Maastricht University

Bone disease in chronic epilepsy: fit for a fracture

Citation for published version (APA):

Beerhorst, K. (2015). *Bone disease in chronic epilepsy: fit for a fracture*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. https://doi.org/10.26481/dis.20151113kb

Document status and date:
Published: 01/01/2015

DOI:
10.26481/dis.20151113kb

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 19 Apr. 2024

Summary & Samenvatting

Summary

The use of antiepileptic drugs (AEDs) is associated with alterations in bone metabolism and an increased fracture risk. The strongest association between low bone mineral density (BMD) and antiepileptic drug use is with the older enzyme-inducing antiepileptic drugs. However also the non-enzyme inducing AEDs are associated with low BMD. Some studies report a prevalence rate of low BMD as high as 40% to 62%, depending on the population studied.
From observations we noticed that residents of the long-stay department of a tertiary referral centre for refractory epilepsy experienced many fractures, sometimes after minimal or low-energy trauma. Evaluation of these patients by an internist-endocrinologist revealed in most patients osteoporosis or osteopenia, even in relative young male patients. In this thesis, we aimed at investigating the prevalence of osteopenia and osteoporosis in a high-risk population of patients with epilepsy and long-term antiepileptic drug (AED) use at the long-stay department of a tertiary referral centre for epilepsy. In addition we also evaluated risk factors, diagnostic procedures and some etiological factors.

In **chapter 2** results of previous studies on bone mineral disorders and fractures in patients with epilepsy are presented. Relative risk values of the occurrence of fractures, osteopenia and osteoporosis are calculated if possible. General and specific risk factors for osteopenia and osteoporosis in patients with epilepsy are discussed and also the contributing role of specific AEDs on bone metabolism. The possible pathophysiologic mechanisms of antiepileptic drug-induced bone disease are discussed. The advices based on expert-opinion on screening, prevention and treatment of bone disease during AED treatment are summarised.
We found relative risk values of 1.7-6.1 for the occurrence of fractures, 1.3-3.8 for the occurrence of osteopenia and 1.7-2.4 for the occurrence of osteoporosis in patients with epilepsy.

In **chapter 3** we investigated patient characteristics and possible predicting factors for fractures in a group of patients with epilepsy and AEDs use already diagnosed with osteoporosis and treated with a bisphosphonate. Most of these patients used enzyme-inducing AEDs (94%) either in monotherapy or polytherapy. Carbamazepine was most frequent used, followed by lamotrigine and oxcarbazepine.
Also we tried to semi-quantify the antiepileptic drug amount by defining cumulative drug load as ‘total duration of epilepsy multiplied by the current number of AEDs’. Regression analysis showed that cumulative drug load was the only significant variable predicting the number of fractures in this specific population.

For the subsequent studies a new patient group was investigated consisting of residents with epilepsy on the long-stay department of a tertiary referral centre for refractory epilepsy with or without a diagnosis of osteoporosis.

In **chapter 4** we describe the results of the screening for bone mineral disorders of the patients of the long-stay department of a tertiary referral centre. BMD was measured with dual X-ray absorptiometry (DXA) with vertebral fracture assessment (VFA), biochemical measurements were done for calcium, 25-OH vitamin D, alkaline phosphatase and parathormone. The aim of this study was to determine the prevalence of bone mineral disorders in this high-risk cohort.
We found a very high prevalence of low BMD: 80% of the patients had low BMD (48% osteopenia and 32% osteoporosis). 52% of the patients with low BMD was between 18 and 50 years old and both men and women were affected. 28% of the patients had signs of one or more vertebral fractures on VFA. Vitamin D deficiency was very common in this cohort: 65% had a deficiency, 24% had an insufficient 25-OH vitamin D level. Secondary hyperparathyroidism was not common (12%).
Our analyses showed that not only general risk factors for low BMD played a role, such as age, body mass index (BMI) and ambulatory status, but also epilepsy-related parameters such as duration of epilepsy and cumulative drug load were significantly correlated with low BMD (low DXA T-scores). Multiple regression analysis showed that cumulative drug load was the only significant epilepsy-related parameter predicting low BMD of the femur together with BMI and age.

In **chapter 5** we investigated the feasibility of calcaneus quantitative ultrasonography (QUS) as a screening method for BMD and determined the sensitivity and specificity of QUS to diagnose osteoporosis. Currently the gold standard for BMD measurement is DXA. QUS has a number of advantages over DXA because it is radiation free, relatively inexpensive, easy to use and portable. In our study population of patients with refractory epilepsy often in combination with intellectual and physical comorbidities, a more easy, portable and patient-friendly measurement of BMD compared to DXA would make screening for low BMD more easy.
In our study population 10 patients could not undergo a DXA scan because of lack of cooperation and/or anatomical restrictions versus 1 patient that could not undergo a QUS of the calcaneus because of anatomical restrictions. We found a strong and positive correlation between DXA T-scores and QUS T-scores. At a cut-off value of QUS T-score of <-1.0 we found a high sensitivity of 90.3% for osteoporosis and osteopenia. The specificity was lower with 40.8%. Therefore using a single QUS measurement as a method for screening or diagnosing osteoporosis seems not viable. However, when combining QUS and DXA by confirming all the QUS-suspected osteoporosis cases with DXA -scanning, the low specificity and therefore false hits is corrected.

In **chapter 6** we investigated the biochemical markers of bone metabolism and we looked for the association with fractures and BMD. Bone turnover markers (BTMs) are biochemical products related to the metabolic activity of bone and are categorised as markers of bone formation such as P1NP and markers of bone degradation such as sCTX. BTMs can also be used in the prediction of fracture risk.
We investigated the same patient population as in chapter 4 and 5, but patients with a recent fracture and/or bisphosphonate use were excluded, because of the influence of these factors on the BTMs.
We found increased bone resorption in patients with osteopenia and osteoporosis with increased net bone turnover in the patients with osteoporosis, compared to patients with normal BMD. We did not identify differences in BTMs between the group with normal BMD and the group with osteopenia. Net bone formation had the strongest predictive value for a history of fractures, but together with parathormone and 25-OH vitamin D it only explained a limited percentage of the variance. Alkaline phosphatase and sCTX together significantly predicted low BMD, but also with a low percentage of variance. Therefore a single measurement of the BTMs sCTX and P1NP does not qualify as early predictor for low BMD nor fractures.

In **Chapter 7** the main findings of this thesis were discussed. Furthermore it addresses the possibilities for future research.

Samenvatting

Het gebruik van anti-epileptica is geassocieerd met het optreden van veranderingen in het botmetabolisme en een verhoogd risico op fracturen. De sterkste associatie tussen een verlaagde botmineraaldichtheid (BMD) en het gebruik van anti-epileptica is van toepassing op de oudere enzym-inducerende anti-epileptica. Echter ook het gebruik van niet-enzym-inducerende anti-epileptica wordt geassocieerd met een verlaagde BMD. Bepaalde onderzoeken vinden een prevalentie van verlaagde BMD tussen de 40 tot 62%, afhankelijk van de onderzoekspopulatie.
Vanuit observaties merkten we dat bewoners van de verblijfafdeling van een tertiair epilepsiecentrum voor patiënten met refractaire epilepsie veel fracturen opliepen, soms na een minimaal trauma of een trauma met lage impact. Evaluatie van deze patiënten door een internist-endocrinoloog toonde in de meeste patiënten osteoporose of osteopenie aan, zelfs bij relatief jonge mannelijke patiënten. In dit proefschrift hadden we als doel om de prevalentie van osteopenie en osteoporose te onderzoeken in een hoog-risico populatie van patiënten met epilepsie en langdurig gebruik van anti-epileptica binnen de lang-verblijfsafdeling van een tertiair centrum voor epilepsie. Daarnaast evalueren we ook de risicofactoren, diagnostische procedures en enkele etiologische factoren.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten gepresenteerd van voorgaande studies over patiënten met epilepsie en botmineraal stoornissen en fracturen. Relatieve risico waarden van het optreden van fracturen, osteopenie en osteoporose worden indien mogelijk, berekend. Algemene en specifieke risicofactoren voor osteopenie en osteoporose bij patiënten met epilepsie worden besproken alsook de bijdragende rol van specifieke anti-epileptica op het botmetabolisme. De mogelijke patho-fysiologische mechanismen van anti-epileptica geïnduceerde botziekten worden besproken. De adviezen die gebaseerd zijn op expert-opinion ten aanzien van screening, preventie en behandeling van botziekten tijdens anti-epileptica gebruik, worden samengevat.
Wij vonden relatieve risico's tussen de 1.7 en 6.1 voor het optreden van fracturen, 1.3-3.8 voor het optreden van osteopenie en 1.7-2.4 voor het optreden van osteoporose bij patiënten met epilepsie.

In **hoofdstuk 3** onderzochten we de patiënt-kenmerken en de mogelijke voorspellende factoren voor fracturen in een groep patiënten met epilepsie en anti-epileptica gebruik, bij wie de diagnose osteoporose al gesteld was en die reeds behandeld werden met een bisfosfonaat. De meeste patiënten gebruikten enzym-inducerende anti-epileptica (94%) ofwel als monotherapie of polytherapie. Carbamazepine werd het meeste gebruikt, gevolgd door lamotrigine en oxcarbazepine.

We hebben ook geprobeerd om de hoeveelheid anti-epileptica te semi-kwantificeren door het definiëren van cumulatieve drug load als 'de totale duur van epilepsie vermengvuldigd met het huidige aantal anti-epileptica'. Regressie analyse toonde dat cumulatieve drug load de enige significante variabele was die het aantal fracturen in deze specifieke populatie voorspelde.

Voor de volgende studies werd een nieuwe patiëntengroep onderzocht die bestond uit bewoners van de lang-verblijfsafdeling van een tertiair verwijscentrum voor patiënten met refractaire epilepsie met of zonder de diagnose osteoporose.

In **hoofdstuk 4** beschrijven wij de resultaten van de screening op botmineraal aandoeningen bij patiënten van de lang-verblijfsafdeling van een tertiair verwijscentrum. De botmineraaldichtheid (BMD) werd gemeten met dual-energy X-ray absorptiometrie (DXA) met bepaling van wervelfracturen (VFA), biochemische metingen werden gedaan in de vorm van calcium, 25-OH vitamine D3, alkalisch fosfatase en parathormoon. Het doel van deze studie was om de prevalentie van botmineraalstoornissen te bepalen in dit hoog-risico cohort.
We vonden een zeer hoge prevalentie van verlaagde botmineraaldichtheid: 80% van de patiënten had een te lage BMD (48% had osteopenie en 32% had osteoporose). 52% van de patiënten met een lage BMD was tussen de 18 en 50 jaar oud en zowel mannen als vrouwen waren aangedaan. 28% van de patienten had aanwijzingen voor één of meerdere wervelfracturen op de VFA. Vitamine D deficientie kwam veel voor in dit cohort: 65% had een deficiëntie, 24% had een insufficiënte 25-OH vitamine D spiegel. Secundaire hyperparathyreoidie kwam niet vaak voor (12%).
Uit onze analyses kwam naar voren dat niet alleen de algemene risicofactoren voor een lage BMD, zoals leeftijd, body mass index (BMI) en ambulatoire status een rol speelden, maar ook dat epilepsie-gerelateerde parameters zoals duur van epilepsie en cumulatieve drug load significant gecorreleerd waren met een lage BMD (lage DXA T-scores). Multipele regressie analyse toonde dat cumulatieve drug load de enige significante epilepsie-gerelateerde parameter was die lage BMD van de femur voorspelde tezamen met BMI en leeftijd.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we de uitvoerbaarheid van de kwantitatieve echografie van de calcaneus als screeningsmethode voor de BMD en we bepaalden de sensitiviteit en specificiteit van kwantitatieve echografie voor de diagnose osteoporose. De huidige gouden standaard voor meting van de BMD is DXA. Kwantitatieve echografie heeft een aantal voordelen ten opzichte van DXA: er wordt geen gebruik gemaakt van röntgenstraling, het is relatief goedkoop, gemakkelijk in gebruik en draagbaar. In onze onderzoekspopulatie bestaande uit patiënten met refractaire epilepsie vaak in combinatie met een geestelijke handicap en lichamelijke beperkingen, zou een eenvoudige, draagbare en patiënt-vriendelijke manier van BMD meting screening op lage BMD in vergelijking met DXA, makkelijker maken.

In onze onderzoekspopulatie konden 10 patiënten geen DXA scan ondergaan vanwege beperkte patiënt-coöperatie/medewerking en/of anatomische beperkingen versus 1 patiënt die geen kwantitatieve echo van de calcaneus kon ondergaan vanwege anatomische beperkingen. We vonden een sterke positieve correlatie tussen DXA T-scores en QUS T-scores. Bij een afkappunt waarde van de echografie T-score van <-1.0 vonden we een hoge sensitiviteit van 90.3% voor osteoporose en osteopenie. De specificiteit was lager met een waarde van 40.8%. Derhalve is het gebruik van een enkele echografie meting als screening op osteoporose of voor de diagnose osteoporose niet haalbaar. Echter indien echografie en DXA gecombineerd gebruikt worden door alle op basis van echografie-verdachte osteoporose patiënten ook met DXA te scannen, dan worden de vals-positieven gecorrigeerd en daarmee ook de lage specificiteit.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we de biochemische markers van het botmetabolisme en keken we naar de associatie met fracturen en botmineraaldichtheid. Botturnover markers (BTMs) zijn biochemische producten die gerelateerd zijn aan de metabole activiteit van bot. Ze zijn onder te verdelen in markers van de botopbouw zoals P1NP en markers van de botafbraak zoals sCTX. BTMs kunnen ook gebruikt worden bij het voorspellen van het risico op fracturen.
We vonden verhoogde botresorptie bij patiënten met osteopenie en osteoporose met verhoogde netto botturnover bij patiënten met osteoporose in vergelijking met patiënten met een normale BMD. We vonden geen verschil in BTMs tussen de groep met normale BMD en de groep met osteopenie.
Netto botformatie had de sterkste voorspellende waarde voor fracturen in het verleden, maar voorspelde samen met het parathormoon en 25-OH vitamine D slechts een beperkt percentage van de variantie. Alkalische fosfatase en sCTX tezamen voorspelden significant een lage BMD, echter ook met een laag percentage variantie. Derhalve is een enkele meting van de BTMs sCTX en P1NP niet geschikt als vroege voorspeller voor lage BMD noch fracturen.

In **hoofdstuk 7** worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken. Ook worden mogelijkheden voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek besproken.