

# Valproat-induzierte Osteopenie

Philipp Baier

Abteilung Innere Medizin, Spital Männedorf

## Summary

### Valproate-induced osteopenia

We present the case of a 29-year-old male with spontaneous fractures of the lumbar vertebrae (L2/L3). For 10 years he had been treated with valproate for congenital epilepsy and had been seizure-free for 9 years. There was no evidence of an actual seizure having occurred. After secondary forms of osteoporosis had been ruled out, valproate-induced osteopenia was diagnosed on the basis of bone densitometry.


The pathogenesis of valproate-induced osteopenia and the relevant therapeutic options are discussed.

## Fallbeschreibung

Es erfolgte die Selbstzuweisung eines 29-jährigen Patienten, nachdem er aus dem Schlaf heraus mit massivsten Schmerzen im Bereich der LWS erwachte. Eine Ausstrahlung der Rückenschmerzen wurde verneint, ebenso ein Trauma oder eine Mehrbelastung im Rahmen seiner Tätigkeit als Lagerist.

Wegen einer kongenitalen Epilepsie (generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle) stand der Patient seit etwa zehn Jahren unter einer Valproattherapie (Depakine chrono® 1000 mg 2x1) und war seit 1998 anfallsfrei. Ein Krampfanfall wurde sowohl vom Patienten als auch von seiner Ehefrau (die einen leichten Schlaf hat und die das Bild eines generalisierten Anfalles bei ihrem Mann kennt) verneint. Indirekte Hinweise wie postiktale Verwirrung, Zungenbiss, Einnässen oder Einkoten lagen anamnestisch nicht vor. Die übrige persönliche Anamnese war bland und ohne Hinweise auf einen systemischen Prozess wie Fieber oder Gewichtsverlust.

Bei Spitaleintritt zeigte der Patient eine deutliche, schmerzbedingt kyphotische Schonhaltung, klinisch eine diffuse Druckdolenz im Bereich L2 und L3. Motorische/sensible Ausfälle, Miktions- oder Defäkationsstörungen fanden sich nicht.

In der konventionell-radiologischen Übersichtsaufnahme der LWS zeigte sich überraschenderweise ein frischer Deckplatteneinbruch- und Abbruch der Vorderkante LWK 2, sowie ein frischer Deckplatteneinbruch LWK 3 (Abb. 1 ). Die anschließende CT bestätigte die oben beschriebenen Befunde, mit unwesentlicher Rarefizierung der Spongiosastruktur, und ohne Osteolysen.

Die bei Eintritt durchgeführte Labordiagnostik blieb unauffällig, (insbesondere Kalzium, Phosphat, Alkalische Phosphatase, Kreatinin waren normwertig), der Valproatspiegel lag im Normbereich, es bestand keine Anämie. Die Suche nach



Abbildung 1:

- A Röntgen LWS (seitlich): Deckplatteneinbruch und Abbruch der Vorderkante LWK 2 (Pfeile), sowie Deckplatteneinbruch LWK 3 (Pfeilkopf).  
 B Vergrößerter Ausschnitt.

sekundären Osteoporoseursachen (Hyperthyreose, Hyperparathyroidismus, M. Cushing, Malabsorption, Serumelektrophorese) blieb ohne positives Ergebnis. In der Knochendichtemessung (DXA) bestätigte sich der Verdacht auf eine Osteopenie mit einem T-Score von  $-1,8$ , bei normalen Werten im Bereich des Schenkelhalses. (Werte zwischen  $-1$  und  $-2,5$  definieren nach WHO-Kriterien das Vorliegen einer Osteopenie, bei einem T-Score weniger als  $-2,5$  geht man von einer Osteoporose aus).

Anamnese, laborchemische Befunde und Ergebnisse der DXA bestätigten die Diagnose einer valproatinduzierten Osteopenie.

Unter Therapie mit NSAR, initial in Kombination mit Calcitonin als Nasenspray, Kalzium und Vitamin D, als auch begleitender Physiotherapie kam es zu einer sukzessiven Besserung der Beschwerden. Es erfolgte eine Beratung hinsichtlich der Risikofaktoren.

In Absprache mit seinem behandelnden Neurologen und einem Osteologen sollte ein Wechsel der bestehenden Valproattherapie auf Lamotrigin erfolgen, der vom Patienten wegen eines daraus resultierenden Fahrverbotes abgelehnt wurde. Zudem wurde der Einsatz eines Bisphosphonates empfohlen.

### Kommentar

Viele antikonvulsive Medikamente verursachen Veränderungen im Kalzium- und Knochenstoffwechsel und können zu einer Verminderung der Knochendichte führen.

Diese Annahme galt vor allem für «alte» Antiepileptika (Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und deren Kombinationen), die eine Induktion des Cytochrom-P-450-Systems in der Leber bewirken sollen. Die Umwandlung von Vitamin D oder 25-OH-Vitamin-D in inaktive Metabolite kann dabei beschleunigt werden, und dadurch einen kompensatorischen sekundären Hyperparathyroidismus bewirken [1, 2].

Neuere Arbeiten legen jedoch nahe, dass auch Medikamente mit fehlender Enzyminduktion wie Valproat einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zeigen. Im Tierversuch wurde bereits früh der Verdacht auf eine Störung des Knochenwachstums unter Valproat beschrieben. Später erhärtete sich dieser in verschiedenen Studien sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern [3]. Sato et al. [4] haben gezeigt, dass die

Therapie mit Valproat bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie bei 23% der Patienten mit einer Osteoporose und bei 37% des Kollektivs mit einer Osteopenie einherging. Zudem scheint eine Korrelation zwischen Dauer der Valproattherapie und Abnahme der Knochendichte zu bestehen [4].

Wie Valproat die Minderung der Knochendichte verursacht ist bislang nicht eindeutig geklärt und vermutlich multifaktoriell. Gegenstand der Diskussion ist eine valproatinduzierte, renaltubuläre Dysfunktion (mit daraus resultierendem Verlust von Kalzium und Phosphat), eine direkte Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten durch Valproat mit konsekutivem Knochenabbau [4], sowie eine Interaktion von Valproat mit IGF-1 und Störungen in der Signaltransduktion auf zellulärer Ebene.

Über die Art einer Osteoporoseprophylaxe- und Therapie unter Valproat besteht derzeit kein Konsens. Die Vermeidung von Risikofaktoren wie starkes Rauchen und/oder Alkoholkonsum sowie Bewegungsmangel ist ratsam.

Die kombinierte Vitamin-D-Kalziumzufuhr wird von einigen Autoren als obligat für Patienten unter Therapie mit Antiepileptika angesehen. Drezner [5] empfiehlt anhand der bestehenden Datenlage als Prophylaxe 400–2000 IU Vitamin D/d bzw. 2000–4000 IU/d bei bereits bestehender Osteopenie/Osteoporose. Anzumerken bleibt aber, dass die meisten Studien vor der Einführung neuerer antiepileptischer Medikamente durchgeführt wurden, die den Knochenmetabolismus unabhängig von der Vitamin-D-Konzentration beeinflussen. Andere Autoren raten nur bei Mangelernährung zur Substitution [6].

Therapiealternativen wie Bisphosphonate, Calcitonin oder selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM), die sich im Rahmen der postmenopausalen Therapie bereits etabliert haben, sind derzeit noch ohne abschliessende Empfehlung. Zusammenfassend ist bei langjährig valproatbehandelten Patienten an eine Osteoporose zu denken. Diagnostischer Standard ist eine Knochendichtemessung. Wird hierbei eine Osteopenie festgestellt, sollte – optimalerweise in Zusammenarbeit mit einem Osteologen – ein individuelles Therapiekonzept erstellt werden.

Für die Bereitstellung des Bildmaterials bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. C. Stoupis, Chefarzt Radiologie und Herrn Dr. med. P. Hermann, Leitender Arzt Radiologie, Männedorf.

### Literatur

- 1 Kruse R. Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie. Monatszeitschrift für Kinderheilkunde. 1968;116:378–81.
- 2 Chung S, Ahn C. Effects of anti-epileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. Brain Dev. 1994;16:382–5.
- 3 Boluk A, Guzelipek M, Savli H., Temel I, Ozisik HI, Kaygusuz A. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. Pharmacological research. 2004;50:93–7.
- 4 Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y,

Maeda H, Satoh K. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. Neurology. 2001;57:445–9.

- 5 Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. Epilepsy & Behavior. 2004;5(Suppl 2):41–7.
- 6 Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproat and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. Epilepsia. 2001; 42:1141–7.