



## Kann Primidon bei sehr langer Einnahme zum Knochenabbau führen?

Autor: Walter Fröscher, Original 2004, Juni 2009

Diese Frage muss mit „wahrscheinlich ja“ beantwortet werden.

Seit 1967 erstmals über Osteopathien nach antiepileptischer Behandlung bei Kindern berichtet wurde, sind zahlreiche Veröffentlichungen erschienen, die sich mit dem Einfluss der Antiepileptika auf den Knochenmineralstoffwechsel beschäftigen. Die Befunde der Untersucher reichen von verschiedenen biochemischen Anomalien des Knochenstoffwechsels bis hin zu schweren Knochenveränderungen. Im Kindesalter entspricht die Osteopathia antiepileptica dem Krankheitsbild der Rachitis, im Erwachsenenalter der Osteomalazie (Johannessen 2000, Pack und Morrell 2001, Vahar-Matiar und Fröscher 1988).

Die Entstehung einer Osteopathia antiepileptica ist wahrscheinlich durch mehrere Faktoren bestimmt. Die häufig beobachtete Vitamin D-Hypovitaminose führte zu der Annahme, dass ein beschleunigter Abbau des Vitamin D mit Bildung inaktiver Metaboliten als Folge einer Enzyminduktion in der Leber durch Antiepileptika wie Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin die Ursache der Störungen im Kalzium- und Vitamin D-Stoffwechsel sei. Der Vitamin D-Hypothese wurde in den letzten Jahren häufig widersprochen, nachdem Hypokalzämien und Veränderungen des Knochenmineralgehalts nach Antiepileptika-Therapie unabhängig vom Vitamin D-Spiegel beschrieben wurden. Neben einer eingeschränkten intestinalen Kalziumresorption wurde eine direkte Wirkung der Antiepileptika an Knochenzellen gefunden. Zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteopathia antiepileptica gehören nach den bisher vorliegenden Untersuchungen vor allem eine Behandlung mit Primidon, Phenobarbital und Phenytoin.

Bei Primidon ist zu beachten, dass es im Körper zu Phenobarbital (und zu anderen Metaboliten) umgewandelt wird. Ob sich Behandlungen mit Primidon und Phenobarbital in ihrer Wirkung auf den Knochenstoffwechsel unterscheiden, ist nicht gesichert. Maclay et al. (1978) fanden, dass Primidon bei Monotherapie am häufigsten eine Hypokalzämie verursachte, gefolgt von Phenytoin und Phenobarbital. Krause et al. (1983) fanden hingegen keine Beziehung zwischen Knochenveränderungen und den Antiepileptika Primidon, Phenytoin, Carbamazepin und Valproinsäure in Monotherapie. Bisher liegen keine statistisch gesicherten Ergebnisse über einen negativen Einfluss der neuen Antiepileptika auf den Knochenstoffwechsel vor (Johannessen 2000, Pack und Morrell 2001). In einer Untersuchung aus dem Jahre 2002 (Farhat et al.) zeigte sich tendenziell eine niedrigere Knochendichte bei Patienten mit Antiepileptika wie Primidon, Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin im Vergleich zu Patienten, die mit Valproinsäure, Clonazepam, Ethosuximid, Gabapentin, Lamotrigin oder Topiramamat behandelt wurden.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Abhängigkeit der Entstehung einer Osteopathia antiepileptica von der Dauer der Einnahme und der Dosis der Antiepileptika sind widersprüchlich. Risikofaktoren außer der Antiepileptika-Einnahme sind eine Immobilisation, eine genetische Disposition und eine durch das Lebensalter und durch den Hormonstatus (Menopause!) bedingte Osteoporose-Disposition.

### Literatur

- Farhat G, Yamout B, Mikati MA et al.: Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348-53
- Johannessen SI: Osteopathia antiepileptica. In: Fröscher W, Bauer G, Krämer G (Hrsg.): *Epilepsie-Therapie*. Hippocampus Verlag, Bad Honnef 2000, 9-18
- Krause KH, Berlitz P, Schmidt-Gayk H.: Interrelationships between serum 25-hydroxycalciferol and bone mass in adults on long-term antiepileptic therapy. In: Oxley J et al. (Eds.): *Chronic toxicity of antiepileptic drugs*. Raven Press, New York 1983, 193-9
- Maclay E, Hadden DR, McIlrath EM, Nesbitt GS: Hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism in institutionalized mentally-retarded patients receiving anticonvulsant drugs: a survey of 292 patients. *Ulster Med J* 1978; 47: 63-72
- Pack AM, Morrell MJ: Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structures: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 633-42
- Vahar-Matiar M, Fröscher W: Die Osteopathia antiepileptica bei Jugendlichen und Erwachsenen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1988; 56: 216-30

Beirat: Prof. Dr. A. Schulze-Bonhage, Neurozentrum Freiburg

Herausgeber: Dt. Gesellschaft für Epileptologie