

*Christian Meier und Marius E. Kraenzlin,
Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Metabolismus,
Universitätsspital Basel*

Zusammenfassung

In den letzten Jahren mehrte sich die Evidenz, dass eine Epilepsie und ihre Behandlung die Knochenmineralisation und den Kalziummetabolismus negativ beeinflussen können. In vielen Studien wurden eine signifikante Reduktion der Knochenmineraldichte und ein erhöhtes Frakturrisiko für Patienten nachgewiesen, die mit enzyminduzierenden Antiepileptika (Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) behandelt wurden. Man nimmt an, dass CYP450-induzierende Antiepileptika die für den Vitamin D-Stoffwechsel zuständigen Enzyme hochregulieren, was eine Umwandlung von 25(OH) Vitamin D in inaktive Metaboliten zur Folge hat und in einer verminderten Kalziumresorption mit konsekutivem sekundärem Hyperparathyroidismus resultiert. Daten zu den knochenspezifischen Wirkungen neuerer Antiepileptika liegen kaum vor; allerdings wurden für Oxcarbazepin, Gabapentin und – in präklinischen Studien – für Levetiracetam über Veränderungen des Knochenmetabolismus berichtet. Für alle Patienten wird die prophylaktische Gabe adäquater Mengen von Kalzium und Vitamin D empfohlen. Für Patienten mit lang andauernder Antiepileptika-Exposition ist im Rahmen der Osteoporosebasisabklärung die Durchführung einer Knochendichte-Messung zu empfehlen (besonders bei mit enzyminduzierenden Antiepileptika behandelten Patienten und bei Vorliegen weiterer klinischer Osteoporose-Risikofaktoren). Eine medikamentöse Behandlung (zum Beispiel Bisphosphonate) ist für die Behandlung von Patienten mit hohem Frakturrisiko reserviert; spezifische Interventionsstudien bei Patienten mit Epilepsie liegen nicht vor.

Epileptologie 2011; 28: 42 – 50

Schlüsselwörter: Osteoporose, Epilepsie, Antiepileptika, Frakturen, metabolische Knochenkrankung

Epilepsy, Antiepileptic Drugs and Osteoporosis

In recent years there has been increasing evidence suggesting that epilepsy and its treatment can have an adverse effect on bone mineralization and calcium metabolism. Many studies have shown a significant reduction in bone mineral density (BMD) and an increased fracture risk in patients treated with enzymeinducing antiepileptics (phenobarbital, carbamazepine, pheny-

toin). It is assumed that CYP450-inducing antiepileptics upregulate the enzymes which are responsible for vitamin D metabolism, with the effect of converting 25(OH) vitamin D into inactive metabolites, resulting in reduced calcium absorption with consecutive secondary hyperparathyroidism. Data on bone-specific effects of newer antiepileptic drugs (AEDs) is limited; nevertheless, alterations of bone metabolism have been reported for oxcarbazepine, gabapentin and – in preclinical studies – for levetiracetam. Prophylactic administration of adequate amounts of calcium and vitamin D is recommended for all patients. For patients with long-term antiepileptic exposure, bone density measurement is recommended as part of osteoporosis assessment (especially for patients treated with enzyme-inducing AEDs and where there is increased fracture risk). Drug therapy (e.g. bisphosphonates) is reserved for the treatment of patients who have a high risk of fracture; there are no specific intervention studies available in patients with epilepsy.

Key words: Osteoporosis, epilepsy, antiepileptics, fracture, metabolic bone disease

Epilepsie, antiépileptiques et ostéoporose

Les indices d'une éventuelle influence négative de l'épilepsie et de son traitement sur la minéralisation osseuse et le métabolisme calcique se multiplient depuis quelques années. De nombreuses études ont permis de retracer une diminution significative de la densité minérale osseuse et un risque accru réel de fractures chez les patients traités aux antiépileptiques réducteurs d'enzymes (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne). On suppose que les antiépileptiques inducteurs de CYP450 règlent à la hausse les enzymes responsables du métabolisme vitaminique D, ce qui a pour conséquence la transformation de 25-OH vitamine D en métabolites inactifs et résulte dans une diminution de la résorption de calcium et une hyperparathyroïdie secondaire consécutive. Il n'existe pratiquement pas de données fiables concernant l'action spécifique des antiépileptiques plus récents sur les os ; cependant, des modifications osseuses ont été associées à l'oxcarbazépine, la gabapentine et – dans des études précliniques – au lévétiracétame. L'administration prophylactique de quantités adéquates de calcium et de vitamine D est recommandée pour tous les patients.

Chez les patients sous traitement prolongé aux antiépileptiques, il est recommandé de procéder à une mesure de la densité osseuse dans le cadre des mesures de dépistage de base d'une ostéoporose (surtout chez les patients traités aux anti-épileptiques inducteurs d'enzymes et présentant d'autres facteurs de risque cliniques d'une ostéoporose). Un traitement médicamenteux (bi-phosphonates) sera réservé aux patients avec un risque élevé de fractures ; il n'existe pas d'études d'intervention spécifiques sur les patients épileptiques.

Mots clés : ostéoporose, épilepsie, antiépileptiques, fractures, maladies osseuses métaboliques

Einleitung

Die Krankheit Epilepsie zählt zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen; in Industrieländern sind schätzungsweise zwischen 5 und 10 von 1000 Einwohnern von einer Epilepsie betroffen [1]. Eine Epilepsie tritt vorwiegend bei Kindern und älteren Menschen auf [2], ihre Folgen reichen über das Auftreten von epileptischen Anfällen hinaus. In der Vergangenheit haben metabolische Veränderungen im Zusammenhang mit der Langzeiteinnahme von Antiepileptika wenig Aufmerksamkeit erfahren. Eine dieser Veränderungen wirkt sich auf den Knochenstoffwechsel mit Verminderung der Knochendichte (BMD, „bone mineral density“) und erhöhtem Frakturrisiko aus. Dies ist besonders für Menschen mit Epilepsie ungünstig, da sie ohnehin schon aufgrund anderer Arzneimittelnebenwirkungen (zum Beispiel Ataxie), gleichzeitig bestehender neurologischer Defizite (zum Beispiel Zerebralparese) und anfallsbedingter Stürze eine erhöhte Frakturgefährdung aufweisen [3].

Osteoporose-bedingte Frakturen werden häufig bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern beobachtet. Wie andere Industriestaaten ist die Schweiz ein Land mit hoher Osteoporoseprävalenz; die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens eine Osteoporose-bedingte Fraktur zu erleiden („Lebenszeitrisiko“) beträgt in der Schweiz im Alter von 50 Jahren für den Mann 20 % und für die Frau 51 % [4]. Die Abschätzung des Osteoporoserisikos ohne bereits eingetretene Fraktur ist schwierig. Heute wird eine „Case-Finding“ Strategie, die auf Erfassung von Personen mit eindeutig erhöhtem Frakturrisiko ausgerichtet ist, empfohlen [5, 6]. Das Frakturrisiko ist dabei nicht alleinig von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von Risikofaktoren, die unabhängig der Knochendichte zum Frakturrisiko beitragen (zum Beispiel Alter, vorbestehende Frakturen, familiäre Belastung, Life-style-Faktoren wie Nikotinkonsum und extraossäre Risiken wie Sturzneigung). In der Abklärung sekundärer Osteoporoseursachen spielt die Medikamentenanamnese eine wichtige Rolle. Glukokortikoide, Aromatasehemmer, oder Antiandrogene werden häufig mit Osteoporose

assoziiert. Im Gegensatz dazu sind die potenziell knochenabbauenden Wirkungen von Antiepileptika weniger bekannt. Dies veranschaulicht eine Erhebung unter 624 Neurologen: nur 28 % von ihnen war bekannt, dass Antiepileptika mit einer reduzierten Knochenmasse assoziiert sind und lediglich 9 % der pädiatrisch orientierten sowie 7 % der Erwachsene behandelnden Neurologen verabreichten ihren Epilepsiepatienten prophylaktisch Kalzium und Vitamin D-Supplemente [7].

Die vorliegende Übersichtsarbeit soll den Zusammenhang zwischen Epilepsie und Frakturrisiko darstellen, fasst die Wirkungen von Antiepileptika auf den Knochenstoffwechsel zusammen und schliesst mit praktischen Empfehlungen für die Betreuung von Patienten mit Epilepsie.

Epilepsie und Frakturrisiko

Menschen mit Epilepsie haben ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 2- bis 6-mal höheres Frakturrisiko [8-10], wobei vorwiegend Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen gehäuft auftreten [11-13]. Frakturen sind nicht ausschliesslich die Folge von Anfällen; es wird geschätzt, dass ca. 35 % der Frakturen direkt anfallsbedingt sind, dies sowohl bei selbständig lebenden als auch bei institutionalisierten Personen [10]. Darüber hinaus werden Frakturen mit der antiepileptischen Behandlung in Zusammenhang gebracht. Beachtenswert ist eine Dosis-Wirkungs-Beziehung: mit der kumulativen Dauer der Antiepileptika-Exposition steigt das Frakturrisiko signifikant an [14]. Beispielsweise hat eine dänische pharmakoepidemiologische Studie gezeigt, dass die Einnahme von Antiepileptika mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist. Das Risiko war grösser bei denjenigen Patienten, die enzyminduzierende Präparate einnahmen als bei denjenigen, die mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt waren. In dieser Arbeit war das Frakturrisiko unter Antiepileptika mässig erhöht: die Odds Ratio (OR) für Carbamazepin (CBZ) betrug 1,18, für Phenobarbital (PB) 1,79, für Oxcarbazepin (OXC) 1,14, für Valproat (VPA) 1,15 und für Clonazepam (CLN) 1,27. Im Gegensatz dazu war in dieser Studie das Frakturrisiko für Lamotrigin (LTG), Primidon (PRM), Tiagabin (TGB), Ethosuximid (ESM), Topiramate (TPM) und Vigabatrin (VGB) nicht signifikant erhöht [15]. Diese unerwünschte Wirkung enzyminduzierender Antiepileptika wurde in einigen anderen [16], aber nicht allen [14] Studien bestätigt.

Die meisten Studien, welche den Einfluss von Antiepileptika auf das Osteoporoserisiko untersucht haben weisen methodische Schwächen (zum Beispiel kleine Populationen, Bias bei der Wahl der Versuchspersonen, Mangel an adäquaten Kontrolldaten und Nichtberücksichtigung von Störfaktoren) auf, was die Studieninterpretation erschwert [17]. Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass sich das Frakturrisiko bei Epilepsiepatienten zwar nicht eindeutig präzisieren lässt,

dass es aber zweifellos erhöht ist. Sowohl die Epilepsie selbst als auch die knochenabbauende Wirkung von Antiepileptika tragen unabhängig zum erhöhten Frakturrisiko bei.

Epilepsie und niedrige Knochenmasse

Die Knochenmasse in einem bestimmten Alter wird bestimmt durch den Knochenmassenaufbau während der Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter sowie dem Ausmass des anschliessenden Knochenmassenverlustes. Die Knochenmineraldichte wird densitometrisch mittels DXA („dual energy X-ray absorptiometry“) bestimmt, nach der WHO-Definition unterscheidet man je nach Schweregrad eine Osteopenie (T-score -1 bis -2,5 SD) von einer Osteoporose (T-score <-2,5 SD). Der Begriff primäre Osteoporose umfasst den Knochenmassenverlust in der Postmenopause sowie eine verminderte Knochenmasse bei älteren Männern und Frauen. Eine sekundäre Osteoporose tritt in Verbindung mit Erkrankungen oder Arzneimittelwirkungen auf, die einen Knochenmassenverlust zur Folge haben.

Von Antiepileptika-assoziiertem Knochenmassenverlust sind Patienten beider Geschlechter und jeden Alters betroffen. Ein erhöhter Knochenumsatz während der kritischen Periode des Knochenwachstums und der Knochenmineralisation in der Kindheit und Adoleszenz kann zu einer erniedrigten maximalen Knochenmasse („peak bone mass“) im frühen Erwachsenenalter führen. Andererseits können Antiepileptika den altersbedingten Knochenmassenverlust unterstützen [18]. In einer italienischen Studie an 96 Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (mit oder ohne Zerebralparese und/oder mentaler Retardierung) wurde bei 58 % (n=56) der Patienten densitometrisch eine verminderte Knochenmineraldichte beobachtet, wobei in 75 % eine Osteopenie und in 25 % eine Osteoporose vorlag [18]. In verschiedenen Studien wurde bei Erwachsenen eine erniedrigte Knochenmineraldichte an verschiedenen Körperregionen inklusive Schenkelhals und Lendenwirbelsäule gemessen [19]. Es handelt sich allerdings zumeist um Querschnittstudien ohne Kontrollpopulationen, was ihre Interpretierbarkeit einschränkt.

Eine longitudinale Studie wies darauf hin, dass die Verwendung von Antiepileptika bei über 65-jährigen Frauen mit Epilepsie zu einem akzelerierten Knochenabbau am proximalen Femur führt. Die Autoren folgerten, dass der Knochenmassenverlust, sofern er unvermindert anhalten würde, ausreichen würde, um im Verlauf von 5 Jahren das Risiko einer Hüftfraktur um 29 % zu erhöhen. Einer Schätzung zufolge besteht bei der PHT-Behandlung das Risiko, dass die Knochenmineraldichte jährlich um 1,8 % abnimmt [20].

In ihrer Metaanalyse beurteilen Vestergaard et al. die Auswirkungen einer Epilepsie auf das Frakturrisiko und die Veränderungen der Knochenmasse bei Patienten mit Epilepsie. Die Knochenmineraldichte war

an der Wirbelsäule und Hüfte signifikant niedriger. Die beobachtete Zunahme des relativen Frakturrisikos war jedoch höher (RR 2,18; 95 % CI: 1,94-2,45) als nach den BMD-Werten zu erwarten gewesen wäre (RR, 1,2–1,3) [10]. Nach der Korrektur für verschiedene Co-Variablen, inklusive Einnahme von Antiepileptika, sank das relative Risiko eine Hüftfraktur zu erleiden auf 1,57 (95 % CI: 1,30-1,90) ab [15]. Dies könnte darauf hinweisen, dass Antiepileptika zwar zur Abnahme der Knochenmineraldichte beitragen, aber ein höheres Frakturrisiko nicht im vollen Umfang erklären. Daher dürften auch andere Faktoren wie Stürze bzw. epileptische Anfälle zum erhöhten Frakturrisiko beitragen. Wie bereits erwähnt, sind ungefähr 35 % der Frakturen nachweislich Episoden von Anfällen zuzuordnen [10]. Dieser Sachverhalt wird gestützt durch die Beobachtung, dass der Anfallstypus das Frakturrisiko beeinflusst: Patienten mit tonisch-klonischen Anfällen erleiden häufiger Frakturen als Patienten mit anderen Anfallsarten [21].

Die Dauer der Antiepileptikabehandlung ist mit der Häufigkeit von Arzneimittel-induziertem Knochenmassenverlust assoziiert [22]. Von den Patienten, die lange Zeit Antiepileptika verwenden, ist ein verminderter Mineralgehalt in 20 bis 65 % der Betroffenen festzustellen [23, 24].

Die Frage stellt sich, welche Antiepileptika einen Knochenmassenverlust begünstigen. Bereits in älteren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass enzyminduzierende Antiepileptika mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind [25] und dass PHT der Wirkstoff mit dem grössten Potenzial zur Beeinflussung des Knochen- und Mineralstoffwechsels zu sein scheint [26]. Die Daten zu CBZ, ebenfalls einem Enzyminduktor und VPA, einem Enzyminhibitor, sind etwas widersprüchlich, in einigen Studien wurde festgestellt, dass beide Wirkstoffe mit dem Vorliegen einer Osteopenie assoziiert sind [27, 28]. Valproat und/oder LTG waren besonders bei kombinierter Anwendung mit reduzierter Knochenbildung, niedriger BMD und Minderwuchs bei Kindern vergesellschaftet [29].

Inwieweit neuere Antiepileptika den Knochenstoffwechsel beeinträchtigen, ist noch ungeklärt. Wirkstoffe, welche die Carboanhydrase inhibieren (TPM, Zonisamid [ZNS], Acetazolamid) können den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflussen, indem sie eine metabolische Azidose bewirken [30]. Kürzlich publizierte tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Levetiracetam (LEV) die Widerstandskraft des Knochens reduziert, ohne die Knochenmasse zu verändern [31]. Es sind sicherlich weitere Studien erforderlich, um die potenziellen Wirkungen neuerer Antiepileptika auf die Knochenqualität zu untersuchen.

Auswirkungen der Antiepileptika auf den Stoffwechsel

Antiepileptika, die das Cytochrom-P450-Enzym induzieren, werden am häufigsten mit negativen Auswirkungen auf die Knochen in Verbindung gebracht. Man nimmt an, dass CYP450-induzierende Antiepileptika (zum Beispiel PB, PHT, CBZ, OXC), die für den Vitamin D-Stoffwechsel zuständigen Enzyme hochregulieren, was eine Umwandlung von 25(OH)VitaminD in inaktive Metaboliten zur Folge hat (**Abbildung 1**). Die daraus

zöglich keine signifikanten Unterschiede fest.

In einer kontrollierten Längsschnittuntersuchung zur Beurteilung der Auswirkungen von Antiepileptika auf Knochendichte und -stoffwechsel verfolgten Pack et al. über ein Jahr Frauen, die eine Antiepileptika-Monotherapie mit PHT, CBZ, LTG oder VPA erhielten. Sie stellten bei den mit PHT behandelten Patientinnen einen signifikanten Knochenmassenverlust am Schenkelhals fest, welcher mit verminderten 25(OH)D-Spiegeln und erhöhten Knochenumbauparametern korreliert war. Allerdings zeigten sich entgegen den Erwartungen

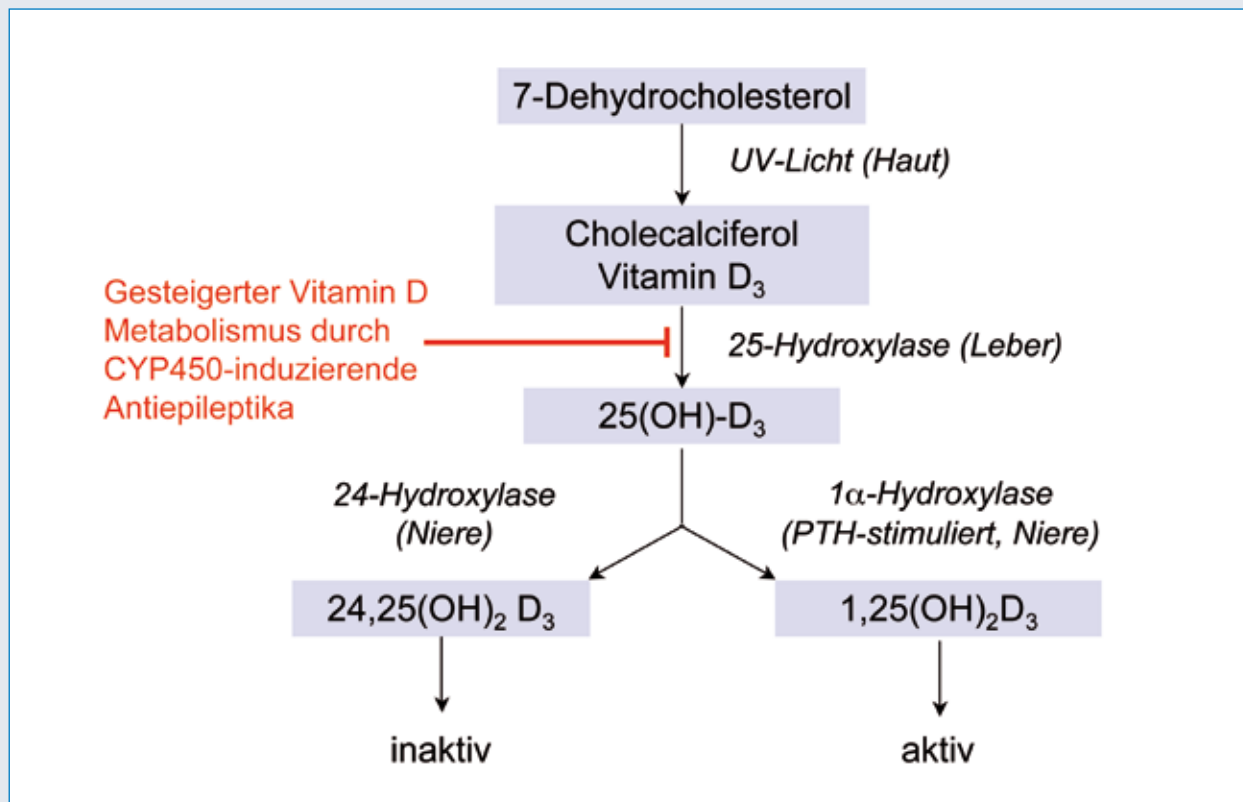


Abbildung 1: Vitamin D-Metabolismus

resultierende Senkung von 1,25-(OH)₂VitaminD führt zu einer verminderten Kalziumresorption mit konsekutivem sekundären Hyperparathyroidismus, gesteigerter Knochenresorption und akzeleriertem Knochenmassenverlust (**Tabelle 1**) [32]. In der schwersten Form des Vitamin D-Mangels, der Osteomalazie, liegt eine ausgeprägte Mineralisationsstörung des Knochens vor [33] (**Abbildung 2**).

Mehrere Studien haben aufgezeigt, dass enzyminduzierende Antiepileptika mit reduzierten 25(OH)D-Spiegeln assoziiert sind [26, 34-38]. Diese Theorie wurde auch in einigen Querschnittsstudien bestätigt [25, 27, 39], in denen im Vergleich zu Kontrollpersonen von höheren Parathormonspiegeln bei mit enzyminduzierenden Antiepileptika behandelten Patienten berichtet wurde. Andere Autoren dagegen [37] stellten diesbe-

weder bei den mit CBZ noch bei den mit LTG behandelten Patientinnen derartige Veränderungen. Diese Studie legt den Schluss nahe, dass sich die einzelnen enzyminduzierenden Antiepileptika unterschiedlich auf den Knochenstoffwechsel auswirken können [40].

Antiepileptika können auch ohne Vitamin D-Defizienz auf den Knochen ungünstig wirken. Valproat, welches keine CYP-450-Leberenzyme induziert, beeinträchtigt nachweislich die skeletale Integrität [29, 41, 42]. Als mögliche Mechanismen werden eine verminderte intestinale Kalziumabsorption (PHT), eine Parathormonresistenz (CBZ), eine Calcitonin-Defizienz (PHT, PRM), eine Störung des Vitamin K-Stoffwechsels (PHT) und eine direkte Medikamentenwirkung auf Knochenzellfunktionen (PHT, CBZ, VPA) vermutet [3]. Andere, indirekte Arzneimittelwirkungen, wie hormonelle

Tabelle 1: Einfluss von Antiepileptika auf den Knochenmetabolismus (modifiziert nach [48])

Medikament	BMD	25(OH)VD	Ca / P	PTH	Knochenumbaumarker
Klassische Antiepileptika					
Benzodiazepine	↓	↓	↔	↔	↑bALP, ↑OC, ↑ICTP, ↑NTX
Carbamazepin (Tegretol®, Carsol®, Neurotop®)	↓	↓	↔	↑	↑bALP, ↑OC, ↑ICTP, ↑NTX
Phenytoin (Phenhydantol®)	↓	↓	↓	↑	↑bALP, ↑NTX
Phenobarbital (Luminal®, Phenobarbital®)	↓	↓	↔		↑bALP, ↑ICTP
Valproinsäure (Depakine®, Orfiril®, Convulex®)	↓	↔	↔	↔	↑ALP, ↑OC
Neuere Antiepileptika					
Gabapentin (Gabantin®, Neurontin®)	↓				
Lamotrigin (Lamictal®, Lamotrin-Mepha®, Lamotrigin-...®)	↔	↔	↔	?	
Levetiracetam (Keppra®)	↔	↔	↔		?
Oxcarbazepin (Trileptal®)	↓	↓	↔	↑	↑bALP

Knochenformationsmarker:

ALP (alkalische Phosphatase), bALP (knochenspezifische alkalische Phosphatase), OC (Osteocalcin)

Knochenresorptionsmarker:

ICTP (C-terminales quervernetztes Typ-I Kollagen-Telopeptid), NTX (N-terminales quervernetztes Typ-I-Kollagen-Telopeptid)

Veränderungen (zum Beispiel verminderte Testosteronspiegel infolge erhöhter SHBG-Spiegel durch PB, PHT, CBZ), Zunahme des Homocysteins oder eine Abnahme der IGF-I-Konzentrationen können ebenfalls den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflussen [40].

Zu neueren Antiepileptika liegen bisher kaum Daten vor. *Gabapentin* (GBP) wird nicht metabolisiert, und Leberenzyme werden von GBP weder induziert noch inhibiert. Bisher hat noch keine Studie die Beziehung zwischen dem Knochenmetabolismus und einer GBP-Monotherapie untersucht. Allerdings deuten mehrere

Studien an erwachsenen epileptischen Patienten, die mit verschiedenen AEDs, darunter GBP, behandelt wurden, darauf hin, dass eine Langzeittherapie mit GBP zu Knochenmassenverlust an der Hüfte und Lendenwirbelsäule führen kann [11, 22]. Erst kürzlich haben Ensrud et al. in einer prospektiven Studie bestätigt, dass GBP bei älteren Männern einen Knochenmassenverlust am Schenkelhals auslösen kann [43].

Es gibt keine Daten über einen direkten Zusammenhang zwischen *Lamotrigin* (LTG) und Frakturen, aber einige Studien haben LTG hinsichtlich seiner Wirkung

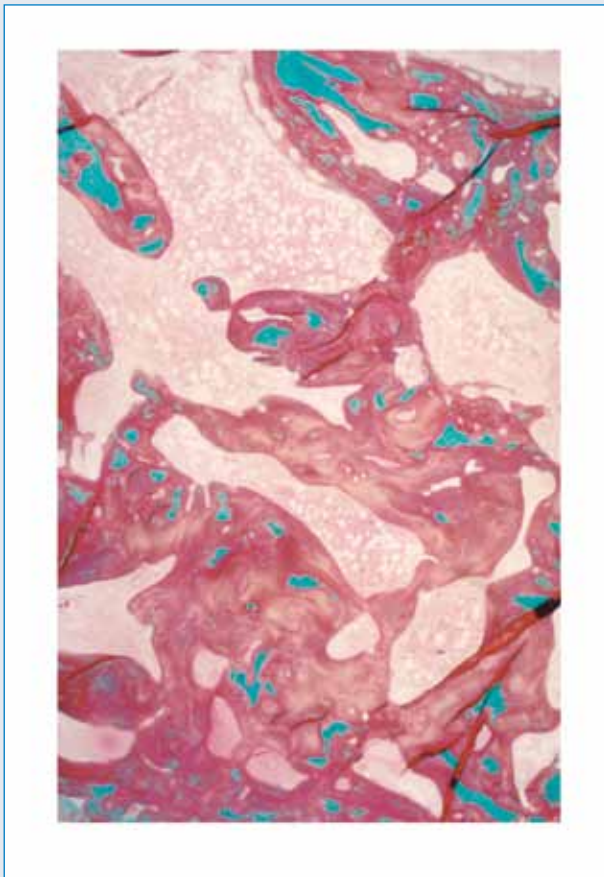


Abbildung 2: Mineralisationsstörung bei Osteomalazie (Osteoidose): Verminderter mineralisierter Knochen (grün), stark vermehrtes unmineralisiertes Osteoid (rot). Goldner-Färbung.

auf die Knochendichte bei Kindern [29, 44] und prämenopausalen Frauen [45] untersucht. LTG induzierte allgemein keinen beschleunigten Knochenmassenverlust, wie dies bei Patienten der Fall ist, die mit anderen Antiepileptika behandelt werden.

Klinische Daten zur Wirkung von *Levetiracetam* (LEV) auf die Skelettintegrität sind limitiert. Eine präklinische Studie an Ratten fand eine verminderte Knochenstärke am Schenkelhals von Ratten, die mit niedrig dosiertem LEV behandelt wurden. Im Gegensatz dazu blieben Knochenmineralgehalt und Knochenmasse unverändert [31].

Oxcarbazepin (OXC), ein schwacher Leberenzyminduktor, scheint mit gesenkten 25(OH)D-Spiegeln assoziiert zu sein sowie mit erhöhten Knochenresorptionsmarkern, die zu einem erhöhten Knochenumsatz führen [36, 46, 47].

Topiramate (TPM) schliesslich scheint nicht mit Änderungen des Knochenmetabolismus assoziiert zu sein, aber es liegen nur wenige klinische Untersuchungen vor. Bei mit TPM behandelten Patienten kann sich eine leichte bis mittelschwere Stoffwechselazidose ausbilden, was zu Auftreten von Nierensteinen, Osteomalazie und/oder Osteoporose führen kann [48].

Praktisches Vorgehen

Generell geht es im klinischen Alltag darum, Personen mit erhöhtem Frakturrisiko oder Osteoporose zu identifizieren, präventive Massnahmen einzuleiten und entsprechend ihrem individuellen Frakturrisiko einer therapeutischen Intervention zuzuführen. Wie einleitend erwähnt ist die Abschätzung des Osteoporoserisikos ohne bereits eingetretene Fraktur schwierig. Heute wird eine „Case-Finding“-Strategie, die auf Erfassung von Personen mit eindeutig erhöhtem Frakturrisiko ausgerichtet ist, empfohlen [5, 49]. Eine Weiterabklärung mittels Densitometrie wird also erst bei erhöhter Frakturgefährdung empfohlen (**Tabelle 2**). Die Knochendichtemessung ist als kontinuierlicher Risikofaktor anzusehen, ohne dass sich daraus allein eine Interventionsgrenze und damit eine Therapieentscheidung ergibt. Dies wird auch dadurch illustriert, dass viele Personen eine Fraktur nach inadäquatem Trauma erleiden, ohne dass bereits die „Osteoporose-Schwelle“ (T-Score $\leq -2,5$) erreicht ist. Auf der anderen Seite haben viele Personen mit deutlich osteoporotischen Mineralgehaltswerten keine Fraktur erlitten. Das Frakturrisiko ist also nicht allein von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von Risikofaktoren, hauptsächlich Alter und Körpergewicht, aber und auch von Life-style-Faktoren und extraossären Risiken (Sturzneigung, Reaktionsvermögen, Muskelmasse, Sehkraft). Einige der genannten Faktoren tragen unabhängig von der Knochendichte zum Frakturrisiko bei.

Evidenz-basierte Strategien zur Abklärung und Behandlung einer Osteoporose bei Patienten mit Epilepsie bzw. bei Antiepileptika-assoziiierter Osteopathie liegen nur beschränkt vor. Gemäss der DVO-Leitlinie 2009 wird das Vorliegen einer Epilepsie, bzw. eine antiepileptische Behandlung bei Frauen über 60 Jahren und Männern über 70 Jahren als relevanter Risikofaktor für Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen (10-Jahresfrakturrisiko über 20 %) gewertet und entsprechend eine Basisabklärung mittels Densitometrie empfohlen [50]. Dies gilt insbesondere für Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (**Tabelle 2**).

Alle Patienten mit Epilepsie bzw. antiepileptischer Langzeitbehandlung (insbesondere Patienten unter enzyminduzierenden Antiepileptika und VPA) sollten auf ihr höheres Frakturrisiko und präventive Massnahmen hingewiesen werden. Allgemeine Empfehlungen (**Tabelle 3**) beinhalten genügende Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr, ausgeglichene Ernährung mit genügender Eiweisszufuhr, regelmässige körperliche Aktivität und Stärkung der neuromuskulären Funktion und Vermeidung von Risikofaktoren (Nikotinkonsum, übermässiger Alkoholkonsum). Eine Östrogensubstitution ist bei postmenopausalen Frauen unter spezieller Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu erwägen (Brustkrebsrisiko, kardiovaskuläres Risiko, Thromboserisiko).

Prinzipiell kommt eine zeitlich limitierte, präventive

Tabelle 2: Klinische Risikofaktoren, die in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht mit einem signifikant erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind (modifiziert nach [50])

Frauen	<50 Jahre	50-60 Jahre	60-70 Jahre
Männer	<60 Jahre	60-70 Jahre	70-80 Jahre
Wirbelfraktur(en)	+ (D)	+ (A)	+ (A)
Orale Glukokortikoide >5,0 mg Prednisolonäquivalent > 3 Monate	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Cushing-Syndrom	+ (B)	+ (B)	+ (A)
Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Therapie mit Glitazonen bei Frauen		+ (D)	+ (A)
Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr		**	+ (A)
Therapie mit Aromatasehemmern		**	+ (A)
Antiandrogene Therapie		**	+ (A)
Rheumatoide Arthritis		**	+ (A)
Proximale Femurfraktur eines Elternteils			+ (B)
Untergewicht (BMI <20)			+ (A)
Nikotinkonsum*			+ (A)
Multiple Stürze (mehr als 1x in letzten 12 Monaten)			+ (A)
Immobilität (kann ohne fremde Hilfe nicht ins Freie)			+ (A-B)
Diabetes mellitus Typ 1			+ (A)
TSH-Werte <0.3 mU/l			+ (B)

** Einzelfallentscheidung

+ Indikation für diagnostische Intervention (DXA, evt. zusätzliche Laboruntersuchungen) A, B, C, D: Evidenzgrade

Hormontherapie heute nur dann zum Einsatz, wenn gleichzeitig deutliche klimakterische Beschwerden vorliegen und diese einer hormonellen Behandlung bedürfen. Bereits eine Hormonersatzbehandlung in tiefer Dosierung scheint in der Verhinderung des postmenopausalen Knochensubstanzverlustes wirksam zu sein. Zu berücksichtigen bleibt, dass unter Umständen epileptische Anfälle unter einer Hormonersatztherapie aggraviert werden können [51].

Spezieller Berücksichtigung bedarf der Einfluss von Antiepileptika auf den Vitamin D-Stoffwechsel. Während bei Patienten mit nicht-enzyminduzierenden An-

tiepileptika eine Vitamin D-Supplementation von 1000-1200 IU/d für den täglichen Bedarf genügen sollte, empfiehlt es sich bei Patienten unter einer Langzeitbehandlung mit Barbituraten, PHT oder CBZ eine höhere tägliche Vitamin D-Dosis (2000-4000 IU) zur prophylaktischen Gabe einzusetzen [52, 53]. Höhere Vitamin D-Dosen sind bei Osteomalazie erforderlich. Generell ist bei Patienten unter einer Langzeittherapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika die Bestimmung der 25(OH)VitaminD-Spiegel im Serum (vor Behandlung, anschließend 6- bis 12-monatlich) zu empfehlen.

Eine medikamentöse Therapie ist indiziert bei er-

Tabelle 3: Massnahmen zur Osteoporoseprophylaxe

- **Genügende Kalziumzufuhr in der Nahrung, ev. Kalziumsupplementation (1000-1500 mg/Tag)**
- **Genügend Sonnenlichtexposition, ev. Vitamin D3-Supplementation**
 - Behandlung mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika: 1000-2000 IE/Tag
 - Behandlung mit enzyminduzierenden Antiepileptika: 2000-4000 UE/Tag
 - Bei Osteomalazie meist höhere Vitamin D-Dosen erforderlich
 - Jährliche Kontrollen der 25OHVitaminD-Spiegel empfohlen
- **Ausgeglichene Ernährung mit genügender Eiweisszufuhr**
- **Regelmässige körperliche Aktivität, Meiden von Immobilisation**
- **Reduktion des Sturzrisikos durch**
 - Krafttraining, Koordinationstraining, Geh- und Sturztraining
 - Überprüfung des häuslichen Milieus (Stolperfälle in der Wohnung)
 - Visuskorrektur
 - Überprüfung des Gebrauchs und der Indikation sedierender und orthostatisch wirkender Medikamente
 - Vermeidung von Risikofaktoren (Rauchen; übermässiger Alkoholkonsum; Einnahme von Medikamenten, welche den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen)
- **Ev. Hormonersatzbehandlung unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses**

höherem Frakturrisiko. Dies betrifft Patienten mit bereits erlittener Fraktur, insbesondere einer Wirbelfraktur oder Hüftfraktur, oder Patienten mit erhöhtem absolutem 10-Jahresfrakturrisiko [54]. Die Evaluation des individuellen Frakturrisikos kann mit dem „WHO Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX®, www.SVGO.ch) erfolgen [55-57]. In der Therapie einer Osteoporose werden primär antiresorptiv wirkende Präparate, insbesondere Bisphosphonate oder selektive Östrogenrezeptormodulatoren (Raloxifen) zum Einsatz kommen. Die Therapie sollte mindestens 3 bis 5 Jahre dauern, vor Beginn einer medikamentösen Intervention muss ein Vitamin D-Mangel bzw. eine Osteomalazie ausgeschlossen werden.

Referenzen

1. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165-170
2. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 1402-1409
3. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007; 18: 129-142
4. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131-1140
5. SVGO. SVGO-Empfehlungen Osteoporose. Diagnostik, Prävention, Behandlung. 2010
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428
7. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B et al. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 2001; 58: 1369-1374
8. Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): S36-40
9. Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP. Pathological fractures in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 601-605
10. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 277-286
11. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B et al. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008; 43: 149-155
12. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-773
13. Souverein PC, Webb DJ, Petri H et al. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia* 2005; 46: 304-310
14. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG et al. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1318-1324
15. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45: 1330-1337
16. Tsiropoulos I, Andersen M, Nymark T et al. Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: a case-control study. *Epilepsia* 2008; 49: 2092-2099
17. Nakken KO, Tauboll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 561-571
18. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G et al. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy. *Epilepsia* 2009;

- 50: 2140-2146
19. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): S24-29
 20. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004; 62: 2051-2057
 21. Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY et al. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 768-772
 22. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 781-786
 23. Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH et al. Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study. *Seizure* 1999; 8: 339-342
 24. Sheth RD, Binkley N, Hermann BP. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 170-176
 25. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K et al. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 631-637
 26. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005; 57: 252-257
 27. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 445-449
 28. Ecevit C, Aydogan A, Kavakli T. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 279-282
 29. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1141-1147
 30. Nakken KO, Rytter EM, Brockmeier F. [Benzodiazepines in the treatment of epilepsy]. (Norwegian) *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010; 130: 842-844
 31. Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Tauboll E. Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. *Epilepsia* 2007; 48: 1850-1860
 32. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): S3-15
 33. Kraenzlin M. Osteomalazie. *Schweiz Med Forum* 2003; 32: 754-763
 34. Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P et al. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 77-80
 35. Lamberg-Allardt C, Wilska M, Saraste KL et al. Vitamin D status of ambulatory and nonambulatory mentally retarded children with and without carbamazepine treatment. *Ann Nutr Metab* 1990; 34: 216-220
 36. Mintzer S, Boppana P, Toguri J et al. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006; 47: 510-515
 37. Verrotti A, Greco R, Latini G et al. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002; 43: 1488-1492
 38. Pack AM, Morrell MJ, Randall A et al. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008; 70: 1586-1593
 39. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ et al. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1003-1009
 40. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 164-169
 41. Farhat G, Yamout B, Mikati MA et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348-1353
 42. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127: 256-262
 43. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL et al. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008; 71: 723-730
 44. Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 250-254
 45. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008; 17: 181-186
 46. Babayigit A, Dirik E, Bober E et al. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 177-181
 47. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A et al. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 266-271
 48. Verrotti A, Coppola G, Parisi P et al. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 1-10
 49. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1395-1408
 50. DVO 2009 Dachverband Osteologie. Leitlinie 2009 des DVO zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. www.dvo-osteologie.org.
 51. Harnden CL, Herzog AG, Nikolov BG et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47: 1447-1451
 52. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): S41-47
 53. Bartl R. [Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment]. (German) *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 1475-1479
 54. Kraenzlin ME, Meier C. *Schlaglichter 2010: Neue Wege in der Diagnostik und Therapie der Osteoporose*. *Schweiz Med Forum* 2011; in press
 55. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-397
 56. Kanis JA, Oden A, Johansson H et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44: 734-743
 57. Rizzoli R, Birkhäuser M, Burckhardt P et al. Osteoporose in der Schweiz im Jahr 2008: Eine Aufforderung zur Tat. *Schweiz Med Forum* 2008; 8(Suppl. 45): 1-11

Korrespondenzadresse:
PD Dr.med. Christian Meier
**Endokrinologie, Diabetes und Metabolismus, Universitäts-
 tätsspital Basel**
Missionsstrasse 24
CH 4055 Basel
Tel. 0041 61 2649797
Fax 0041 61 2649796
christian.meier@unibas.ch