

EPILEPSI OG BENHEELSE-

EN STUDIE AV EFFEKTEN AV KARBAMAZEPIN PÅ
BENTETTHET OG BENMETABOLISME I EN GRUPPE NORSKE
POSTMENOPAUSALE KVINNER.

KLINISK STUDIE

STUD. MED.: JENNY CHUY LE

KULL V02

VEILEDER: PROF. DR. MED. ERIK TAUBØLL

NEVROLOGISK AVDELING, NEVROKLINIKKEN, RIKSHOSPITALET, OSLO

SENSOR: PROF. DR. MED. ESPEN DIETRICH

INNHOILDSFORTEGNEISE

ABSTRACT	S.3
1. INNLEDNING	
S.4	
1.1. EPILEPSI OG BENHELSE	S.4
1.2. OSTEOPOROSE	S.5
1.3. ANTIPILEPTIKA OG BENHELSE- MEDIKAMENTELL BEHANDLING	
S.6	
1.4. KARBAMAZEPIN	S.7
1.5. BIOMARKØRER FOR ØKT TURNOVER	
S.8	
2. FORMÅL OG METODE	S.9
2.1. MIN OPPGAVE	
S.10	
2.2. STUDIE DESIGN OG STATISTISKE ANALYSE METODER	
S.10	
3. RESULTAT	S.10
4. DISKUSJON	S.20
5. KONKLUSJON	
S.21	
6. ORDLISTE	S.24
7. REFERANSER	
S.24	

ABSTRACT

Background: Bone loss and increased bone turnover are reported in patients taking antiepileptic drugs (AEDs), especially enzyme-inducing AEDs including carbamazepine (CBZ). We sought to determine whether postmenopausal women on long-term treatment with CBZ-monotherapy are at a higher risk of osteoporosis than individually matched controls.

Subjects and methods: Thirteen postmenopausal women with epilepsy on CBZ monotherapy for at least four years and 13 age-matched control subjects consisting of the patients' close female friends were studied. Blood samples were drawn and serum was analyzed for indices of changes in bone metabolism including calcium, phosphate, vitamin D (25OHD), parathyroid hormone (PTH) and FT4. In addition, bone formation markers including alkaline phosphatase (ALP), bone-specific alkaline phosphatase (BAP) and osteocalcin, and CrossLaps (CTX-1) as a marker for bone resorption were analyzed. Bone mineral density was measured in lumbar spine, femoral neck, proximal and distal forearm and total body bone mineral density by dual-energy x-ray absorptiometry. Bone mineral content and density was determined as T- and Z-scores in each region.

Results: The main finding in the study is increased frequency of osteoporosis in the CBZ group compared with the control group. Among patients on CBZ, 10 had T-scores below -2.5 SD in one or more region (77%), demonstrating osteoporosis and 2 had T-scores between -1 and -2.5 SD (15%) demonstrating osteopenia. In the control group, the figures were 6 (46%) and 3 (23%), respectively. Reduced BMD in the patients was most obvious for proximal forearm and femoral neck compared with the controls ($p < 0.046$). The difference in Z-score for femoral neck was also significant ($p < 0.038$). Significantly increased ALP and BAP levels ($p < 0.005$ and $p < 0.009$) were seen in the patients. There was also an increase in Osteocalcin and Crosslaps, but the differences were not statistically significant. On the other hand, there was a significant reduction in vitamin D, $p = 0.038$.

Conclusion: Long-term CBZ monotherapy increases bone turnover by increasing the activity of both bone formation and degradation markers, leading to decreased BMD and osteoporosis. The negative effect on bone is strengthened by a decrease in vitamin D after CBZ treatment.

INNLEDNING

Siden 1960-tallet er det kjent at kronisk bruk av antiepileptika (AED) øker risikoen for sekundær beinskjørhet. Sett i sammenheng med en aldrende nordisk populasjon som allerede har økt risiko for beinskjørhet, er det blitt viktigere å undersøke og kartlegge hvordan bruken av AED påvirker beinmetabolismen blant personer med epilepsi i Norge.

Denne oppgaven er en del av et større prosjekt utført i samarbeid mellom nevrologisk- og endokrinologisk avdeling ved Rikshospitalet. Prosjektet har tre hovedmål: 1) er det økt forekomst av benforstyrrelser hos norske postmenopausale kvinner med epilepsi som bruker AED sammenlignet med kvinner uten epilepsi. 2) Hvordan er sammenhengen mellom benforandringer og AED og 3) Hvilke mulige mekanismer har AED på benhelse. Spesielt ønsker prosjektet å kaste lys over relasjon mellom økt ben turnover og redusert ben mineral tetthet og å finne ut om disse endringene virkelig er årsak til klinisk signifikant bentap. Blant de antiepileptika som undersøkes i hovedprosjektet er både enzym- og ikke enzym induserende AED. Blant enzyminduserende AED som undersøkes er karbamazepin og fenytoin. Av ikke – enzym induserende AED er valproat og lamotrigin. Min del av oppgaven fokuseres spesifikt på medikamentet karbamazepin.

EPILEPSI OG BENHELSE

Epidemiologiske studier viser at ca. 1 % av Norges befolkning har epilepsi, og incidens er på ca. 2300 nye tilfeller pr. år. Epilepsi er den hyppigste forekommende nevrologiske lidelsen fordi alle sykdommer/skader i sentralnervesystemet kan gi epilepsi. Epileptiske anfall er assosiert med en høyere risiko for traume, særlig benbrudd. Økt benbrudd er rapportert hos pasienter med epilepsi som kommer av anfallsrelatert fall og traume. Etter hvert som populasjonen blir eldre ser man en økende tendens til benbrudd. Den høyere forekomst av benbrudd hos eldre er assosiert med generelt redusert beintetthet med økende alder. Men for en eldre person bosatt i Norden er risikoen langt høyere sammenlignet med en eldre person bosatt i Mellom-Europa. Dette skyldes den høyere forekomsten av beinskjørhet blant den nordiske befolkningen. Hvert år brykker 9000 nordmenn lårhalsen og 15 000 håndleddet. Osteoporotiske brudd utgjør omtrent 40 % og 13 % av totale antall

brudd hos kvinner og menn eldre enn 50 år, respektivt (1). Forekomst av brudd i Oslo er høyest i verden.

Øket forekomst av benbrudd er rapportert hos pasienter med epilepsi. I en populasjonsbasert retrospektiv studie fra en primærlegedatabase gjennom 3 års observasjon fant man at bruddinsidensen var nesten dobbelt så høy blant pasienter med epilepsi sammenlignet med den generelle populasjonen. De klinisk mest relevante bruddene var hofte- og lårbrudd, der relativ risiko, RR= 3 hos 50 år og eldre (2). Annergens et al (3) fant at risiko for hoftebrudd er 2,3 ganger høyere enn i den generelle populasjonen. Går en nærmere inn på dataene finner en at mange av de bruddene som er rapportert ikke er på grunn av anfallsrelaterte traumer, men på grunn av andre forhold som medikamentelle effekter. Indirekte fører AED bruk hos eldre ofte til sedasjon og klossethet som øker risikoen for fall.

OSTEOPOROSE

Osteoporose er definert som en systemisk skjelettsykdom karakterisert ved lav beinmasse og mikroarkitektur degenerasjon av benvev med en konsekvent øket beinskjørhet og tilbøyelighet til brudd. Osteoporose er symptomfri inntil svinnet av beinmasse er så omfattende at det oppstår frakturer ved minimalt traume. Svinnet er mest uttalt inn mot marghulen, men ellers beholder knokkelen sin form og størrelse. Osteoporose rammer både menn og kvinner, men kvinner er mer tilbøyelig for å utvikle sykdommen. Kvinner er utsatt for postmenopaus osteoporose som ses i sammenheng med økt beintap som følge av redusert østrogensekresjon etter klimakterium.

Uten hormon erstatningsterapi, kan en kvinne miste ca. 15 % av hennes beinmasse innen 10 år etter menopause(4). Østrogen kan ha positiv effekt på ben via kalsium-regulerende hormoner, som calcitonin og PTH. Forskning har vist at østrogen har effekt på ben ved at den lokalt påvirker produksjon av beinvekstfaktorer, cytokiner og prostaglandin E₂. Det er vist at med 5 år oral-østrogenterapi kan en oppnå en livstid reduksjon i lårhalsbrudd med opptil 50 %. Østrogen forsterker kvaliteten og kvantiteten av ben for postmenopausale kvinner.

Osteoporose diagnosen stilles når en person har et karakteristisk osteoporotisk brudd eller når T-score ved bein-densitometri er tilstrekkelig lav. Verdens helse organisasjons (WHO) kriterier for T-score tolkning er følgende: T-score >-1 er normal. T-score mellom -1 og -2.5 er klassifisert osteopeni. T-score <-2.5 er osteoporose. Som følge av denne definisjonen vil en person med en T-score mindre enn -2.5 være osteoporotisk selv uten brudd. I denne oppgaven har vi brukt dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) skanningsteknikk for å måle Bone mass density (BMD). BMD (=BMC/areal, gram per kvadrat centimeter) er funnet å være bra korrelert med ben styrke og brukes for å vurdere brudd risiko (5). Med DEXA teknikk skal det minst måles hofte og ryggrad, og det skal være osteoporose i et eller flere avsnitt for å stille diagnosen. En T-score er et

standard avvik (SD) av BMD fra det av gjennomsnitt ung voksen. T-score lik -1 betyr bentetthet tilsvarende 1 SD under normalen. Noen rapporter inkluderer også Z-score, en måling av pasienters BMD relativ til alder- matchet individer, men Z-score er vist ikke egnet for å stille diagnosen.

Det er en rekke kjente faktorer som bidrar direkte til osteoporose. Rent mekanisk, av årsaker som man ikke helt forstår, kan redusert mekanisk stress på ben føre til beintap. Immobilisering eller manglende bruk av en ekstremitet (bruk av gips) resulterer ofte i lokalisert osteoporose i den affiserte delen. Andre viktige faktorer er de endokrinologiske faktorene som påvirker beinmetabolismen og beinremodellering, og viktigste hormonene er PTH, vitamin D og calcitonin, som vi skal undersøke nærmere denne oppgaven.

PTH har en rekke funksjoner avhengig av hvilke målorganer den fungerer på. Netto effekt av PTHs aktivitet i blodet er å øke plasma konsentrasjonen av kalsium samtidig som den reduserer konsentrasjonen av fosfat. Denne funksjonen er reflektert i aktiviteten PTH har i nyrene. Hormonet stimulerer til kalsium reabsorpsjon i tykk oppstigende sløyfe og distale tubuli mens den hemmer fosfat reabsorpsjon i proksimale tubuli. En annen viktig funksjon PTH har i nyrene er å øke konverteringen av inaktiv vitamin D til den aktive formen (35,37).

I ben, aktiverer PTH osteoklastene til økt beinresorpsjon samtidig som PTH øker modningshastigheten av umodne osteoklaster. PTHs aktivitet på osteoblastene resulterer i hemning av kollagensyntese og dermed redusert beinmatriksdannelse og redusert kalsiumopptak fra plasma.

Den aktiverte formen av vitamin D har størst betydning i fordøyelseskanalen. Aktivert vitamin D stimulerer til økt opptak av både kalsium og fosfat i tynntarmen. Denne effekten er mediert via økt produksjon av kalsium transportproteiner som resultat av induksjon av gentranskripsjon.

Calcitonin sekresjon er regulert av serum kalsium konsentrasjon. Calcitonin inhiberer osteoklast- mediert ben resorpsjon, men dens rolle er av mindre betydning. Dette er blitt mer klart ettersom hypo- og hyper-calcitonin tilstander ikke gir åpenbare kliniske problemer for pasientene, og kalsium-nivået i serum er lite endret (35). For tiden brukes calcitonin i terapisk øyemed for å redusere resorpsjon hos pasienter med osteoporose.

ANTIEPILEPTIKA OG BENHELSE

MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Det er mange mekanismer som kan føre til økt benbrudd i forbindelse med AED. Tradisjonelt har oppmerksomheten vært rettet mot AED som inducerer lever- cytokrom P450 hydroksylase enzymssystemet, som fører til økt metabolisme av

vitamin D, redusert ben mineraltetthet (BMD), redusert ben styrke og øket risiko for ben brudd (6,7). Men reduksjon av BMD uavhengig av vitamin D- mangel er også rapportert i flere tverrsnittstudier (8,9). Dette sees også for ikke- enzyminduserende AEDs. Det tyder på at vitamin D mangel ikke i seg selv er hele forklaringen for økningen i bruddrisikoen (7,8,9). Odds ratio for brudd i disse studiene er imidlertid høyere for enzyminduserende enn ikke- induserende (6,7,10).

Enzyminduksjonen innebærer økt nedbrytning av aktiv D-vitamin til inaktive D-vitamin metabolitter som fører til reduksjon i vitamin D-medierte beinmineralisering og redusert intestinal kalsiumopptak. Hypokalsemi som følge av vitamin D mangel hos disse pasientene fører til stimulasjon av PTH frigjøring. Denne kompensatoriske sekundære økningen i PTH vil i sin tur øke kalsium mobilisering fra skjelett og dermed føre til nedsatt bentetthet (11,12).

Denne hypotesen får sin støtte i flere kliniske studier der reduksjon i BMD er visst å være assosiert med bruk av enzym induserende antiepileptika, de mest omtalte er fenytoin, fenobarbital, og karbamazepin(11,13,14,15). Lignende resultater fant man i en annen kohortstudie der 48 voksne som enten var på monoterapi-behandling med Fenobarbital eller Fenytoin eller begge, hadde signifikant hypokalsemi (16), 33% av pasienter på AEDs hadde signifikante redusert 25(OH)D nivåer, sammenlignet med kontroller. Hahn et al (17) rapporterte hypokalsemi i 19% og vitamin D mangel i 33% av polikliniske pasienter på kombinasjonsterapi av Fenytoin og Fenobarbital. Studier av pasientene som tar disse preparatene avslører redusert bentetthet, nedsatt serum 25-hydroksyvitamin D (25-OHD), s-kalsium, s-fosfat og økning av bein turnover (Osteocalcin). Både lever og Bein alkalisk fosfatase(BAP), og (PTH) er prøver som også er vanligst blir forhøyet.

Langvarige effekter på ben av de nye AED er undersøkt i mindre grad, men det er vist i noen studier at også disse er potensielt skadelig for ben. Vestergaard et al. fant at med leverenzym- induserende AEDs er bruddrisiko øket (OR, 1,38; 95 % CI, 1,31-1,45) sammenlignet med ikke-enzym induserende AEDs (1,19; 95 % CI, 1,11-1,27) der de gamle AEDs (CBZ, OXC, CZP, PB og VPA) er assosiert med økt bruddrisiko, mens de nye (ESM, LTG, PRM og VGB) ikke viser statistisk signifikant forøket risiko. Mange senere studier viste også dette, de fant at økt benbrudd forekommer selv ved normal kalsium inntak og tilstedeværelse av PTH og s-vitamin D lik kontrollene. Særlig i en studie av Verrotti et al. (18) fant man 10 ganger øket ben turnover av osteoklastaktivitet hos en kohort på 60 CBZ- brukere.

Økt ben turnover er en av hovedmekanismene mange har undersøkt på den senere tid. Ulike og noen ganger motstridende resultater fra disse studiene tyder på at det er forskjellige og komplekse mekanismer og disse er ufullstendig forstått.

En mekanisme som er foreslått er direkte effekt av AED på ben celler. Det er nylig sett at fenytoin og karbamazepin kan påvirke osteoblastaktiviteten direkte ved å redusere celleproliferasjonshastighet og forhindre kalsium absorpsjon (Feldkamp et. al 2000). Videre kan muligens valproat øke benresorpsjon (Sato et al.2001) mens fenytoin og fenobarbital kan hemme bencellenes respons på parathyroideahormon (Perucca 1987). Utvikling av hyperparathyroidisme har vært foreslått som mulig virkningsmekanisme for antiepileptikas effekt på benmetabolisme(24). Calcitonin mangel som mulig bidraende faktor fra enkelte antiepileptika har vært antydnet

(Kruse et. al 1987). Andre studier fant også lav s- østradiol og mener at AEDs kan akselerere katabolisme av kvinnelig kjønnssteroider, som er vital for ben styrke (7).

KARBAMAZEPIN, CBZ

I denne studien har jeg valgt å fokusere på effekten av CBZ. Jeg vil derfor diskutere dette preparatet noe mer inngående.

Karbamazepin er førstevalgsmiddel ved generalisert tonisk- klonisk og kompleks partiell anfall, men kan også være gunstig i alle andre anfallstyper unntatt generalisert absens anfall og myoklonisk anfall. Tross god anfallsforebyggende effekt kan bivirkninger forekomme i opptil en tredel av pasienter behandlet med karbamazepin der ca. 5 % krever seponering, vanligvis på grunn av hud reaksjoner, gastrointestinale plager eller hyponatremi. De fleste og mest vanlige bivirkninger er imidlertid doseavhengig (36). Konsentrasjoner over ca. 30 umol/l gir mulige bivirkninger som nystagmus, diplopi, søvnighet og ataksi, spesielt dersom pasienten bruker andre antiepileptika i tillegg. Bivirkninger er vanlig ved serum konsentrasjon er over 45 umol/l, selv på monoterapi. Optimal terapeutisk vidde for monoterapi er mellom 15 og 45 umol/l serum konsentrasjon. Alvorlige bivirkninger som leversvikt og benmarg depresjon er ekstremt sjeldne.

CBZ distribueres i flere organer, med høyest konsentrasjon funnet i lever og nyrer. 70-80% er proteinbundet men det viser en vid variasjon i populasjon gjennomsnittet i volum distribusjon (0.8 til 1.9 L/kg) Den vidde variasjonen skyldes i teorien variasjoner i absorpsjon (det finnes ikke i peroral form) og proteinbinding. Absorpsjonen etter oral administrasjon er langsom, med maks konsentrasjoner fra 2 til 24 timer (gjennomsnittlig 6 timer). Absorpsjonen er ufullstendig med biotilgjengelighet målt til ca 80%.

CBZ viser autoinduksjon, det har en spesiell evne ved at den selv kan indusere sin egen metabolisme og indusere metabolisme av andre medikamenter. Mange kliniske viktige farmakokinetiske interaksjoner kan forekomme ved sammedisinering f.eks kan CBZ øke effekt av valproat, erytromycin m.fl. og redusere effekt av fenytoin og fenobarbital. CBZ blir eliminert nesten fullstendig ved metabolisme, mindre enn 2% skilles ut uendret i urin (36).

Som fenytoin og fenobarbital, induserer CBZ cytochrome P450 enzymesystemet, men det er motstridende resultater når en evaluerer CBZs effekt på beinmetabolismen og BMD. Noen studier rapporterer forstyrrelser i bein og mineral metabolismen og bein-turnover, mens andre finner ingen abnormaliteter. Tjellesen et. al (19,20,21) fulgte 30 polikliniske pasienter som brukte CBZ som monoterapi, og fant da normal konsentrasjon av 25(OH)D, redusert serum kalsium nivå, og økte alkalisk fosfatase (ALP)-verdier. I en annen studie med 21 polikliniske pasienter, ble det funnet

hypokalsemi i tre pasienter, hypofosfatasemi i en av pasientene, og forhøyde ALP-verdier i fire tilfeller (22). I motsetning til Tjellesen et. al, var serum 25(OH)D-nivåer signifikant lavere enn kontrollgruppen. I to nylige studier av tenåringer brukte de biomarkører for å følge beinformasjon og beinresorpsjon, og fant da økte biomarkørverdier både et- og to år etter behandling (18,23). Men 25(OH)D konsentrasjonen var ikke redusert. Til sammenligning, viser en studie av 21 friske, voksne menn uten epilepsi behandlet med CBZ over 10 uker, ingen signifikant økning av de samme biomarkørene (22).

I studier som måler beinmasse er det også blandede resultater. I en studie hvor de brukte *single-photon absorptionmetry*, ble det rapportert normal beinmasse (21). Dette resultatet bekrefter en annen studie hvor de så på voksne behandlet med CBZ monoterapi, da var BMD forandringene (målt med DXA) ikke signifikant (24). Imidlertid fant man redusert kortikal beinmasse målt med ultrasonografi av falangene i pasienter behandlet med CBZ monoterapi (25,26). De forskjellige resultatene indikerer at effekten av CBZ monoterapi på bein- og mineralmetabolismen og BMD ennå ikke er fastslått.

BIOMARKØRER FOR ØKT TURNOVER

Over de siste årene har utvikling av teknologiske utstyr gitt muligheter til pålitelig og ikke-invasive metoder i bestemmelse av ben metabolisme.

Osteocalcin er et ikke-kollagen protein som finnes i bein og dentin (tannben). Etter syntesen av osteocalcin blir ikke all osteocalcin vevd inn i beinmatriksen, noe blir frigjort til sirkulasjonssystemet slik at det kan måles i blodet. Osteocalcin blir produsert av aktive osteoblaster i beinvev, og man tror at den spiller en rolle i beinmineraliseringen og i sirkulerende kalsium homeostase. Muligens fungerer osteocalcin som en negativ regulator av beinformasjon. Men den presise fysiologiske funksjonen til osteocalcin er ennå uklar. Mange studier som er gjort indikerer at konsentrasjonen av sirkulerende osteocalcin reflekterer beinformasjonsraten. Forhøyede nivåer av osteocalcin i plasma tyder på øket bein turnover. Klinisk er bruken av osteocalcin viktig i risikovurderingen for utvikling av osteoporose, og kan også brukes som en tidlig biomarkør for effektiviteten av et medikament på beinformasjonen.

Crosslap er en type nedbrytningsprodukt av kollagen. Kollagen er hoved proteintype i ben der under syntese av kollagenkjeder blir pyridinium crosslinks dannet. Ved degradering av ben frigis disse produktene i urin/ blod. Disse er derfor markører for benresorpsjon.

Fordi menopause og østrogenmangel hos kvinner er assosiert med økt risiko for beintap er målgruppen i vår studie postmenopausale kvinner med epilepsi i alder mellom 55 til maks 80 år. Av de som kom til poliklinikkene på Rikshospitalet eller Statens senter for Epilepsi i perioden februar 2003 til sommer 2004, oppfylte 27 pasienter våre inklusjons- og eksklusjonskriterier. 25 av pasientene ble inkludert i hovedstudien da 2 av dem manglet matchede kontroller.

Polyterapi er kjent å være assosiert med høyere forekomst for brudd (Bouillon et al. 1975, Gough et al. 1986). Vi inkluderer bare monoterapi pasienter med daglig bruk av (Karbamazepin, lamotrigin, Fenytoin, eller Valproat) i minst 4 år, og ikke bruk av annen medikasjon med enzyminduserende effekt. Kvinnene må dessuten ha vært i menopause i minst to år. Kjent endokrin sykdom eller bruk av endokrine preparater utenom evt. østrogensubstitusjon for menopausale plager ble ekskludert. Det samme ble pasienter som ikke var i stand til å fylle ut skjema selv.

Som kontrollgruppe benyttes venninne uten epilepsi og som er i samme alder som den enkelte pasient. Pasient og hennes matchede kontroll fylte ut spørreskjemaene på poliklinikken. Både pasientene og kontrollpersonene gjennomgår en blodprøve samt ben tetthetsmåling samme dag.

Spørreskjema er standardisert og dekker over livsstil som kosthold, røyking, alkohol, fysisk aktivitet, og egen benhelse, spesielt benbrudd. Og om bruk av hormontilskudd nå. Det er totalt 96 spørsmål, videre fordelt på områder som, arv, spesielt i relasjon til benhelse, andre sykdommer og medisiner, ammetid, menstruasjonsforhold/ alder for menopause. For epilepsi pasientene om hvor lenge deltakeren har hatt epilepsi, anfallstype og anfallsfri siste 12 mnd. Det er viktig å kartlegge anfallstype fordi noen anfallstyper er funnet å være mer assosiert med skade og brudd enn andre. (Neufeld et al. 26_4), dette særlig generalisert tonisk- klonisk og myoklonisk anfallstype.

Nøyaktig medikament- anamnese (type medikament, doser, varighet) og om de har eller har hatt noen brudd, om det er påvist osteoporose eller andre skjelettforandringer ved tidligere røntgenundersøkelser el. ben tetthets målinger eller smerter i rygg/skjelett.

Blodprøvene tatt av begge gruppene om morgenen mellom kl. 08.00 til kl. 9.00 fastende fra juni til november for analyse av ben og mineral metabolisme og markører for ben formasjon. Av hematologiske prøver ble det med tale på ben tatt: total Ca, ionisert Ca, fosfat, PTH, vitamin 25-OHD, ALP, BAP, calcitonin, markør for bendannelse, Osteocalcin (OCLN), og bennedbryting, Crosslaps (CTX-1). Av øvrige hematologiske prøver ble det tatt: Hgb, Hct, trb, leukocyt, CRP, Na, K, parathyroid hormon, blodsukker, total protein, albumin, kreatinin, ASAT, ALAT, P-GT, Prolaktin, FSH, LH, TSH, ft4.

Alle laboratoriske målinger er analysert og vurdert av endokrinologisk seksjon, RH, og vitamin 25-OHD ved endokrinologisk avdeling Aker universitetssykehus. Ben tetthets måling, BMD, tatt i fem hovedavsnitt: L2-L4, Collum femoris, Proximale underarm, ultradistale underarm, og helkropp.

MIN OPPGAVE

Fordi Karbamazepin er et mye brukt medikament i epilepsibehandling og er lite undersøkt i forhold til effekter på ben, fokuserer jeg i min oppgave på dette medikamentet. Min oppgave fokuseres på å sammenligne gruppen Karbamazepin mot sine matchede kontroller. Med oppgaven ønsker jeg å finne ut på hvilke måte Karbamazepin fører til økt benbrudd.

STUDIE DESIGN OG STATISTISKE ANALYSE METODER

Studiet har en design av type kasus- kontroll, med sammenligning av blodprøvesvar og bentetthetsmåling mellom gruppene.

Mean (middelverdi) og standard avvik er brukt som beskrivende statistikk for data der verdiene er normalfordelt (demografiske data). Ved ikke normalfordelte verdier og generelt for biokjemiske analyser er det brukt median og 95 % konfidens intervall regnet ut ved bruk Mann-Witney test.

BMD resultatene oppgis primært i T-score, i tillegg: Z-score, BMD, BMC. T-verdier i alle regioner regnes ut til mean T-verdier og verdiene fra de ulike regionene blir parvis sammenlignet mellom deltakergruppene.

Andre målinger: av spørreskjema bemerkes at total kalsium inntak er beregnet som summen av diett kalsium inntak (mg/dag) og daglig dose av kalsium tilskudd (mg/dag). Høyde og vekt er målt for å kalkulere en standard body mass indeks. Analysene er utført ved bruk av SPSS 13.0 for Windows og Microsoft Excel.

RESULTAT

KLINISKE FUNN OG LIVSSTIL

Alder, BMI og median prosentandel kroppsfett er omtrent den samme i begge gruppene hhv. 65 i median alder i CBZ- gruppen vs. 67 år i kontrollgruppen (tabell 1). Heller ingen signifikant forskjell vedrørende risiko faktorer som inadekvat kosthold, røyking, alkohol-forbruk eller fysisk inaktivitet (tabell 2). Ikke signifikant forskjell i kalktilskudd. Akkurat 4 (31%) i hver gruppe bruker hormon substitusjon behandling (tabell 1).

Pasientene tenderer å ha en høyere hyppighet av komorbiditet enn kontrollene. Det er 9 (69%) i CBZ- gruppen som har en annen kronisk lidelse enn epilepsi versus 6 (46%) i kontrollgruppen. Det er en overhyppighet av hjerte- kar sykdommer i pasientgruppen, 7 (54%) versus 3(23%). Men ingen sykdommer assosiert med

osteoporose eller langvarig steroid medisinerings. I tillegg ser vi noe tidligere menopause hos pasientgruppen enn kontrollgruppen. 3 CBZ pasienter hadde tidlig menopause (<45år) derimot ingen av kontrollpersonene.

Blant pasientene har 8 lokalisasjonsrelatert epilepsi(62%), 5 har generalisert epilepsi (38%) (tabell 3). Median alder ved første anfall er 44 år, mens median år siden første anfall ligger på 21, i intervall 8-55 år. Selv om noen har brukt andre AEDs gjennom årene, har kasusene i pasientgruppen brukt samme medikament, som i dette tilfelle Karbamazepin, i flere år. Median år på nåværende medikament er 16 (range 6-27 år).

SERUM BIOKJEMISKE PARAMETRE

Økning i alkalisk fosfatase (ALP) er i signifikant. For pasientgruppen er median 94, (44-154) versus 68 (22-89) for kontrollgruppen, $p<0.005$. For benspesifikk ALP(bALP) er median verdiene 32,6 i pasientgruppen mot 21,3 hos kontrollene noe som også gir en signifikant forskjell ($p<0.009$ CI;(3,18, 19,75),

Ben formasjons og resorpsjons markører, henholdsvis Osteocalcin og Crosslaps, var også høyere hos pasientene enn kontrollene. Osteocalcin, 0,97(0,52-2,60) for pasienter og versus 0,95(0,54-1,42) for kontrollene. Og Crosslaps median verdi hhv. 0,51 og 0,36 for pasienter og kontrollere. Forskjellene er dog ikke signifikante, men klar forskjell også i mean verdi. Osteocalcin, mean \pm SD, (1,13 \pm 0,52), for CBZ gruppen og (0,95 \pm 0,28) for kontrollgruppen. Crosslaps for CBZ og sine kontrollere er (0,58 \pm 0,22) og (0,46 \pm 0,20). Lite signifikans for disse verdiene kan skyldes for lite materiale.

Ionisert kalsium og fosfor utviser ingen forskjell mellom CBZ- gruppen og sine kontrollere. PTH er noe lavere i pasient gruppen 3,7 (2,5-5,9) versus 4,4 (1,8-17,4) i kontroll gruppen, dog ikke signifikant forskjell. Derimot er forskjellen i vitamin D tydelig signifikant $p=0.038$ CI (-58,82, -1,80). Median og range for pasient- og kontroll gruppen er hhv. 71(24-108) og 98(40-137) (tabell 4).

BENMINERALTETHET

Proksimal ulnar radius BMD er signifikant lavere i pasientgruppen sammenlignet med kontrollgruppen, ($p<0,046$, CI (-0,11,-0,001). Forskjellen er også signifikant for T og Z-verdier hhv. $p=0.033$ og $p=0.011$. Z-verdier for Collum femoris ($p<0.038$; CI -1,23,-0,039). Lårhals BMD er klart lavere hos pasientene i CBZ- gruppen sammenlignet med kontrollgruppen, men ikke signifikant $p=104$. Total kropp Z- score viser også signifikant forskjell mellom kasusene og kontrollene $p<0,072$ (tabell 5).

Fra BMD målinger i CBZ gruppen fant vi 10 (77%) pasienter versus 6 (46%) kontrollere som har en eller flere T-score ≤ -2.5 i et eller flere region. Fra resultatene i hovedprosjektet kan vi se samme resultat. Flere i pasientgruppen har osteoporose. Mens flere i kontrollgruppen har osteopenisk T-verdier. Fig. 2. I vår studie har 2

pasienter versus 3 av kontrollene T-scores mellom -1 og -2.5 SD, diagnostisk ansett som osteopeni. Resterende i CBZ- gruppen hadde T-scores over -1 som er normalt.

Når vi ser på T-score samlet i undergrupper etter målingsregion fordeles dette seg som angitt i figur 1.

T-score i alle nivåer er lavere for pasientgruppen sammenlignet med kontroll gruppen unntatt for L2-L4. Fig. 3. Spesielt for nivået L2- L4 er T-score i pasientgruppen høyere enn kontrollene T- score hhv. -1.2 for pasientgruppen og -1.5 for kontrollgruppen. Dette gjenspeiler også i BMD- målingene der mean BMD for pasientene er 1.06 vs. 1.02 i kontrollgruppen.

TABELL 1 DEMOGRAFISKE OG KLINISKE KARAKTERISTIKA

	CBZ PAS (N=13)	CBZ-KTR. (N=13)
Median alder(range)	65.0 (55-76)	67.0 (57-77)
BMI (range)	24.7 (17.8-31.3)	25.2 (19.8-29.4)
Median prosent kroppsfett (range)	37.2 (19.3-47.8)	36.4 (31.1-43.5)
Andre kroniske sykdommer enn epilepsi	9	6
Kardiovaskulære sykdommer	7	3
Andre faste medisiner enn AED	10	7
Steroid behandling for >6 mnd	0	1
Tidlig menopause (< 45 år)	3	0
Median alder ved menopause (range)	49.5 (41-55)	50.0 (45-55)
Gjennomsnittlig antall fødsler (range)	1.7 (0-3)	1.7 (0-4)
Amming > 6 mnd	4 (0-30)	7 (0-20)
Østrogen substitusjon	4	4

TABELL 2

Livsstil faktorer		Karbamazepin	
		Pasient (n=13)	Kontroll (n=13)
Røyking	<i>Røyker</i>	1	1
	<i>Røkt tidligere</i>	4	5
Alkohol	<i>Avhold</i>	1	1
	<i>< 1 gang i uken</i>	7	5
	<i>Flere ganger i uken</i>	5	7
Fysisk aktivitet	<i>>30 min i uken</i>	8	9
	<i>1-2 timer i uken</i>	3	3
	<i>3-4 timer i uken</i>	2	1
	<i>>5 timer i uken</i>	2	4
Kalsium tilskudd	<i>Ja</i>	1	2
	<i>Nei</i>	8	11
	<i>Ikke svart</i>	4	0
Tran	<i>Ja</i>	9	11
	<i>Nei</i>	4	2
	<i>Ikke svart</i>	0	0
Multivitamin tilskudd	<i>Ja</i>	9	8
	<i>Nei</i>	2	5
	<i>Ikke svart</i>	2	0

TABELL 3. EPILEPSI PASIENTER KARAKTERISTIKA

Epilepsitype epilepsi	Generalisert	5
	Lokalisert	8
Median alder ved første anfall (range)		44 (3-62)
Median år siden første anfall (range)		21 (8-55)
Median år på nåværende AED (range)		16 (6-27)

TABELL 4: SERUM BIOKJEMISKE PARAMETRE

	CBZ		P-VERDI CI 95 %	
	PAS	KTR	PAS VS. KTR	
Kalsium (Ca)	2.37(2.17-2.50) ¹	2.38(2.29-2.48)	0.63(-0.085, 0.053)	IS ²
Ionisert Ca	1.24(1.17-1.30)	1.24(1.18-1.29)	0.709(-0.035, 0.24)	IS
Fosfat (P)	1.1(0.7-1.3)	1.1(0.7-1.4)	0.472(-0.098, 0.206)	IS
PTH	3.7(2.5-5.9)	4.4(1.8-17.4)	0.283(-4.018-1.28)	IS
Vitamin D	71 (24-108)	98(40-137)	0.038(-58.82, -1.80)	*** ³
Osteocalcin	0.97(0.52-2.60)	0.95 (0.54-1.42)	0.305(-0.174, 0.525)	IS
ALP	94(44 – 154)	68 (22 – 89)	0.005(10.48, 53.05)	** ⁴
BAP	32.6(15.7-56.5)	21.3(10.0-32.9)	0.009(3.18, 19.75)	**
Crosslaps	0.51(0.29-1.09)	0.36(0.27-0.83)	0.182(-0.06, 0.29)	IS
Prolaktin	158(93-330)	175(89-855)	0.487(-170.16,84.62)	IS
FSH	76.0(31.3-95.9)	50.1(35.1-114.0)	0.454(-11.97, 25.97)	IS
LH	29.4(14.3-52.8)	26.3(15.9-66.5)	0.97(-9.69, 11.30)	IS
fri T4	11.9(9.1-16.0)	12.8(11.7-16.5)	0.098(-2.45, 0.223)	IS
TSH	1.5(0.4-2.6)	1.6(0.7-3.6)	0.608(-0.76, 0.45)	IS

¹ Alle dataene er oppgitt i median med variasjonsbredde

² ikke signifikant

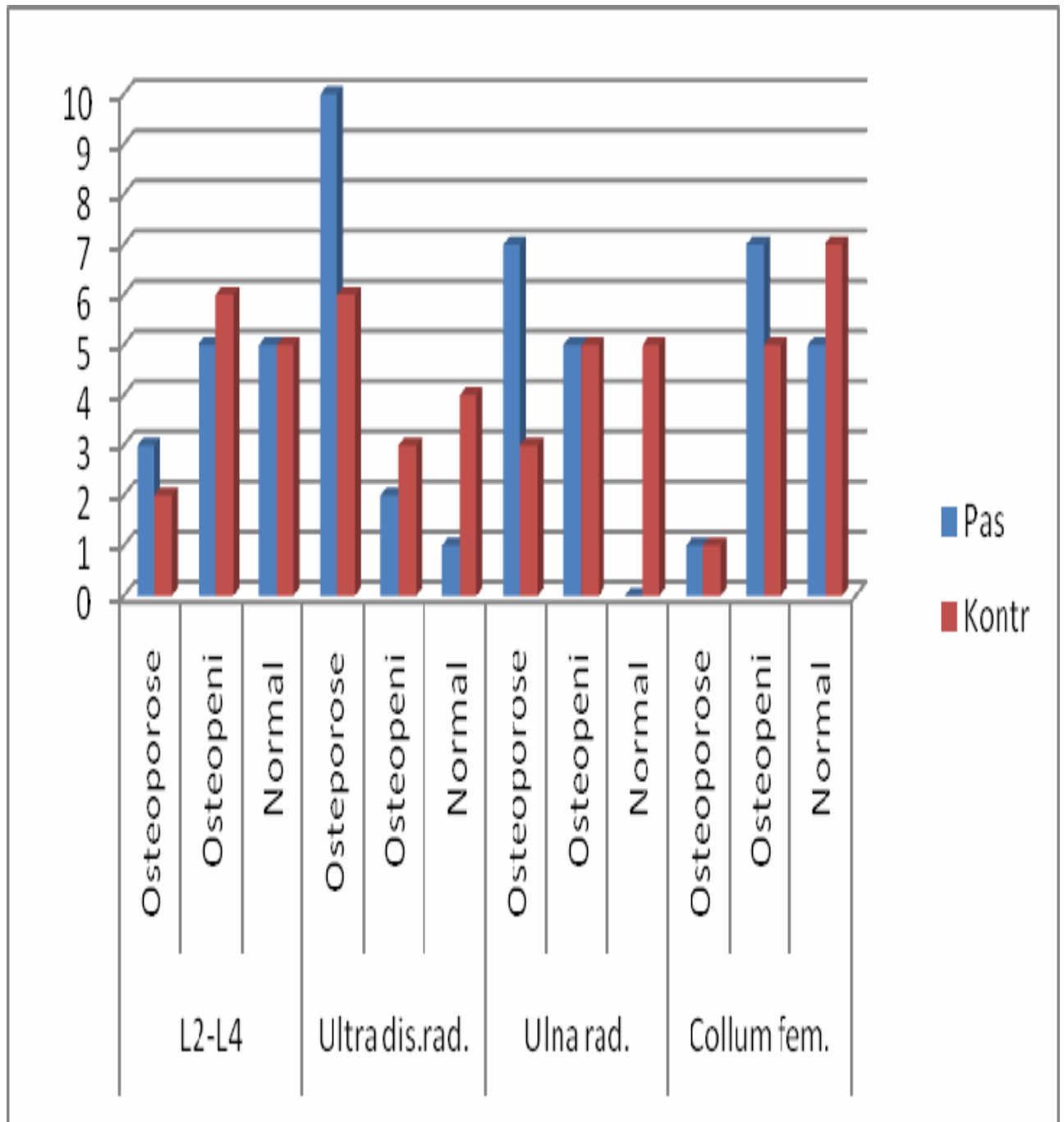
³ $p \leq 0.05$

⁴ $p \leq 0.01$

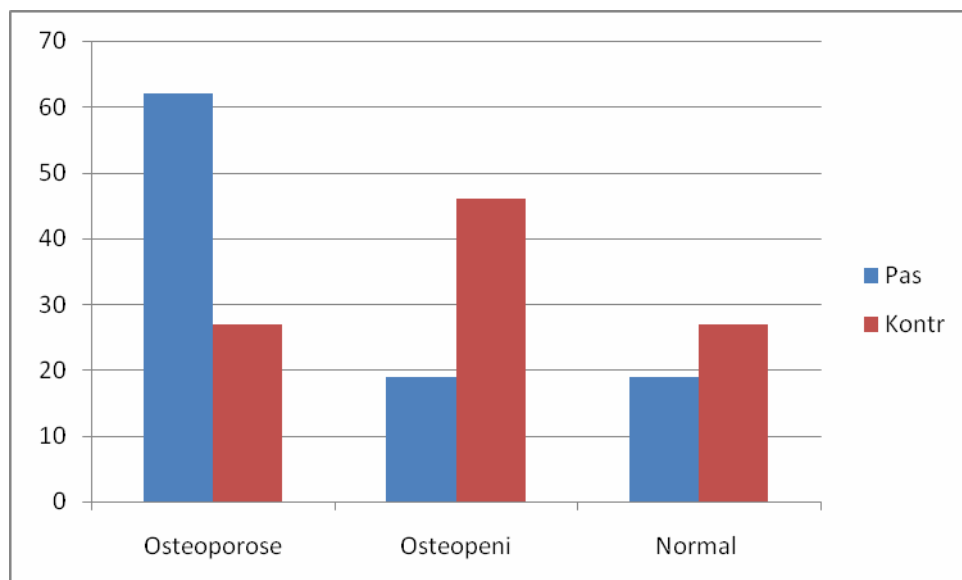
TABELL 5 BENMINERALTETHET, BMD

		CBZ		P-VERDI CI 95%	
		PAS (N=13)	KTR (N=13)	PAS VS KTR	
Columna (L2-L4)	Z	0.3(-1.8 – 1.8)	0.4(-1.2 – 3.0)	0.587(-1.13, 0.65)	IS
	T	-1.2(-4.1 – 0.4)	-1.5(-3.1 – 1.2)	0.705(-1.23, 0.84)	IS
	BMD	1.06(0.71–1.25)	1.02(0.83 – 1.34)	0.702(-0.15, 0.10)	IS
	BMC	45.8(28.7–56.8)	42.0(32.0 – 62.0)	0.81(-5.99, 7.58)	IS
Lårhals	Z	-0.3(-1.7–0.8)	0.4(-1.2 – 1.3)	0.038(-1.24, -0.04)	***
	T	-1.5(-3.2 – 1.7)	-0.6(-2.8 – 0.1)	0.424(-1.28, 0.55)	IS
	BMD	0.80(0.61–1.02)	0.93(0.66 – 1.02)	0.104(-0.167, 0.017)	IS
	BMC	26.4(18.6-32.5)	30.0(21.7 – 34.7)	0.172(-5.42, 1.02)	IS
Proksimal underarm	Z	-0.8(-2.4 – 0.8)	-0.2(-1.2 – 1.3)	0.011(-1.52, -0.22)	**
	T	-2.5(-3.7 – 0.0)	-1.6(-3.0 – 0.3)	0.033(-1.66, -0.078)	***
	BMD	0.53(0.45–0.72)	0.60(0.50 – 0.74)	0.046(-0.11,-0.001)	***
	BMC	1.4(1.0 – 1.6)	1.5(1.2 – 1.9)	0.71(-0.30, 0.01)	IS
Distal underarm	Z	-1.7(-3.2 – 2.5)	-0.9(-2.1 – 1.5)	0.143(-1.91, 0.29)	IS
	T	-3.1(-4.7 – 1.8)	-2.3(-4.3 – (-0.4))	0.265(.2.01,0.58)	IS
	BMD	0.26(0.20 – 0.44)	0.29(0.22 – 0.36)	0.257(-0.07, 0.02)	IS
	BMC	0.94(0.76 – 1.31)	1.05(0.74 – 1.29)	0.30(-0.24, 0.08)	IS
Helkropp	Z	0.3(-2.3 – 1.4)	0.9(-0.4 – 1.6)	0.072(-1.29, 0.05)	*
	T	-0.7(-4.2 – 0.7)	-0.3(-2.4 – 1.0)	0.176(.1.55, 0.30)	IS
	BMD	1.07(0.79 – 1.18)	1.10(0.93 – 1.20)	0.176(-0.12, 0.02)	IS
	BMC	2100(1268 – 2378)	2260(1725 – 2883)	0.113(-467,61, 52.8)	IS

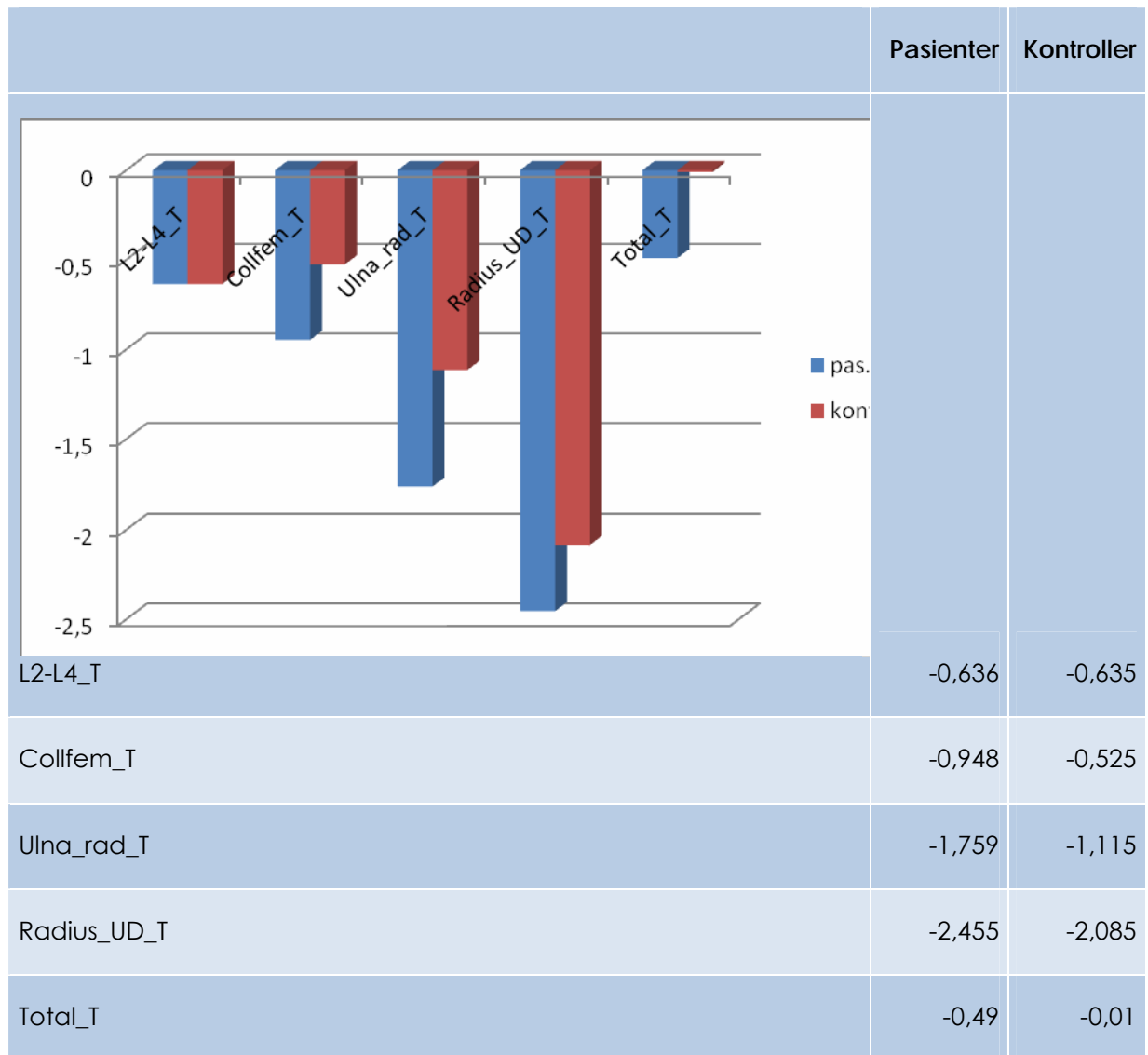
FIGUR 1



FIGUR 2. RATIO MELLOM PASIENTER OG KONTROLLER MED OSTEOPOROSE OG OSTEOPENI I EN ELLER FLERE REGIONER.



FIGUR 3



Figuren viser fordeling i T-score mellom pasientgruppen (n=25) og kontrollgruppen (n=25), fra hovedprosjektet som inkluderer både gamle og nye AED.

DISKUSJON

Hovedfunnet i vår studie er økt forekomst av osteoporose hos pasientgruppen som bruker CBZ som monoterapi. BMD, T- og Z-scores er funnet redusert primært i lårhals og proksimal underarm. 10 i pasientgruppen (77 %) vs. 6 i kontrollgruppen (46 %) hadde osteoporotisk T-verdi i et eller flere avsnitt. Spesielt både i proksimal ulnar og radius er T- og Z-verdier og BMD signifikant lavere i pasientgruppen sammenlignet med kontrollgruppen, p-verdier hhv. 0,033, 0,011 og 0,046.

I ryggvirvelsegmentene L2-L4, er det et bemerkelsesverdig funn ettersom pasientgruppen har høyere T-score og BMD enn sine kontroller. T-score hhv. -1.2 i pasientgruppen vs. -1.5 i kontrollgruppen, og BMD 1.06 vs. 1.02. Det betyr at pasientgruppen har høyere benmineralitet i dette nivået sammenlignet med kontrollene, noe som indikerer sammenfall av ben i columna. Den økte BMD i L2-L4 regionen tolkes som "falsk" fordi kompresjonsfrakturer eller degenerative tilstander i columna etterligner høy bentetthet.

For osteopenisk T-verdier er resultatet annerledes, flere kontroller (3) enn pasienter (2) har osteopeni. Denne forskjellen er tydeligere i vårt hovedprosjekt, og illustreres i figur 2. Det finnes ingen åpenbare forklaringer på et slikt funn, men pasienter som kunne vært osteopenisk før AED behandling, ble mer sårbar for ben effekter av AEDs og ble med dette osteoporotisk i stedet. Figur 3 viser at samlet T-scores hver region er lavere for pasientgruppen sammenlignet med kontrollene.

Et funn vi noterte oss ved var høyere forekomst av brudd hos CBZ gruppen sammenlignet kontrollene. Det viser seg at ingen av disse frakturene er anfallsrelaterte. I vår studie fant vi en positiv korrelasjon mellom frakturnraten og behandlingstiden. Denne sammenhengen støttes av noen studier(8,27) mens andre studier ikke fant en slik sammenheng (15,28,29,30). Noen studier fant at frakturrisiko er størst i de to første årene etter diagnostisert epilepsi. En mest nylig studie fant at økt fraktur rate assosiert med behandlingstid, særlig høy for pasienter som har brukt AEDs lengre enn 12 år (31).

Grunnen til økt osteoporose hos pasienter med CBZ-behandling kan være flere. Våre resultater viser at CBZ pasientene har signifikant lavere vitamin D sammenlignet med CBZ- kontrollene. Dette støttes av tidligere studier der vitamin D-mangel er assosiert med osteomalasi hos voksne og rakitt hos barn, og begge tilstandene er beskrevet hos pasienter på AED-behandling. Ionisert kalsium og fosfor viser imidlertid ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

Markører for bendannelse alkalisk fosfatase (ALP), ben spesifikk alkalisk ben fosfatase (bALP) er derimot signifikant øket blant disse pasientene. En klar økning sees også for benformasjonsmarkøren osteocalcin (OCN), og for benresorpsjons markøren,

Crosslaps (CTX-1). Økning av både formasjons og resorpsjons markører indikerer økt ben turnover.

Denne økte benturnover er mer i retning av økt osteoklastaktivitet. Beinremodulering er en dynamisk prosess hvor beinresorpsjon og beinformasjon foregår samtidig. Økt benresorpsjon kan derfor overskygge økningen i beinformasjon som resulterer i netto reduksjon av BMD. Våre BMD funn støtter denne hypotesen ettersom BMD er signifikant lavere i pasientgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Formasjonen av 1,25 (OH)₂D, skjer i nyre ved en hydroksyleringsreaksjon, er undertrykket av serum kalsium gjennom en negativ feedback mekanisme som involverer redusert sekresjon av PTH. Redusert hydroksylering via PTH vil dermed redusere 1,25(OH)₂D produksjon. Lav serum 1,25(OH)₂D konsentrasjon i vår studie kan være en av forklaringene til redusert BMD i CBZ gruppen.

Parvis matchede kontroller er en av styrkene i denne studien. Dataene fra hver av de 13 CBZ epilepsi pasientene sammenlignes mot matchede data fra jevnaldrende og nærvenninne til hver av disse pasientene. Med en slik matching av pasient og kontroll er det mulig til en viss grad å utelukke viktige konfunderende faktorer som alder, miljø, sosioøkonomiske forhold, levevaner etc., samtidig som det legger grunnlaget for å kunne sammenligne de to gruppene. I betraktning av måten vi rekrutterte kontrollgruppen for studien, har resultatene våres høy validitet. Men som mange andre studier gir det lave pasientantallet studien lav styrke. Det gjør at mange av forskjellene ikke blir signifikante og/eller at små forskjeller mellom gruppene ikke kommer like godt til syne.

Studien har to konfunderende hovedfaktorer: 1) det er en overhyppighet av hjerte-/kar sykdommer i pasient gruppen, særlig hypertensjon; 2) 3 av pasientene hadde en tidlig menopause, men ingen av kontrollene.

Noen tidligere studier har pekt på en mulig sammenheng mellom epilepsi og/eller AEDs og kardiovaskulære sykdom(32-34). Men vi kan ikke med sikkerhet si om inaktivitet på grunn av hjerte-/kar sykdommer fører til osteoporose eller om bruk av AED gir osteoporose. Funnene i denne studien kan ikke gi noen årsakssammenheng på dette, og flere undersøkelser rettet spesifikt mot denne problemstillingen må til for å belyse denne saken.

Vi vet at tidlig menopause er en risikofaktor for osteoporose. Tidlig menopause fører til lavere endogen østrogen-nivåer og dermed til lavere bentetthet. Denne faktoren er regnet som konfunderende faktor i vår studie. I pasientgruppen vår var det tre personer som rapporterte en tidlig menopause (før 40 års alder) og ingen i kontroll gruppen. For de tre pasientene kan vi ikke utelukke at den tidlige menopausen kan forårsake osteoporosen, eller om det er AED-bruken, eller en kombinasjon av disse to faktorene. Som ovenfor, trenger en studier som fokuser spesielt på kvinner med tidlig menopause og AED-bruk.

Til slutt vil vi nevne at en av personene i kontrollgruppen var under steroidbehandling da studien ble utført. Hun hadde da brukt prednisolon fast i over seks måneder dog i lav dose. Hvorvidt dette hadde noen betydning kan vi ikke uttale oss om.

KONKLUSJON

Postmenopausale kvinner på CBZ monoterapi over lang tid har økt risiko for osteoporose sammenlignet med sine jevnaldrende venninner uten epilepsi. Det er også en tendens til økt bruddrisiko assosiert med CBZ bruk, særlig for dem som har brukt medisinen i lengre enn 10 år. Resultatene fra vår studie støtter hypotesen om at bruk av CBZ som er et enzyminduserende AED, resulterer i vitamin D mangel. Vi fant signifikant reduksjon av vitamin D og lavere BMD hos pasientene sammenlignet med kontrollgruppen. Videre fant vi en tendens til økt benformasjons- og resorpsjonsmarkører hos pasientgruppen som kan tolkes som økt beinremodelleringsaktivitet (økt ben-turnover).

For få pasienter pluss strenge inklusjons og eksklusjonskriterier er sannsynlige forklaringer på hvorfor disse ben markørene ikke når signifikante verdier. Mean og median verdiene viser dog tydelig forskjell mellom gruppene slik at vi kan trekke våre konklusjoner med ganske stor sikkerhet. Større studier er imidlertid nødvendige for å bekrefte våre hypoteser.

Epilepsi pasienter som bruker AED og har økt risiko for utvikling av osteoporose er en klinisk utfordring. En må sørge for en høy nok dose AED for å forebygge anfall, men samtidig lavt nok for å hindre tap av beinmasse. Rutinemessig måling av vitamin D, Kalsium, fosfat og BMD burde inngå i oppfølgingsplanen av disse pasientene. Dette gir en mulighet til å gripe inn og justere medikament dosen når BMD faller. For pasienter som er optimalisert men likevel har høy risiko for utvikling av osteoporose må en tenke på andre tiltak som kosthold, kalsium og vitamin D inntak, skjelettbelastende aktiviteter, og unngå skjelettgiftige stoffer som reduserer beinremodelleringen. En høyere bevissthet blant både leger og pasienter rundt problemene med langtids bruk av AED og benhelse vil gjøre det mulig i større grad å forebygge en osteoporoseutvikling. Samtidig er det viktig hele tiden å være bevisst på de problemer som kan oppstå og i tide vurdere, spesielt for postmenopausale kvinner, omlegging av pasientens medikasjon fra preparater med stor effekt på benhelse til preparater med mindre negativ effekt.

ORDLISTE

AEDs: antiepileptic drugs

BMD: Ben mineral tetthet

PTH: Parathyroidea hormon

ALP: Alkalisk fosfatase

BAP: Benspesifikk alkalisk fosfatase

CBZ: Karbamazepin

OXC: Okskarbamazepin

CZP: Clonazepam

PB: Fenobarbital

VPA: Valproat

PHT: Fenytoin

ESM: Ethosuximide

LTG: Lamotrigin

VGB: Vigabatrin

PRM: Primidone

VGB: Vigabatrin

REFERANSELISTE

1. Elliott ME, Binkley N. Evaluation and measurement of bone mass, *Epilepsy Behav.* 2004 Feb;5 Suppl 2:S16-23.
2. 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; (2), 304-310.

3. Annegers JF, Melton LJD, Sun CA, *et al.* Risk of age-related fractures in patients with unprovoked seizures. *Epilepsia* 1989; **30**:348–44.
4. Allen ML, Wyatt LE. Guidelines for the diagnosis, screening, and treatment of osteoporosis in women. *Women's health* 2005, pp. 518-523.
5. Hailey D, Sampietro CL, Marshall D, *et al.* The effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. An international collaborative review. *Int J Tech Assess Health Care* 1998; **14**:237-254.
6. Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications, *Neurology* 2004; **63**:S24-S29.
7. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004, **45**(11):1330-1337.
8. 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.
9. Boluk A, Guzelipek M, Savli H, *et al.* The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacological Research* 2004;**50**:93-97
10. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, *et al.* Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Annals of Neurology* 2005; **2**:252-257.
11. Ensrud KE, [Walczak TS](#), [Blackwell T](#), *et al.* Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women. *Neurology* 2004;**62**:2051-2057.
12. Pack AM. Antiepileptic drugs and bone disease. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2004;**2**:159-166.
13. Sheth RD. Bone health in epilepsy. *Epilepsia.* 2002; **43**: 1453-1454.
14. Hakan BI, Persson KA, Alberts BY, *et al.* Risk of Extremity Fractures in Adult Outpatients with Epilepsy. *Epilepsia* 2002 (**7**), 768–772.

15. Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, et al. Bone density and antiepileptic drugs: a case controlled study. *Seizure* 1999; 8:339-342.
16. Hahn Sj, Birge CR, Scharp, Avioli L.V. Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J.Clin. Invest.* 1972, pp. 741-748.
17. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, et al. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N.Engl. J. Med.* 1972, pp. 900-904.
18. Verrotti A, Greco R, Latini G, et al. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving Carbamazepine. *Epilepsia* 2002; 43: 1488-1492.
19. Tjellesen L, Christiansen C. Serum vitamin D metabolites in epileptic patients treated with 2 different anti-convulsant. *Acta Neurol.Scand* 1982, pp. 335-341.
20. Tjellesen L, Nilas L, Christiansen C. Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? *Acta Neurol.Scand.* 1983, pp.13-19.
21. Tjellesen L, Gotfredsen A, Christiansen C. Effect of vitamin D2 og D3 on bone-mineral content in carbamazepine-treated epileptic patients. *Acta Neurol. Scand.* 1983, pp 424-428.
22. Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P, et al. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol.Scand.* 1984, pp. 77-80.
23. Verrotti A, Greco R, Morgese G, et al. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepine. *Ann. Neurol.* 2000, pp. 385-388.
24. 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 anti-epileptic drugs. *J.Bone Miner. Res.* 1994, pp. 631-637.
25. Pluskiewicz W, Nowakowska J. Bone status after long-term anticonvulsant therapy in epileptic patients: evaluation using quantitative ultrasound of calcaneus and phalanges.

26. Pedrera JD, Canal ML, Carvajal J, et al. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000, pp. 895-899.
27. Petty SJ, Paton LM, O'Brien Tj, et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology* 2005;65: 1358-1363.
28. Johnell O, Nilsson BE, Wallöe A, et al. Bone morphology in epileptics. *Calcif Tissue Int* 1979; 28: 93-97.
29. Kulak CAM, Borba VZC, Bilezikian JP, Silvado CE, et al. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:940-948.
30. Pack AM, Olarte LS, Morrell MJ, et al. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2003;4: 169-174.
31. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, et al. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures. *Neurology* 2006; 66: 1318- 1324.
32. Li X, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1997; 38: 1216- 1220.
33. Evrengül H, Tanriverdi H, Dursunoglu D, et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsia Res* 2005; 63: 131- 139.
34. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 60: 30-32.
35. Rhoades RA, Tanner GA, *Endocrine Regulation of Calcium, Phosphate, and Bone Metabolism, Medical Physiology*, ISBN 0-316-74228-7, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1995, pp 721-734.

36. Dhillon S, Sander JWAS, Neurological and psychological disorders: Epilepsy, Clinical Pharmacy and Therapeutics, ISBN 0-443-05816-4, Churchill Livingstone, Edinburgh 1999 2nd ed., pp 435-451.