

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen
Liebe Mitglieder der SVGO

Dieser Newsletter ist der unterschätzten Bedeutung der sekundären Osteoporose bei Epilepsie gewidmet. Epilepsie zählt auch in der Schweiz zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen. Sie betrifft in den industrialisierten Ländern 5-10 auf 1000 Menschen. Obwohl die Medikamentenanamnese in der Abklärung der sekundären Osteoporose eine wichtige Rolle spielt, werden Antiepileptika gegenüber Glukokortikoiden, Aromatasehemmern, GnRH-Analoga und Antiandrogenen oft unterschätzt. Christian Meier legt in seinem sehr lesenswerten Uebersichtsartikel dar, dass metabolische Veränderungen im Zusammenhang mit der Langzeiteinnahme von Antiepileptika oft zu wenig beachtet werden. Er zeigt auf, wie sich diese Veränderungen auf den Knochenstoffwechsel mit Verminderung der Knochendichte (BMD) und erhöhtem Frakturrisiko auswirken, einem Risiko, das bei Epileptikern bereits wegen ihrer Grundkrankheit mit zum Beispiel erhöhter Fallneigung gesteigert ist und das durch die potenziell knochenabbauenden Wirkungen von Antiepileptika potenziert wird. Umso wichtiger ist es, bei Epilepsiepatienten rechtzeitig prophylaktische Massnahmen wie die Gabe von Kalzium und Vitamin D-Supplement und ein gezieltes Screening einzuleiten.

Dass solche Screeningsmassnahmen auch mit der nötigen Qualität durchgeführt werden können, ist seit Jahren ein grosses Anliegen unserer Gesellschaft und aller unserer Mitglieder. In Laborbereich ist eine regelmässige Qualitätskontrolle heute eine Selbstverständlichkeit. Leider war eine zuverlässige und günstige Qualitätskontrolle für Knochendichtemessungen mittels DXA bis heute in der Schweiz leider nicht verfügbar. Der Vorstand der SVGO/ASCO ist überzeugt, dass eine interne Qualitätskontrolle für alle in der Schweiz eingesetzten DXA-Maschinen eine Selbstverständlichkeit sein sollte. Die SVGO/ASCO bietet daher zusammen mit QUALIM seit dem 01.01.2011 allen Betreibern von DXA-Geräten die Möglichkeit an, sich einem Qualitätskontrollprogramm anzuschliessen, das für Maschinen aller Hersteller geeignet ist. Die SVGO/ASCO stellt diese Qualitätskontrolle ihren Mitgliedern als Dienstleistung unentgeltlich zur Verfügung.

Von der Gruppe von Prof. Daniel O. Slosman (Service de Radiologie et Médecine Nucléaire de la Clinique Général Beaulieu, Genf) wurde dazu unter dem Namen SWISS-QUALIM ein halbautomatisches Informatikprogramm zur Qualitätskontrolle entwickelt. Es ist äusserst benutzerfreundlich und einfach zu handhaben. Das Programm erlaubt den technischen Assistenten, welche in spezialisierten Praxen oder Instituten für die densitometrischen Untersuchungen verantwortlich sind, auf einfache Weise die für eine zuverlässige Qualitätskontrolle not-

Epilepsie, Antiepileptika und Osteoporose

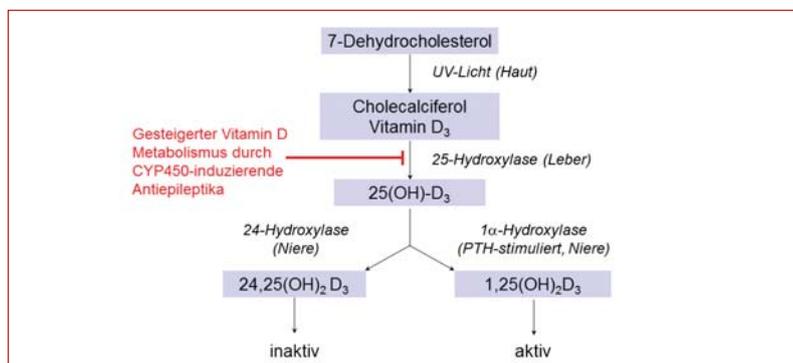
Die Epilepsie zählt zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen, in Industrieländern sind schätzungsweise zwischen 5 und 10 von 1000 Einwohnern von einer Epilepsie betroffen (1). In der Vergangenheit haben metabolische Veränderungen im Zusammenhang mit der Langzeiteinnahme von Antiepileptika wenig Aufmerksamkeit erfahren. Eine dieser Veränderungen wirkt sich auf den Knochenstoffwechsel mit Verminderung der Knochendichte (BMD) und erhöhtem Frakturrisiko aus. Dies ist besonders für Menschen mit Epilepsie ungünstig, da sie ohnehin schon aufgrund anderer Arzneimittelnebenwirkungen (z.B. Ataxie), gleichzeitig bestehender neurologischer Defizite (z.B. Zerebralparese) und anfallsbedingter Stürze eine erhöhte Frakturgefährdung haben (2).

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 as-

soziiert sind und lediglich 9% der pädiatrisch orientierten sowie 7% der Erwachsenen behandelnden Neurologen verabreichten ihren Epilepsiepatienten prophylaktisch Kalzium und Vitamin D-Supplemente (3).

ziehung, mit der kumulativen Dauer der Antiepileptika-Exposition steigt das Frakturrisiko signifikant an (10). 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-enzyminduzierende Antiepileptika behandelt waren. In dieser Arbeit war das Frakturrisiko unter Antiepileptika mäßig erhöht: die Odds Ratio (OR) für Carbamazepin betrug 1.18, für Phenobarbital 1.79, für Oxcarbazepin 1.14, für Valproat 1.15 und für Clonazepam 1.27. Im Gegensatz dazu war in dieser Studie das Frakturrisiko für Lamotrigin, Primidon, Tiagabin, Ethosuximid, Topiramidat und Vigabatrin nicht signifikant erhöht (11). Die meisten Studien, welche den Einfluss von Antiepileptika auf das Osteoporoserisiko untersucht haben weisen methodische Schwächen (z.B. kleine Populationen, Bias bei der Wahl der Versuchspersonen, Mangel an adäquaten Kontrolldaten und Nichtberücksichtigung von Störfaktoren) auf, was die Studieninterpretation erschwert (12). Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass sich das Frakturrisiko bei Epilepsiepatienten

Abb 1: Vitamin D-Metabolismus



soziiert sind und lediglich 9% der pädiatrisch orientierten sowie 7% der Erwachsenen behandelnden Neurologen verabreichten ihren Epilepsiepatienten prophylaktisch Kalzium und Vitamin D-Supplemente (3).

Epilepsie und Frakturrisiko

Menschen mit Epilepsie haben ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 2- bis 6-mal höheres Frakturrisiko (4-6), wobei vorwiegend Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen gehäuft auftreten (7-9). Frakturen sind nicht ausschließlich die Folge von Anfällen; es wird geschätzt, dass ca. 35% der Frakturen direkt anfallsbedingt sind (6). Darüber hinaus werden Frakturen mit der antiepileptischen Behandlung in Zusammenhang gebracht. Beachtenswert ist eine Dosis-Wirkungs Be-

ziehung, mit der kumulativen Dauer der Antiepileptika-Exposition steigt das Frakturrisiko signifikant an (10). 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-enzyminduzierende Antiepileptika behandelt waren. In dieser Arbeit war das Frakturrisiko unter Antiepileptika mäßig erhöht: die Odds Ratio (OR) für Carbamazepin betrug 1.18, für Phenobarbital 1.79, für Oxcarbazepin 1.14, für Valproat 1.15 und für Clonazepam 1.27. Im Gegensatz dazu war in dieser Studie das Frakturrisiko für Lamotrigin, Primidon, Tiagabin, Ethosuximid, Topiramidat und Vigabatrin nicht signifikant erhöht (11). Die meisten Studien, welche den Einfluss von Antiepileptika auf das Osteoporoserisiko untersucht haben weisen methodische Schwächen (z.B. kleine Populationen, Bias bei der Wahl der Versuchspersonen, Mangel an adäquaten Kontrolldaten und Nichtberücksichtigung von Störfaktoren) auf, was die Studieninterpretation erschwert (12). Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass sich das Frakturrisiko bei Epilepsiepatienten

Epilepsie und niedrige Knochenmasse

Von Antiepileptika-assoziiertem Knochenmassenverlust sind Patienten beider Geschlechter und jeden Alters betroffen. Ein erhöhter Knochenumsatz während der kritischen Periode des Knochenwachstums und der Kno-

Inhalt

- Editorial	Seite 1-2
- Epilepsie	Seite 1-4
- Events	Seite 4

aktuell

SVGO
ASCO



Epilepsie (Fortstz.)

wendigen Schritte durchzuführen. Die Informationsübermittlung geschieht via Internet. Jeder Benutzer erhält regelmässig einen detaillierten Bericht, der ihm darüber Auskunft gibt, dass sein Gerät optimal und konstant funktioniert. Tritt ein Problem auf, so wird der Benutzer sofort durch einen Vertreter von QUALIM kontaktiert und bei der Behebung des Problems beraten. Das gesamte Leistungspaket zur Qualitätskontrolle ist für die Mitglieder der SVGO/ASCO gratis, da alle Kosten von unserer Gesellschaft getragen werden. Unseren Mitgliedern bleibt somit einzig, sich persönlich auf der Webpage von SWISS-QUALIM: www.qualim.ch genauer zu informieren und anzumelden. Für allfällige Fragen steht Ihnen gerne der Delegiert unseres Vorstandes für Qualitätskontrolle, PD Dr. med. Daniel Uebelhart (duebelhart@cliniquevalmont.ch), zur Verfügung. Im Interesse der angestrebten Qualitätsverbesserung bei der Osteodensitometrie hoffen wir, dass sich möglichst viele unserer interessierten Mitglieder für diese Dienstleistung auf www.qualim.ch registrieren.

Martin Birkhäuser
Präsident SVGO/ASCO

chenmineralisation in der Kindheit und Adoleszenz kann zu einer erniedrigten maximalen Knochenmasse im frühen Erwachsenenalter führen. Andererseits können Antiepileptika den altersbedingten Knochenmassenverlust unterstützen (13). In einer italienischen Studie an 96 Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (mit oder ohne Ze-rebralparese und/oder mentaler Retardierung) wurde bei 58% (n=56) der Patienten densito-metrisch eine verminderte Knochendichte beobachtet, wobei in 75% eine Osteopenie und in 25% eine Osteoporose vorlag (13). In verschiedenen Studien wurde bei Erwachsenen eine erniedrigte Knochendichte an verschiedenen Körperregionen inkl. Schenkelhals und Lendenwirbelsäule gemessen (14). 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 Phenytoin-Behandlung das Risiko, dass die Knochendichte jährlich um 1.8% abnimmt (15).

In ihrer Metaanalyse beurteilen Vestergaard et al. die Auswirkungen der 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) (6). Nach der Korrektur für verschiedene Kovariablen, inkl. Einnahme von Antiepileptika, sank das relative Risiko eine Hüftfraktur zu erleiden auf 1.57 (95%CI: 1.30–1.90) ab (11). Dies könnte darauf hinweisen, dass Antiepileptika zwar zur Abnahme der Knochendichte beitragen, aber ein höheres

Frakturrisiko nicht im vollen Umfang erklären. Daher dürften auch andere Faktoren wie Stürze bzw. epileptische Anfälle zum erhöhten Frakturrisiko beitragen. 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 (16).

Die Frage stellt sich, welche Antiepileptika einen Knochenmassenverlust begünstigen. Bereits in älteren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass enzym-induzierende Antiepileptika mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind (17) und dass Phenytoin der Wirkstoff mit dem größten Potential zur Beeinflussung des Knochen- und Mineralstoffwechsels zu sein scheint (18). Die Daten zu Carbamazepin, ebenfalls einem Enzyminduktor und Valproat, einem Enzyminhibitor, sind etwas widersprüchlich, in einigen Studien wurde festgestellt, dass beide Wirkstoffe mit dem Vorliegen einer Osteopenie assoziiert sind (19-20). Valproat und/oder Lamotrigin waren besonders bei kombinierter Anwendung mit reduzierter Knochenbildung, niedriger BMD und Minderwuchs bei Kindern vergesellschaftet (21).

Inwieweit neuere Antiepileptika den Knochenstoffwechsel beeinträchtigen ist noch ungeklärt. Wirkstoffe, welche die Carboanhydrase inhibieren (Topiramat, Zonisamid, Acetazolamid) können den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflussen, indem sie eine metabolische Azidose bewirken (22). Kürzlich publizierte tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Levetiracetam die Widerstandskraft des Knochens reduziert, ohne die Knochenmasse zu verändern (23).

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 (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxacarbazepin) die

Tabelle 1: Einfluss von Antiepileptika auf den Knochenmetabolismus (modifiziert nach (40))

Medikament	BMD	25(OH)VD	Ca / P	PTH	Knochenumbaumarker
Klassische Antiepileptika					
Benzodiazepine	↓	↓	↔	↔	↑bALP, ↑OC, ↑ICTP, ↑NTX
Carbamazepin (Tegretol®, Neurotop®)	↓	↓	↔	↑	↑bALP, ↑OC, ↑ICTP, ↑NTX
Phenytoin (Phenydan®)	↓	↓	↓	↑	↑bALP, ↑NTX
Phenobarbital (Luminal®, Phenobarbital®)	↓	↓	↔		↑bALP, ↑ICTP
Valproinsäure (Depakine®, Ofril®)	↓	↔	↔	↔	↑ALP, ↑OC
Neuere Antiepileptika					
Gabapentin (Gabantin®, Neurontin®)	↓				
Lamotrigin (Lamictal®, Lamotrigin®)	↔	↔	↔	?	
Levetiracetam (Keppra®)	↔	↔	↔		?
Oxacarbazepin (Trileptal®)	↓	↓	↔	↑	↑bALP

Knochenformationsmarker:

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

Knochenresorptionsmarker:

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

für den Vitamin D-Stoffwechsel zuständigen Enzyme hochregulieren, was eine Umwandlung von 25(OH)VitaminD in inaktive Metaboliten zur Folge hat (Abb. 1). Die daraus resultierende Senkung von 1,25-(OH)²VitaminD führt zu einer verminderten Kalziumresorption mit konsekutivem sekundären Hyperparathyroidismus, gesteigerter Knochenresorption und akzeleriertem Knochenmassenverlust (Tab. 1) (24). In der schwersten Form des Vitamin-D Mangels, der Osteomalazie, liegt eine ausgeprägte Mineralisationsstörung des Knochens vor (25).

Mehrere Studien haben aufgezeigt, dass enzym-induzierende Antiepileptika mit reduzierten 25(OH)D-Spiegeln assoziiert sind (18,26-30). 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 Phenytoin (PHT), Carbamazepin (CBZ), Lamotrigine (LTG) oder Valproat (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 Knochenbauparametern korreliert war. Allerdings zeigten sich entgegen den Erwartungen weder bei den mit CBZ noch bei den mit LTG behandelten Patientinnen derartige Veränderungen. Diese Studie legt den Schluss nahe, dass sich die einzelnen enzym-induzierenden Antiepileptika unterschiedlich auf den Knochenstoffwechsel auswirken können (31).

Antiepileptika können auch ohne Vitamin D-Defizienz auf den Knochen ungünstig wirken. Valproat, welches keine CYP-450-Leberenzyme induziert, beeinträchtigt nachweislich die skeletale Integrität (21,32-33). Als mögliche Mechanismen werden eine verminderte intestinale Kalziumabsorption (PHT), eine Parathormonresistenz (CBZ), eine Calcitonin-Defizienz (PHT, Primidon), eine Störung des Vitamin K-Stoffwechsels (PHT) und eine direkte Medikamentenwirkung auf Knochenzellfunktionen (PHT, CBZ, VPA) vermutet (2). Andere, indirekte Arzneimittelwirkungen, wie hormonelle Veränderungen (z.B. verminderte Testosteronspiegel infolge erhöhter SHBG-Spiegel durch Phenobarbital, PHT, CBZ), Zunahme des Homocysteins oder eine Abnahme der IGF-I-Konzentrationen können ebenfalls den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflussen (31).

Zu neueren Antiepileptika liegen bisher kaum Daten vor. Gabapentin (GBP) wird nicht metabolisiert, und Leberenzyme werden von GBP weder induziert noch inhibiert. Mehrere Studien an erwachsenen epileptischen Patienten, die mit verschiedenen AEDs, darunter GBP, behandelt wurden, deuten darauf hin, dass eine Langzeittherapie mit GBP zu Knochenmassenverlust an der Hüfte und Lendenwirbelsäule führen kann (7,34). Erst kürzlich haben Ensrud et al. in einer prospektiven Studie bestätigt, dass GBP bei älteren Männern einen Knochenmassenverlust am Schenkelhals auslösen kann (35).

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

dichte bei Kindern (21,36) und prämenopausalen Frauen (37) 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 (23).

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 (28,38-39).

Topiramamat (TOP) schließlich scheint nicht mit Änderungen des Knochenmetabolismus assoziiert zu sein, aber es liegen nur wenige klinische Untersuchungen vor. Bei mit TOP behandelten Patienten kann sich eine leichte bis mittelschwere Stoffwechselazidose ausbilden, was zu Auftreten von Nierensteinen, Osteomalazie und/oder Osteoporose führen kann (40).

Praktisches Vorgehen

Generell geht es im klinischen Alltag darum, Personen mit erhöhtem Frakturrisiko oder Osteoporose zu identifizieren und präventive Massnahmen einzuleiten und entsprechend ihrem individuellen Frakturrisiko einer therapeutischen Intervention zuzuführen. 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 (41-42). Eine Weiterabklärung mittels Densitometrie wird also erst bei erhöhter Frakturgefährdung empfohlen. Die Knochendichtemessung ist als kontinuierlicher Risikofaktor anzusehen ohne dass sich daraus allein eine Interventionsgrenze und damit eine Therapieentscheidung ergibt. Das Frakturrisiko ist also nicht allein von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von Risikofaktoren, hauptsächlich Alter und Körpergewicht, aber und auch von Lifestyle-Faktoren und extras-

sären 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-assoziiert 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 (43). Dies gilt insbesondere für Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren.

Alle Patienten mit Epilepsie bzw. antiepileptischer Langzeitbehandlung (insbesondere Patienten unter enzyminduzierenden Antiepileptika und Valproat) sollten auf ihr höheres Frakturrisiko hingewiesen werden und präventive Massnahmen empfohlen werden. Allgemeine Empfehlungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Bezüglich einer postmenopausalen Östrogensubstitution ist zu berücksichtigen, dass unter Umständen epileptische Anfälle unter einer Hormonersatztherapie aggraviert werden können (44).

Spezieller Berücksichtigung bedarf der Einfluss von Antiepileptika auf den Vitamin D-Stoffwechsel. Während bei Patienten mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika 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, Phenytoin oder Carbamazepin eine höhere tägliche Vitamin D-Dosis (2000-4000 IU) zur prophylaktischen Gabe einzusetzen (45-46). Höhere Vitamin D-Dosen sind bei Osteomalazie erforderlich. Generell ist bei Patienten unter einer Langzeittherapie mit enzym-induzierenden Antiepileptika die Bestimmung der 25(OH)Vitamin D Spiegel im Serum (vor Behandlung, anschliessend 6-12-monatlich) zu empfehlen.

Eine medikamentöse Therapie ist indiziert bei erhöhtem Frakturrisiko. Dies betrifft Patienten mit bereits erlittenen Fraktur, insbesondere einer Wirbelfraktur oder Hüftfraktur,

Tab 2. Massnahmen zur Osteoporoseprophylaxe

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

oder Patienten mit erhöhtem absolutem 10-Jahresfrakturrisiko (47). Die Evaluation des individuellen Frakturrisikos kann mit dem „WHO Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX[®], www.SVGO.ch) erfolgen (48-50). In der Therapie einer Osteoporose werden primär anti-resorptiv-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 eine Vitamin D-Mangel bzw. eine Osteomalazie ausgeschlossen werden.

Christian Meier, Basel

Literatur:

1. Sander JW 2003 The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 16(2):165-170.
2. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD 2007 Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 18(2):129-142.
3. Valmadril C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR 2001 Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 58(9):1369-1374.
4. Mattson RH, Gidal BE 2004 Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 5 Suppl 2:S36-40.
5. Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP 2006 Pathological fractures in epilepsy. *Epilepsy Behav* 9(4):601-605.
6. Vestergaard P 2005 Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 112(5):277-286.
7. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA 2008 Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 43(1):149-155.
8. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM 1995 Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332(12):767-773.
9. Souverein PC, Webb DJ, Petri H, Weil J, Van Staa TP, Egberts T 2005 Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia* 46(2):304-310.
10. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts AC 2006 Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology* 66(9):1318-1324.
11. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L 2004 Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 45(11):1330-1337.
12. Nakken KO, Tauboll E 2010 Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 9(4):561-571.
13. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G, Mainolfi C, Operto FF, Signorello G, Pascotto A, Salvatore M 2009 Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy. *Epilepsia* 50(9):2140-2146.

14. Pack AM, Morrell MJ 2004 Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 5 Suppl 2:S24-29.
15. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL 2004 Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 62(11):2051-2057.
16. Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T 2002 Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia* 43(7):768-772.
17. Valimaki MJ, Tiitonen M, Laitinen K, Tahtela R, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, Makela P, Tunninen R 1994 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* 9(5):631-637.
18. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Done S, Randall A, Seale C, Shane E 2005 Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 57(2):252-257.
19. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, Maeda H, Satoh K 2001 Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 57(3):445-449.
20. Ecevit C, Aydogan A, Kavakli T, Altinoz S 2004 Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 31(4):279-282.
21. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA 2001 Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 42(9):1141-1147.
22. Nakken KO, Rytter EM, Brockmeier F 2010 [Benzodiazepines in the treatment of epilepsy]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 130(8):842-844.
23. Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Tauboll E, Reppe S, Lekva T, Solberg LB, Melhus G, Reinholt FP, Gjerstad L, Jemtland R 2007 Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. *Epilepsia* 48(10):1850-1860.
24. Fitzpatrick LA 2004 Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 5 Suppl 2:S3-15.
25. Kraenzlin M 2003 Osteomalazie. *Schweiz Med Forum* 32:754-763.
26. Hoikka V, Alvaha EM, Karjalainen P, Keranen T, Savolainen KE, Riekinen P, Korhonen R 1984 Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand* 70(2):77-80.
27. Lamberg-Allardt C, Wilska M, Saraste KL, Gronlund T 1990 Vitamin D status of ambulatory and nonambulatory mentally retarded children with and without carbamazepine treatment. *Ann Nutr Metab* 34(4):216-220.
28. Mintzer S, Boppa P, Toguri J, DeSantis A 2006 Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 47(3):510-515.
29. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F 2002 Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 43(12):1488-1492.
30. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, McMahon DJ, Shane E 2008 Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 70(18):1586-1593.
31. Mintzer S 2010 Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 23(2):164-169.
32. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G 2002 Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 58(9):1348-1353.

33. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, Bodensteiner JB 1995 Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 127(2):256-262.
34. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, Spain W 2002 Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 59(5):781-786.
35. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, Ensrud ER, Barrett-Connor E, Orwoll ES 2008 Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 71(10):723-730.
36. Sheth RD, Hermann BP 2007 Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol* 37(4):250-254.
37. Pack A 2008 Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 17(2):181-186.
38. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmaki H 2006 Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 35(3):177-181.
39. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, Hirfanoglu TL, Camurdan O, Gulbahar O, Gucuyener K, Cinaz P 2008 Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *Pediatr Neurol* 39(4):266-271.
40. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F 2010 Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 112(1):1-10.
41. SVGO 2010 SVGO-Empfehlungen Osteoporose. Diagnostik, Prävention, Behandlung.
42. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A 2008 Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 19(10):1395-1408.
43. 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.
44. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, Koppel BS, Christos PJ, Fowler K, Labar DR, Hauser WA 2006 Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 47(9):1447-1451.
45. Drezner MK 2004 Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav* 5 Suppl 2:S41-47.
46. Bartl R 2007 [Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 132(27):1475-1479.
47. Kraenzlin ME, Meier C 2011 Schlaglichter 2010: Neue Wege in der Diagnostik und Therapie der Osteoporose. *Schweiz Med Forum* in print.
48. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E 2008 FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19(4):385-397.
49. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E 2009 FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 44(5):734-743.
50. Rizzoli R, Birkhäuser M, Burckhardt P, Lippuner K, Kraenzlin ME 2008 Osteoporose in der Schweiz im Jahr 2008: Eine Aufforderung zur Tat. *Schweiz Med Forum* 8(Suppl. 45).

EVENTS

ECCEO11-IOF

23.-26. März 2011, Valencia (www.ecceo11-iof.org)

Osteologie 2011

24.-26. März 2011, Fürth (www.kmb-lentzsch.de/osteo2011)

SVGO/SBMS, Jahrestagung 2011

5th Update on Metabolic Bone Diseases

7. April 2011, Bern (www.svggo.ch)

IMPRESSUM

Herausgeber: SVGO - ASCO

Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose
Association Suisse contre l'Ostéoporose
www.svggo.ch

Redaktion

PD Dr. Christian Meier, Basel
christian.meier@unibas.ch

Übersetzung

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Druck

WBZ (Wohn- und Bürozentrum für Körperbehinderte)
4153 Reinach/BL

© Nachdruck nur mit Nennung der Quelle

ECTS 2011

7.-11. Mai 2011, Athen (www.ectsoc.org)

EULAR 2011

25.-28. Mai 2011, London (www.eular.org)

ENDO 2011

4.-7. Juni 2011, Boston (www.endo-society.org)

Vorstand SVGO

Prof. Dr.med. Martin Birkhäuser, Bern (Präsident)
PD Dr. med. Patrick Ammann, Genf
Prof. Dr.med. Serge Ferrari, Genf
Prof. Dr.med. Hansjörg Häuselmann, Zürich
Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin, Basel
PD Dr. med. Marc-Antoine Krieg, Lausanne
Prof. Dr.med. Kurt Lippuner, Bern
PD Dr.med. Christian Meier, Basel
Prof. Dr.med. Robert Theiler, Zürich
Prof. Dr.med. René Rizzoli, Genf
PD Dr. med. Daniel Uebelhart, Zürich
Dr. med. Claus Wimpfheimer, Luzern