

Peter Rappold  
Dr. med.

**Kurz- und Langzeitwirkung neuer APD-Derivate auf tumorinduzierte Osteolysen nach intratibialer Transplantation des Walker-Karzinoms 256 B**

Geboren am 19.06.1964 in Speyer  
Reifeprüfung am 21.06.1983 in Speyer  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1985 bis WS 1992/93  
Physikum am 06.04.1987  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heilbronn  
Staatsexamen am 19.11. 1992 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. B. Krempien

Als Ziel dieser Arbeit galt es, die Wirkung neuer APD-Derivate auf tumorinduzierte Osteolysen zu überprüfen. Dies erfolgte in einem präklinischen Test mit prophylaktischer und therapeutischer Applikation der Substanzen am Tiermodell des Walker-Karzinoms 256 B der Ratte. Dabei wurden die Substanzen in einer Kurzzeitstudie prophylaktisch d.h. 48 h vor bzw. therapeutisch d.h. 48h nach der intraossären Tumortransplantation verabreicht. In einer Langzeitstudie wurden die Bisphosphonate ausschließlich prophylaktisch jeweils 4 Wochen bzw. 8 Wochen vor Tumortransplantation für die Dauer einer Woche appliziert.

Durch histologische und radiologische Auswertungen an den tumorbefallenen Knochen wurden die Substanzen daraufhin untersucht, ob sie tumorinduzierte Osteolysen hemmen, ob sie zu einer Osteosklerose führen und ob sie das Tumorstadium beeinflussen können.

In der Kurzzeitstudie kam neben den APD-Derivaten auch das aus der Klinik bereits bekannte 3-Amino-1-Hydroxypropyliden-1,1-Bisphosphonat (APD) zum Einsatz. Die Ergebnisse zu APD decken sich mit früheren Untersuchungen. Es konnte eine Osteolysehemmung und Sklerosierung festgestellt werden. Einen zytostatischen Effekt wies keine der untersuchten Substanzen auf.

Die neuen APD-Derivate zeigten unterschiedliche Ergebnisse. So konnte mit 3-Dimethylamino-1-Hydroxypropan-1,1-Bisphosphonat (3Me<sub>2</sub>APD) sowohl in der Kurzzeitstudie als auch Langzeitstudie

eine erstaunlich effektive Substanz bezüglich Osteolysehemmung und Sklerosierung entwickelt werden. Die weitere klinische Verwendung dieser Verbindung ist Erfolg versprechend.

Für 4-N,N-Dimethylamino-1-Hydroxybutan-1,1-Bisphosphonat (4Me<sub>2</sub>ABD) und 3-Amino-3-Phenyl-1-Hydroxypropan-1,1-Bisphosphonat (3PheAPD) ist eine Abnahme der Wirksamkeit hinsichtlich der Osteolysehemmung und des sklerosierenden Effektes in der Kurzzeitstudie ebenso wie in der Langzeitstudie zu beobachten. Während 4Me<sub>2</sub>ABD noch recht positive Eigenschaften zeigte, allerdings ohne Steigerung der Wirkpotenz, so ist bei 3PheAPD die osteolysehemmende Wirkung gering ausgefallen. Einen sklerosierenden Effekt zeigte die Substanz nicht. Sie erscheint deshalb für die klinische Praxis ungeeignet. 4Me<sub>2</sub>ABD könnte durchaus klinischen Einsatz finden. In seiner Wirkpotenz jedoch ist es dem APD und dem 3Me<sub>2</sub>APD unterlegen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über APD und 3Me<sub>2</sub>APD in der Kurz- und Langzeitstudie ermutigen, diese Bisphosphonate klinisch vermehrt in der Therapie osteolytischer Knochenmetastasen einzusetzen. Hervorzuheben ist die gute osteoprotektive Wirkung der beiden Substanzen. Der prophylaktische Einsatz dieser Bisphosphonate bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko in den Knochen erscheint vielversprechend.