

Anti-epileptica en het risico op osteoporose

K. Beerhorst, I.Y. Tan, W.O. Renier, A.P. Aldenkamp

Patiënten met epilepsie die anti-epileptica gebruiken, hebben een verhoogd risico op afwijkingen in het calcium- en botmetabolisme en op botfracturen. Gezien de associatie tussen osteoporose en anti-epilepticagebruik is het bij patiënten die anti-epileptica gebruiken, gerechtvaardigd om te screenen op de aanwezigheid van osteoporose. Officiële richtlijnen met betrekking tot gestandaardiseerde screening ontbreken vooralsnog. Screening kan plaatsvinden met een 'dual-energy X-ray absorptiometry scan' en bloedonderzoek. Indien sprake is van osteoporose, kan verdere behandeling en follow-up het beste geschieden in overleg met of door een internist-endocrinoloog.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2010;111:239-44)

Inleiding

Patiënten met epilepsie die anti-epileptica ('anti-epileptic drugs', AED's) gebruiken, hebben een verhoogd risico op afwijkingen in het calcium- en botmetabolisme. De prevalentie varieert van 3-55%, afhankelijk van de onderzochte populatie.¹⁻⁴ De afwijkingen in het botmetabolisme die gevonden worden, betreffen naast biochemische veranderingen zoals hypocalciëmie en vitamine D-deficiëntie, ook veranderingen in de botturnover en een verlaging van de botmineraaldichtheid (BMD), wat uiteindelijk leidt tot osteoporose.^{1-3,5-7} Klinisch het meest relevant is het verhoogde risico op fracturen.⁸ De risicopatiënten zijn niet alleen vrouwen, maar ook mannen en kinderen. Momenteel bestaat geen landelijke richtlijn voor het omgaan met deze in principe behandelbare bijwerking van AED's, noch is er een protocol voor hoe in de praktijk de screening plaats moet vinden en wie hiervoor in aanmerking komt.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de literatuur over de negatieve effecten van AED's op het

botmetabolisme. Op basis hiervan wordt een voorstel geformuleerd met adviezen voor de praktijk.

Botmineraaldichtheid en criteria voor osteoporose

Osteoporose wordt gedefinieerd als een systemische aandoening van het skelet, gekarakteriseerd door een lage botmassa en verslechtering van de micro-architectuur, met als gevolg een toegenomen risico op fracturen.⁹ Om de ernst van de afwijking te beschrijven, wordt gebruik gemaakt van criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). De BMD-meting met behulp van een 'dual-energy X-ray absorptiometry' (DXA)-scan vormt de gouden standaard. De uitslag wordt uitgedrukt in T-scores (zie *Tabel 1*). De T-score geeft het aantal standaarddeviaties aan dat de BMD afwijkt van de piekbotmassa die een gezond persoon bereikt tussen het twintigste en dertigste levensjaar.⁹

Patiënten met epilepsie en AED's hebben een verhoogd risico op afwijkingen in het botmetabolisme

Auteurs: mw. drs. K. Beerhorst, afdeling Neurologie, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen, afd. Neurologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum Maastricht, dhr. drs. I.Y. Tan, Kempenhaeghe, Heeze, dhr. prof. dr. A.P. Aldenkamp, Kempenhaeghe, Heeze, afd. Neurologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht. dhr. prof. em. dr. W.O. Renier, afdeling Neurologie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. K. Beerhorst, neuroloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, secretariaat Neurologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel.: +31-(0)43-3877056, e-mail: k.beerhorst@atriummc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: anti-epileptica, botmineraaldichtheid, DXA-scan, epilepsie, fracturen, osteoporose.

Ontvangen 30 augustus 2009, geaccepteerd 8 juni 2010.

Tabel 1. WHO-criteria voor de ernst van osteoporose.

Botmineraaldichtheid	T-score DXA-scan
normaal	$\geq -1,0$
osteopenie	tussen < -1 en $\geq -2,5$
osteoporose	$< -2,5$
ernstige osteoporose	$< -2,5$ en prevalentie osteoporotische fractuur

en een verlaagde BMD. De AED's die in dit verband vooral genoemd worden, zijn fenytoïne (PHT), primidon (PRM), fenobarbital (PB), carbamazepine (CBZ), oxcarbazepine (OXC), valproïnezuur (VPA) en lamotrigine (LTG).^{7,10-14} In cross-sectionele onderzoeken naar een verlaagde BMD bij epilepsie en AED's worden zeer uiteenlopende prevalentie-cijfers van osteopenie en osteoporose gevonden tot 50-55%.^{4,15} De meeste studies hebben forse methodologische gebreken en zijn meestal retrospectief. In prospectieve onderzoeken wordt evenwel een afname van de BMD gevonden tijdens AED-gebruik.^{10,16} De oudere AED's zijn het meest bestudeerd, met name PHT. De nieuwere AED's hebben mogelijk een gunstiger bijwerkingenprofiel, maar meer onderzoek hiernaar is noodzakelijk.¹⁷

Pack et al. onderzochten 93 premenopauzale vrouwen die PHT-, CBZ-, LTG- of VPA-monotherapie gebruikten.¹⁸ In de groep die PHT gebruikte, vonden ze na 1 jaar een afname van de BMD van 2,6%. Deze afname in BMD was achtmaal hoger dan de verwachte biologische afname in BMD bij gezonde vrouwen uit dezelfde leeftijdscategorie die geen PHT gebruiken. De andere middelen gaven geen verschil in BMD.

Ensrud et al. verrichtten een longitudinale studie bij volwassen vrouwen, waarin de BMD vergeleken werd tussen gebruikers van AED en niet-AED-gebruikers.¹⁰ De BMD van de heup werd gemeten met DXA-scans tijdens het vierde en zesde bezoek (median tijd van de DXA-scan na het eerste en vierde bezoek respectievelijk 5,7 en 4,4 jaar). Het botverlies was een factor 1,7 groter in de PHT-groep dan in de controlegroep. Dezelfde onderzoeksgroep onderzocht ook een cohort van 4.222 mannen ouder dan 65 jaar. Mannen die AED's gebruikten, met name de niet-enzym-inducerende, hadden een significant groter botverlies van de heup in vergelijking met mannen die geen AED's gebruikten.¹⁶

Andress et al. onderzochten 81 mannen in de leeftijd van 25-54 jaar die AED's gebruikten (PHT, CBZ, LTG, gabapentin).¹⁹ De jongste mannen (25-44 jaar) hadden de grootste afname in BMD met een mediaan verlies van 1,8% per jaar. De meeste mannen uit deze groep werden behandeld met PHT of CBZ.

Een aantal voorspellende factoren voor een verlaagde BMD bij AED-gebruik zijn geïdentificeerd, zoals polytherapie, het gebruik van AED's >2 jaar (geldt alleen voor de BMD van de onderarm), het gebruik van enzym-inducerende AED's, leeftijd >40 jaar (BMD van de onderarm en lumbale wervelkolom) en menopauze.^{4,6,7,20}

Klinisch het meest relevant is het verhoogde risico op fracturen als gevolg van de verlaagde BMD. Elke afname van de BMD met één standaarddeviatie verhoogt het risico op fracturen met een factor 1,5-3, zoals blijkt uit een meta-analyse.^{21,22} Het gebruik van AED's is geassocieerd met een twee- tot zesmaal hogere kans op een heup- of wervelfractuur.^{21,23} Fracturen gaan gepaard met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit en zorgen daarnaast voor een afname van de kwaliteit van leven. Bij ouderen kan dit leiden tot definitieve invaliditeit. Osteoporose is een behandelbare aandoening, waar in de meeste gevallen met leefstijladviezen en medicamenteuze behandeling progressie kan worden voorkomen en de BMD ook weer iets kan verbeteren. Het risico op fracturen neemt hierdoor af.

De verhoogde kans op fracturen bij patiënten met epilepsie is voor een deel te verklaren door de aanwezigheid van osteoporose, maar ook ten dele gerelateerd aan het verhoogde valrisico bij patiënten met epilepsie en AED-gebruik. De oorzaak van een val kan wel of niet insult-gerelateerd zijn. Andere factoren die van invloed zijn op de verhoogde valneiging, zijn de aanwezigheid van ataxie en sedatie als bijwerkingen van AED's of medicatie in het algemeen, alsook de aanwezigheid van pre-existent bestaande neurologische uitvalsverschijnselen. Bij tonisch-clonische aanvallen kunnen bij een osteoporotisch skelet wervelfracturen optreden.²⁴

Biochemische afwijkingen van het botmetabolisme

Het gebruik van AED's, met name de enzym-inducerende, is geassocieerd met het optreden van

biochemische afwijkingen zoals hypocalciëmie, hypofosfatemie, verhoogd alkalisch fosfatase, vitamine D-deficiëntie en secundaire hyperparathyreoïdie.^{12,25-27} Daarnaast is er een verhoogde botturnover met afwijkende biochemische markers voor zowel de botopbouw als de botafbraak.^{5,13,28,29} De plasmaspiegel van calcium en geïoniseerd calcium worden gereguleerd door het parathormoon. Bij een hypocalciëmie neemt door een negatief feedbackmechanisme de productie van parathormoon toe, wat leidt tot onder andere een efficiëntere calciumabsorptie in de darmen, evenals een verhoogde botresorptie met mobilisatie van de calciumvoorraad. Dit laatste veroorzaakt een verlaging van de BMD.

Vitamine D is essentieel voor een goede ontwikkeling en behoud van het bot. Een vitamine D-deficiëntie resulteert in afwijkingen in het skelet, variërend van een verlaagde BMD passend bij osteopenie of osteoporose tot een gestoorde mineralisatie van de botmatrix passend bij osteomalacie. De serum 25-hydroxy vitamine D-concentratie wordt meestal gebruikt als maat voor de vitamine D-status. Bij zowel volwassenen als kinderen worden verlaagde 25-hydroxy vitamine D-spiegels gevonden bij AED-gebruik met een prevalentie van 50%.^{7,12,13} Ook de concentratie van de meest actieve vitamine D-metabooliet, het 1,25-dihydroxy vitamine D is verlaagd bij AED-gebruik.⁵

Pathofysiologisch effecten van anti-epileptica op botvorming

De negatieve effecten van AED's op het botmetabolisme kunnen niet vanuit een enkel mechanisme verklaard worden. Er worden verscheidene mechanismen verondersteld, waaronder een individuele, genetisch bepaalde predispositie.

De enzym-inducerende AED's geven inductie van het cytochroom P450-systeem in de lever, waardoor er een versneld catabolisme van vitamine D plaatsvindt, resulterend in een verminderde concentratie biologisch actief 1,25-dihydroxy vitamine D₃ en een secundaire hyperparathyreoïdie.⁵ Dit mechanisme geldt echter niet voor de niet-enzym-inducerende AED's, zoals VPA. VPA heeft mogelijk een direct negatief effect op de osteoblasten.¹³

Een vitamine K- en calcitonine-deficiëntie, een verlaagde intestinale absorptie van calcium en een verminderde cellulaire respons op parathormoon wor-

den ook genoemd als mechanismen.²⁶ Calcitonine wordt geproduceerd door de schildklier en inhibeert de osteoclast-gemedieerde botresorptie. Een tekort aan calcitonine leidt derhalve tot een verhoogde botresorptie.

Andere mechanismen zijn hormonale veranderingen, die vaker gevonden worden bij patiënten met epilepsie met als gevolg een verlaagde productie van endogene oestrogenen.³⁰ Ook de hormonale veranderingen, zoals die bij VPA gevonden worden met een anti-androgeen effect in vitro, en bij CBZ, wat een verhoging geeft van het geslachtshormoon-bindend eiwit bij mannen en vrouwen, zouden een rol kunnen spelen bij de pathofysiologie.³⁰

Screening en behandeling van osteoporose bij patiënten met epilepsie en anti-epilepticagebruik

De associatie tussen AED's en osteoporose noodzaakt de clinicus tot actieve monitoring van deze behandelbare aandoening, ondanks het ontbreken van duidelijke richtlijnen omtrent de precieze wijze van screening en het ontbreken van aangetoonde efficiënte behandelstrategieën van osteoporose in deze specifieke patiëntengroep. In de CBO-richtlijn Osteoporose 2002 wordt gesteld dat AED's geassocieerd zijn met osteoporose en een 2,0- tot 2,8-maal verhoogde kans op fracturen.⁹ De richtlijn Diagnostiek en behandeling van epilepsie 2006 van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie vermeldt dat osteoporose en een verhoogde kans op fracturen geassocieerd zijn met AED's.³¹ In geen van beide richtlijnen worden concrete adviezen gegeven met betrekking tot screening en behandeling van osteoporose. Op basis van recente onderzoeken, waarin gekeken is naar de prevalentie van osteopenie en osteoporose onder epilepsiepatiënten met percentages tot 55%, wordt zelfs actieve screening op osteoporose geadviseerd.^{4,15,22}

De huidige adviezen uit de literatuur zijn als volgt samen te vatten:

- Bij alle patiënten met epilepsie en AED's wordt geadviseerd leefstijladviezen te geven ter preventie van osteoporose, zoals voldoende lichaamsbeweging, niet roken, matig alcoholgebruik en voldoende blootstelling aan zonlicht.³²
- Baselinebepaling van calcium, fosfaat, alkalisch fos-

- fatase, parathormoon en vitamine D met herhaling elke 6-12 maanden bij patiënten die gaan starten met AED's of reeds behandeld worden met AED's.³³
- Bij iedere epilepsiepatiënt dient voldoende inname van calcium (1.200 mg/dag) en vitamine D (400 IU/dag) te worden geadviseerd en, zo nodig, suppletie gestart te worden.^{11,17}
 - Bij patiënten die tussen de 2 en 5 jaar behandeld worden met AED's wordt geadviseerd een DXA-scan te verrichten.^{32,33}
 - Indien er bij de DXA-scan sprake is van een verlaagde BMD, dient de patiënt te worden doorverwezen naar een internist-(endocrinoloog) voor verdere differentiaaldiagnostiek en behandeling.³³
 - Ook dient het gebruik van het type AED(s) kritisch onder de loep genomen te worden. Het gebruik van enzym-inducerende AED's geeft een verhoogd risico op osteoporose in vergelijking met de niet-enzym-inducerende. Hierbij speelt vaak het dilemma dat patiënten bij wie de epilepsie goed is ingesteld met een van de oudere enzym-inducerende AED's, liever niet omgezet willen worden op een ander AED, waarvan de effectiviteit op de aanvallen nog onbekend is. Bij patiënten met refractaire epilepsie die vaak behandeld worden met polytherapie, is vaak geen ruimte om de AED's te wijzigen.
 - Bij postmenopauzale vrouwen die de novo starten met een AED, wordt geadviseerd om vooraf een DXA-scan te verrichten om een baseline-BMD te verkrijgen.^{32,33}
 - Secundaire oorzaken van osteoporose dienen te worden uitgesloten.³³

Bovenstaande adviezen zijn gebaseerd op 'expert opinion' en laten nog een aantal vragen onbeantwoord. Er zijn geen onderzoeken die bewijzen dat deze maatregelen leiden tot minder fracturen. Het criterium om na 2-5 jaar van AED-gebruik een DXA-scan te verrichten, is arbitrair. Er zijn onderzoeken die reeds na 0,5-1 jaar AED-gebruik een afname in de BMD vonden.^{19,27,28} Dit zou kunnen betekenen dat bij iedere volwassene die de novo met een AED gaat starten, een baseline DXA-scan en bloedonderzoek moet worden verricht. Dit geldt zeker voor postmenopauzale vrouwen. In de dagelijkse praktijk zal dit echter momenteel niet gebeuren. Postmenopauzale vrouwen met osteoporose worden onder andere behandeld met bisfosfonaten, middelen met een remmend effect op de botresorptie

(door een rechtstreeks effect op osteoclasten). In deze patiëntengroep is uit onderzoek gebleken dat het gebruik van bisfosfonaten de BMD verbetert en hierdoor het risico op fracturen reduceert.³⁴ Of dit ook het geval is bij jonge patiënten met AED-geassocieerde osteoporose, is nooit onderzocht. Hetzelfde geldt voor kinderen met epilepsie en AED's. In de kinderjaren en adolescentie wordt de botmassa opgebouwd. Tussen het twintigste en dertigste levensjaar wordt de piekbotmassa bereikt, waarna er geleidelijk een afname plaatsvindt. De negatieve invloed van AED's op de botmassa kan tot gevolg hebben dat kinderen hun target-piekbotmassa niet bereiken, waardoor ze hun hele leven lang een verlaagde BMD hebben en hiermee ook levenslang een verhoogd risico op het ontwikkelen van fracturen. Ook zijn de effecten van langdurig gebruik van bisfosfonaten bij kinderen nog onvoldoende bekend.³³ Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bisfosfonaten een verstoring van de microarchitectuur kunnen geven, waardoor juist een verhoogde kans op fracturen kan ontstaan.³⁵

Het advies om calcium en vitamine D te suppleren, lijkt logisch. Niet bij alle onderzoeken waarin een verlaagde BMD werd gevonden, werd echter ook een correlatie gevonden met een vitamine D-deficiëntie.⁷ Het is nog onzeker of vitamine D-suppletie van invloed is op een klinisch belangrijk eindpunt, namelijk fracturen.³⁶ In tegenstelling tot bisfosfonaten, kan calcium- en vitamine D-suppletie op langere termijn waarschijnlijk geen kwaad; ook hiernaar is echter meer onderzoek noodzakelijk.

Totdat meer bekend is over alle pathofysiologische mechanismen en er meer prospectieve studies zijn gedaan naar de prevalentie van AED-geassocieerde osteoporose, de effectiviteit van screening en de effectiviteit van behandelmethoden, zullen we het echter moeten doen met de op 'expert-opinion' gebaseerde aanbevelingen.

Conclusie

Het gebruik van AED's is geassocieerd met een verhoogd risico op osteoporose en fracturen. De AED's die in de literatuur genoemd worden, zijn zowel enzym-inducerende (PHT, PB, PRM, CBZ, OXC, LTG) als niet-enzym-inducerende AED's (VPA). Helaas zijn de resultaten van verschillende onderzoeken per AED niet altijd consistent. Mogelijk dat

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Meer aandacht is nodig voor het gevaar van osteoporose en fracturen bij patiënten met epilepsie die anti-epileptica (AED's) gebruiken.**
- 2. Bij iedere epilepsiepatiënt moeten leefstijl- en voedingsadviezen, gericht op voldoende calcium- en vitamine D-gebruik, gegeven worden.**
- 3. Bij jarenlang - in elk geval 5 jaar of langer - gebruik van AED's, wordt een DXA-scan en bloedonderzoek geadviseerd.**

de nieuwere AED's een gunstiger bijwerkingenprofiel hebben met betrekking tot het botmetabolisme, maar verder onderzoek hiernaar is noodzakelijk.

Conform de richtlijn Diagnostiek en behandeling van epilepsie 2006 is een actieve opsporing van bijwerkingen van groot belang en is het gerechtvaardigd om in afwachting van een officiële richtlijn te screenen op osteoporose. De DXA-scan is de gouden standaard voor het meten van de BMD. Aanvullend bloedonderzoek kan meer inzicht geven in de onderliggende pathofysiologie en de noodzaak tot calcium- en/of vitamine D-suppletie.

Meer prospectief onderzoek is noodzakelijk om de werkelijke omvang van AED-geassocieerde osteoporose in beeld te brengen en om meer inzicht te krijgen in de verschillende pathofysiologische mechanismen. Ook zal onderzocht moeten worden wat de meest effectieve behandel- en preventiestrategieën zijn van AED-geassocieerde osteoporose. Op basis van deze onderzoeken kan de richtlijn Diagnostiek en behandeling van epilepsie worden aangepast.

Referenties

1. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, Haddad JG Jr. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Engl J Med* 1972;287:900-4.
2. Bouillon R, Reynaert J, Claes JH, Lissens W, De Moor P. The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxy-vitamin D, calcium, and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:1130-5.
3. Gough H, Goggin T, Bissessar A, Baker M, Crowley M, Callaghan N. A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in outpatients with epilepsy. *Q J Med* 1986;59:569-77.
4. Lado F, Spiegel R, Masur JH, Boro A, Haut SR. Value of routine screening for bone demineralization in an urban population of patients with epilepsy.

Epilepsy Res 2008;78:155-60.

5. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tahtela R, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, 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;9:631-7.
6. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008;43:149-55.
7. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-53.
8. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008;17:181-6.
9. CBO KvdG. Tweede herziene richtlijn osteoporose. Alphen aan de Rijn; Van Zuiden Communications: 2002.
10. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004;62:2051-7.
11. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Done S, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005;57:252-7.
12. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006;47:510-5.
13. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57:445-9.
14. Boluk A, Guzelipek M, Savli H, Temel I, Ozisik HI, Kaygusuz A. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res* 2004;50:93-7.
15. Pack AM, Olarte LS, Morrell MJ, Flaster E, Resor SR, Shane E. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing anti-epileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2003;4:169-74.
16. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, Ensrud ER, Barrett-Connor E, Orwoll ES. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008;71:723-30.

17. Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:S36-40.
18. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, McMahon DJ, Shane E. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008;70:1586-93.
19. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002;59:781-6.
20. Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, Makovey J, Erbas B, Sambrook P, et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology* 2005;65:1358-65.
21. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:277-86.
22. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 2:S42-8.
23. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
24. Beerhorst K, Huvers FC, Renier WO. Severe early onset osteopenia and osteoporosis caused by antiepileptic drugs. *Neth J Med* 2005;63:222-6.
25. Hahn TJ. Bone complications of anticonvulsants. *Drugs* 1976;12:201-11.
26. Hahn TJ, Halstead LR. Anticonvulsant drug-induced osteomalacia: alterations in mineral metabolism and response to vitamin D3 administration. *Calcif Tissue Int* 1979;27:13-8.
27. Kim SH, Lee JW, Choi KG, Chung HW, Lee HW. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav* 2007;10:291-5.
28. Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepine. *Ann Neurol* 2000;47:385-8.
29. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002;43:1488-92.
30. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007;18:129-42.
31. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van Epilepsie. Tweede herzien versie 2006. Utrecht; Roto Smeets Grafiservices: 2006.
32. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:S24-9.
33. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)* 2006;3:36.
34. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD001155.
35. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009;20:1353-62.
36. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;(158):1-235.