 1016.
17. Dumon, J.C., et al.: Bone Miner. 1991, **15**, 257.
18. Dunn, C.J., et al.: Drugs Aging 1994, **5**, 446.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

19. Eggelmeijer, F.S., et al.: Arthritis Rheum. 1996, **39**, 396.
20. Elomaa, I., und Blomqvist, C.: Acta Oncologica 1995, **34**, 629.
21. Fleisch, H.: Bisphosphonate bei Knochenerkrankungen: Vom Labor zum Patienten. Verlag Hans Huber, Bern 1998.
22. Fleisch, H.: Drugs 1991, **42**, 919.
23. Francis, R.M.: Current Therapeutic Research 1995, **56**, 831.
24. Gallacher, S.J., et al.: Bone Miner. 1991, **15**, 249.
25. Gennari, C., et al.: Corticoid-induced Osteoporosis. In: Christiansen, C., und Overgaad, K. (Hrsg.): Osteoporosis. Osteopress, Kopenhagen 1990. S. 1529.
26. Giannini, S., et al.: Bone 1993, **14**, 137.
27. Grauer, A., et al.: J. Bone Miner. Res. 1995, **10** Suppl.1, S510.
28. Gucalp, R., et al.: J. Clin. Oncol. 1992, **10**, 134.
29. Gurney, H., et al.: Lancet 1993, **341**, 1611.
30. Harris, S.T., et al.: Am. J. Med. 1993, **95**, 557.
31. Herd, R.J.M., et al.: Am. J. Med. 1997, **103**, 92.
32. Hortobagyi, G.N., et al.: N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 1785.
33. Hosking, D., et al.: N. Engl. J. Med. 1998, **338**, 485.
34. Kanis, J.A.: Sem. Arthritis Rheum. 1994, **23**, 254.
35. Karpf, D.B., et al.: JAMA 1997, **277**, 1159.
36. Klar, B., et al.: Münch. Med. Wschr. 1993, **135**, 499.
37. Krempien, B., et al.: Oncology 1988, **45**, 41.
38. Lahtinen, R., et al.: Lancet 1992, **340**, 1049; Erratum 1992, **340**, 1420.
39. Liberman, U.A., und Hirsch, L.J.: N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 1069.
40. Liberman, U.A., et al.: N. Engl. J.Med. 1995, **333**, 1437.
41. Malluche, H.H.: Clin. Nephrol. 1992, **38** Suppl.1, S87.
42. McClung, M., et al.: Ann. Intern. Med. 1998, **128**, 253.
43. Miller, P.D., et al.: Am. J. Med. 1997, **103**, 468.
44. Mortensen, L., et al.: J. Bone Miner. Res. 1995, **10** Suppl.1, S140.
45. Nussbaum, S.R., et al.: J. Clin. Oncol. 1993, **11**, 1618.
46. O´Rourke, N.P., et al.: Br. J. Cancer 1993, **67**, 560.
47. Passeri, M., et al.: Bone Miner. 1991, **15**, 237.
48. Pecherstorfer, M., et al.: J. Clin. Oncol. 1996, **14**, 268.
49. Prescrire International 1998, **7**, 38.
50. Raisz, L.G.: Ann. Intern. Med. 1997, **126**, 458.
51. Ralston, H., et al.: Lancet 1989, **II**, 1180.
52. Raue, F., und Blind, E.: Dtsch. Med. Wschr. 1993, **118**, 916.
53. Reginster, J.Y., et al.: Lancet 1989, **II**, 1469.
54. Reid, I.R., et al.: Am. J. Med. 1996, **101**, 341.
55. Reid, I.R., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994, **79**, 1595.
56. Reid, I.R., et al.: Lancet 1988, **I**, 143 und 1988, **II**, 1144.
57. Ringe, J.D., et al.: Z. Rheumatol. 1996, **55**, 256.
58. Rodan, G.A., und Fleisch, H.A.: J. Clin. Invest. 1996, **97**, 2692.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

59. Rosen, C.J., und Kessenich, C.R.: Drugs 1996, **51**, 537.
60. Roux, C., et al.: Arthritis Rheum. 1995, **38**, 851.
61. Ruegsegger, P., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983, **25**, 615.
62. Schott, G.D.: Lancet 1997, **350**, 1117.
63. Shapiro, C.L.: Hematology Oncology Clinics of North America 1994, **8**, 153.
64. Singer, F.R., et al.: Adv. Endocrinol. Metab. 1995, **6**, 259.
65. Singer, F.R., et al.: Arch. Intern. Med. 1991, **151**, 471.
66. Siris, E., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, **81**, 961.
67. Siris, E.: Lancet 1993, **341**, 436.
68. Smith, J.A.: J. Urol. 1989, **141**, 85.
69. Stock, J.L., et al.: Am. J. Med. 1997, **103**, 291.
70. Storm, T., et al.: J. Rheumatol. 1996, **23**, 1560.
71. Struys, A., et al.: Am. J. Med. 1995, **99**, 235.
72. Thiébaud, D., et al.: Am. J. Med. 1988, **85**, 207.
73. Thiébaud, D., et al.: Am. J. Med. 1997, **103**, 298.
74. Thiébaud, D., et al.: Osteoporosis Int 1993, **4**, 76.
75. Tucci, J.R., et al.: Am. J. Med. 1996, **101**, 488.
76. van der Pluijm, G., et al.: J. Clin. Invest. 1996, **98**, 698.
77. Vitté, C., et al.: Endocrinology 1996, **137**, 2324.
78. Watts, N.B., et al.: N. Engl. J. Med. 1990, **323**, 73.
79. Wimalawansa, S.J.: Am. J. Med. 1998, **104**, 219.
80. Wimalawansa, S.J., et al.: Calc. Tissue Int. 1993, **53**, 237.
81. Wüster, C., et al.: Bone Miner. 1993, **22,** 77.
82. Bilezikian, J.P.: N. Engl. J. Med. 1992, **326**, 1196.
83. Bloomfield, D.J.: J. Clin. Oncol. 1998, **16**, 1218.
84.Belch, Ar. R., et al.: J. Clin. Oncol. 1991, **9**, 1397.

Tabelle 4
Kontraindikationen der Bisphosphonate

Kontraindikationen	Bisphosphonat
Schwangerschaft und Stillzeit	Alle Bisphosphonate
Kinder und Jugendliche im Wachstumsalter	Alle Bisphosphonate
Hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion	Alle Bisphosphonate (Dosisreduktion)
Klinisch manifeste Osteomalazie	Etidronsäure
Frische Frakturen	Etidronsäure (Heilung abwarten)
Juveniler M. Paget	Tiludronsäure
Ösophaguserkrank. mit Passagestörungen (Strikturen, Achalasie); Unvermögen mind. 30 min. zu stehen oder aufrecht sitzen zu können, Hypokalziämie	Alendronsäure

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.