

# Invloed van anti-epileptica op foliumzuur-, vitamine B<sub>12</sub> - en homocysteïnewaarden

D. DINÇ, P.F.J. SCHULTE

**ACHTERGROND** Bij patiënten die anti-epileptica gebruiken wegens epilepsie worden vaak lagere foliumzuur- en vitamine B<sub>12</sub> - en verhoogde homocysteïnewaarden gemeten. Patiënten met een bipolaire stoornis gebruiken sommige anti-epileptica als stemmingsstabilisator.

**DOEL** Bepalen of sommige anti-epileptica foliumzuur- en vitamine B<sub>12</sub>-spiegels verlagen en de homocysteïne-spiegel verhogen.

**METHODE** Systematisch literatuuronderzoek naar de relatie tussen de anti-epileptica valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine en topiramaat enerzijds en de bloedwaarden van foliumzuur, vitamine B<sub>12</sub> en homocysteïne anderzijds.

**RESULTATEN** De overgrote meerderheid van studies bij volwassenen en kinderen toonde een samenhang tussen carbamazepinegebruik en foliumzuurverlaging. Deze samenhang ontbrak in bijna alle onderzoeken naar valproïnezuur en foliumzuurspiegel. Er was weinig tot geen bewijs voor een correlatie tussen carbamazepinegebruik en een verlaagd vitamine B<sub>12</sub> bij volwassenen of kinderen. Valproïnezuurgebruik leek wel samen te hangen met een verhoging van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel bij volwassenen en kinderen. In bijna alle studies vond men een verhoging van de homocysteïnespiegel bij volwassenen of kinderen met carbamazepinegebruik. Voor valproïnezuur werd alleen bij kinderen een duidelijke samenhang met een verhoogde homocysteïnespiegel waargenomen; bij volwassenen waren de resultaten van de studies tegenstrijdig. Over topiramaat en lamotrigine konden geen duidelijke uitspraken worden gedaan omdat er geen of te weinig onderzoeken waren gepubliceerd.

**CONCLUSIE** Bij volwassenen en kinderen met epilepsie is carbamazepinegebruik geassocieerd met een foliumzuurverlaging, lijkt valproïnezuurgebruik samen te hangen met een verhoging van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel en carbamazepinegebruik met verhoging van de homocysteïnespiegel. Valproïnezuurgebruik hangt alleen bij kinderen duidelijk samen met een verhoogde homocysteïnespiegel. Psychiaters kunnen bij volwassenen en kinderen aan wie zij carbamazepine voorschrijven foliumzuur- en homocysteïnespiegel laten controleren en bij kinderen met valproïnezuurgebruik die van homocysteïne.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)1, 20-28

**TREFWOORDEN** anti-epileptica, bipolaire stoornis, epilepsie, foliumzuur, homocysteïne, vitamine B<sub>12</sub>



ARTIKEL



Er zijn aanwijzingen dat valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine en topiramaat bij patiënten met epilepsie de bloedwaarden van vitamine B<sub>12</sub> en foliumzuur verlagen en

die van homocysteïne verhogen (Aslan e.a. 2008; Linnebank e.a. 2011). Bij de farmacotherapeutische behandeling van een bipolaire stoornis worden conform de multidiscipli-

plinaire richtlijn bipolaire stoornissen (Kupka e.a. 2015) ter stabilisatie van de stemming regelmatig valproïnezuur, carbamazepine en lamotrigine voorgeschreven. De richtlijn van de International Society for Bipolar Disorders noemt dezelfde anti-epileptica, maar noemt ook de additie van topiramaat als derde keuze bij de onderhoudsbehandeling (Yatham e.a. 2013).

### Vitamine B<sub>12</sub>, foliumzuur, homocysteïne en methylmalonzuur

Vitamine B<sub>12</sub> (cobalamine) komt gebonden aan het transporteiwit transcobalamine II de cel binnen (Wiersinga e.a. 2005). In het lysosoom wordt het cobalamine van het transcobalamine gescheiden. Vervolgens fungeert cobalamine als cofactor van twee enzymatische reacties: ten eerste de synthese van methionine uit homocysteïne (FIGUUR 1). Deze reactie vindt plaats in het cytosol onder invloed van het enzym methioninesynthetase en verbruikt foliumzuur in de vorm van methyltetrahydrofolaat. Ten tweede is in het mitochondrion adenosylcobalamine een cofactor bij de omzetting van methylmalonylco-enzym A (methylmalonyl-CoA) naar succinyl-CoA. Als methylmalonyl-CoA uit de cel in het serum terechtkomt, verliest het de CoA-groep en ontstaat methylmalonzuur. Een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie resulteert daarom in verhoogde serumconcentraties van homocysteïne en methylmalonzuur. Een verlaagde hoeveelheid foliumzuur – en daarmee een verlaagde hoeveelheid methyltetrahydrofolaat – leidt eveneens tot een verhoogde homocysteïnespiegel in het serum, maar heeft geen invloed op het methylmalonzuurmetabolisme. Homocysteïne en methylmalonzuur worden daarom gebruikt om een functionele deficiëntie van foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> te bevestigen.

### AUTEURS

**DENIZ DINÇ**, ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater, GGZ Noord-Holland-Noord; thans: zelfstandig werkend psychiater.

**P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE**, opleider psychiatrie en klinische geriatrie, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

### CORRESPONDENTIEADRES

Dr. P.F.J. Schulte, GGZ Noord-Holland-Noord, Oude Hoeve-weg 10, 1816 BT Alkmaar.

E-mail: r.schulte@ggz-nhn.nl

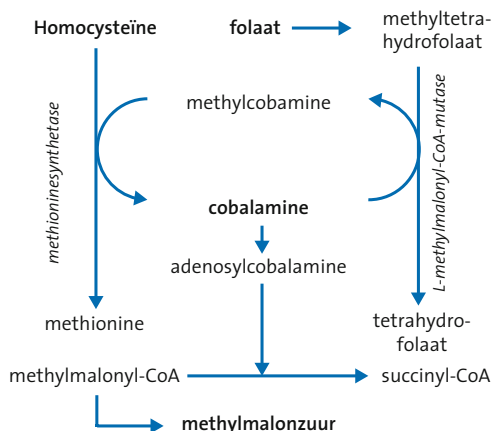
Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-6-2017.

### Gevolgen homocysteïneverhoging en foliumzuur- en vitamine B<sub>12</sub>-verlaging

De genoemde afwijkingen kunnen belangrijke gevolgen hebben voor de somatische en psychische gezondheid: een toename van de nuchtere plasmahomocysteïneconcentratie is, zelfs binnen het normale bereik, een sterke en onafhankelijke voorspeller van het risico op hart- en vaatziekten (Smulders e.a. 2013). Daarom bevelen sommigen behandeling van hyperhomocysteïnemie met foliumzuur 0,5 tot 5 mg per dag aan, maar het nut hiervan is niet ondubbelzinnig bewezen (van Binsbergen e.a. 2002). Een consultatiegroep van de WHO concludeert dat in meerdere studies een verhoogde homocysteïnespiegel met cognitieve achteruitgang en cerebrale atrofie correleert en een voorspeller is voor de ontwikkeling van dementie (De Benoist 2008).

**FIGUUR 1** Metabolisme van vitamine B<sub>12</sub> (cobalamine), foliumzuur, homocysteïne en methylmalonzuur



Somatische gevolgen van een foliumzuur- of vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie zijn een macrocytaire anemie, en bij vitamine B<sub>12</sub>-tekort ook de gecombineerde strengziekte. Een ernstig vitamine B<sub>12</sub>-tekort kan beperkingen van geheugen en cognitie veroorzaken. Ook is er matig bewijs voor een associatie tussen een lage foliumzuurconcentratie en beperkingen van de cognitieve functie bij volwassenen (De Benoist 2008; Lachner e.a. 2012; Bottiglieri 2013). Deze vitaminetekorten kunnen in principe eenvoudig worden verholpen door orale respectievelijk parenterale toediening van de ontbrekende stof.

Voor de psychiater is verder belangrijk dat talrijke onderzoeken een lage foliumzuurspiegel bij patiënten met een depressieve stoornis aantonen en een associatie tussen een lage foliumzuurspiegel en verminderde respons op antidepressiva (Alpert e.a. 2000; Papakostas e.a. 2012). Meerdere onderzoekers hebben een positief effect van foliumzuur(metabolieten) als additie bij antidepressiva gevonden (Coppen & Bailey 2000; Resler e.a. 2008; Papakostas e.a. 2012).

### Vraagstelling

Wij stelden ons daarom de vraag in hoeverre foliumzuur-, vitamine B<sub>12</sub>- en homocysteïnewaarden beïnvloed worden door de bij bipolaire stoornissen gebruikte anti-epileptica valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine en topiramaat.

### METHODE

In Ovid Medline zochten wij in juni 2014 op de trefwoorden 'valproic acid AND homocysteine'. Ook zochten we op de trefwoorden 'valproic acid AND vitamin B<sub>12</sub>' en vervolgens 'valproic acid AND folic acid'. Dezelfde zoekstrategie volgden we ook voor carbamazepine, topiramaat en lamotrigine. De gevonden samenvattingen werden gescreend en bij twijfel werd de volledige tekst van de publicatie beoordeeld. Verder werden de literatuurlijsten van de gevonden artikelen nagekeken op onontdekte publicaties. In november 2015 en januari 2017 werd de search nog eens herhaald, nu ook met gebruik van betreffende MeSH-terminen.

### RESULTATEN

Wij vonden 34 studies - de eerste uit 1987, de laatste uit 2015 - waarin de auteurs bij volwassenen of kinderen de samenhang tussen gebruik van valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine en topiramaat enerzijds en afwijking van foliumzuur-, vitamine B<sub>12</sub>- en homocysteïnewaarden anderzijds onderzochten (TABEL 1; zie: [www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl](http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl)). Veruit de meeste publicaties betroffen valproïnezuur en carbamazepine (elk 24 studies). Voor lamotrigine en topiramaat werden 4 respectievelijk 3 publicaties gevonden. Alle onderzoeken vonden bij pati-

enten met epilepsie plaats, met uitzondering van Al-Musaed e.a. (1992), die patiënten met trigeminusneuralgie onderzochten. Wij hebben geen onderzoek bij patiënten met een psychiatrische stoornis kunnen vinden.

De opzet van de onderzoeken was overwegend crosssectioneel: een vergelijking van een groep anti-epilepticagebruikers met een groep gebruikers van een ander anti-epilepticum, een al dan niet gematchte controlegroep zonder epilepsie of (zelden) een groep patiënten met epilepsie zonder medicatiegebruik. In veel gevallen bestond de onderzoekspopulatie uit patiënten met epilepsie die een van meer anti-epileptica of een combinatie gebruikten, wat de interpretatie bemoeilijkt. Negen onderzoeksgroepen hebben de verandering van foliumzuur-, vitamine B<sub>12</sub>- en homocysteïnewaarden prospectief vanaf de start van de behandeling met het anti-epilepticum of vanaf de overstap van het ene anti-epilepticum op een andere gevolgd (Attilakos e.a. 2006; Gidal e.a. 2005; Hauser e.a. 1996; Isojärvi e.a. 1997; Kim e.a. 2013; Kumar e.a. 2013; Sander e.a. 1992; Sharma e.a. 2015; Verrotti e.a. 2000). De meeste studies includeerden minder dan 100 deelnemers, maar er is ook één groot onderzoek verricht bij 2730 personen (Linnebank e.a. 2011).

In 11 onderzoeken vergeleek men gebruikersgroepen van verschillende anti-epileptica in mono- of polytherapie (in de onderzochte populaties includeerde men 10 maal carbamazepine, 9 maal valproïnezuur, 4 maal fenobarbital, 3 maal oxcarbazepine, 3 maal fenytoïne, 2 maal primidon, en nog 5 andere middelen elk 1 keer) met een controlegroep (Apeland e.a. 2000; Aslan e.a. 2008; Belcastro e.a. 2010; Bentsen e.a. 1983; Bochyńska e.a. 2012; Fernandez-Miranda e.a. 2005; Kurul e.a. 2007; Linnebank e.a. 2011; Munisamy e.a. 2015; Schwaninger e.a. 1999; Sener e.a. 2006). Voor zover zij geen analyse per middel geven, zijn betreffende conclusies niet mogelijk. In 7 onderzoeken vond men bij de gebruikersgroep van anti-epileptica een verlaging van foliumzuur (Aslan e.a. 2008; Belcastro e.a. 2010; Fernandez-Miranda e.a. 2005; Linnebank e.a. 2011; Munisamy e.a. 2015; Schwaninger e.a. 1999; Sener e.a. 2006), maar drie vinden geen samenhang (Bentsen e.a. 1983, Bochyńska e.a. 2012, Kurul e.a. 2007). Sener e.a. (2006) stellen een correlatie vast tussen duur van het medicijngebruik en afname van de foliumzuurspiegel. Slechts in één van de genoemde onderzoeken vond men een verlaging van vitamine B<sub>12</sub>-spiegel bij gebruikers van anti-epileptica (Munisamy e.a. 2015). Maar in 8 van de 9 onderzoeken stelde men een verhoging van de homocysteïnewaarde vast (Apeland e.a. 2000; Aslan e.a. 2006; Belcastro e.a. 2010; Bochyńska e.a. 2012; Fernandez-Miranda e.a. 2005; Munisamy e.a. 2015; Schwaninger e.a. 1999; Sener e.a. 2006, maar niet Kurul e.a. 2007), welke negatief correleert met de foliumzuurspiegel (Apeland e.a. 2001;

Fernandez-Miranda e.a. 2005; Schwaninger e.a. 1999). Na behandeling met B-vitamines daalt de homocysteïne-spiegel (Bochyńska e.a. 2012; Fernandez-Miranda e.a. 2005; Linnebank e.a. 2011).

In het navolgende bespreken wij de onderzoeken waarin men specifiek naar één anti-epilepticum keek.

### Foliumzuur

In 6 studies vond men bij volwassenen die alleen *carbamazepine* gebruiken een lagere foliumzuurspiegel dan in de controlegroep (Al-Musaed e.a. 1992; Apeland e.a. 2001; Chuang e.a. 2012; Goggin e.a. 1987; Kishi e.a. 1997; Linnebank e.a. 2011). In één onderzoek stijgt de foliumzuurspiegel als carbamazepine door oxcarbazepine wordt vervangen (Isojärvi e.a. 1997). Alleen Bentsen e.a. (1983) vinden bij 23 personen na gemiddeld zes maanden carbamazepinegebruik geen significante foliumzuurspiegelverlaging vergeleken met de spiegel bij de start van de behandeling en ook Sener e.a. (2006) vinden bij hun kleine groep carbamazepinegebruikers geen verlaagd foliumzuur.

Een vergelijkbaar beeld wordt gezien bij kinderen of adolescenten die carbamazepine gebruiken: in 2 onderzoeken vindt men geen verband tussen carbamazepinegebruik en foliumzuurspiegelverlaging (Keenan e.a. 2014 en Kumar e.a. 2013), maar in 7 andere onderzoeken wel (Attilakos e.a. 2006; Deda e.a. 2003; Hauser e.a. 1996; Keenan e.a. 2014; Kumar e.a. 2013; Verrotti e.a. 2000; Vilaseca e.a. 2000).

Bij volwassenen met *valproïnezuur* als monotherapie vinden onderzoekers in 2 studies een verlaging van foliumzuur (Chuang e.a. 2012; Munisamy e.a. 2015). Verder zien Linnebank e.a. (2011) in hun grote onderzoeksgroep een associatie tussen valproïnezuurgebruik en een lagere foliumzuurspiegel. Daarentegen kon men in 3 andere studies geen negatief effect van valproïnezuur op de foliumzuurspiegel aantonen (Bentsen e.a. 1983; Gidal e.a. 2005; Goggin e.a. 1987).

Bij kinderen is de situatie nog gunstiger: in 5 van 7 onderzoeken vindt men geen lagere foliumzuurspiegel in de groep van valproïnezuurgebruikers dan in de controlegroep (Geda e.a. 2002; Keenan e.a. 2014; Kishi e.a. 1997; Kurul e.a. 2007; Ozdemir e.a. 2011, in tegenstelling tot Karabiber e.a. 2003; Sharma e.a. 2015). Start met valproïnezuur leidt in één onderzoek niet tot een verlaging van de foliumzuurspiegel (Hauser e.a. 1996), en in een ander onderzoek zelfs tot een stijging (Attilakos e.a. 2006).

*Lamotriginegebruik* wordt slechts in 1 van 3 studies geassocieerd met een verlaging van foliumzuurwaarden (Ni e.a. 2015, in tegenstelling tot Chuang e.a. 2012; Gidal e.a. 2005; Sander e.a. 1992). In de enige studie bij topiramaat vindt men geen verlaging van foliumzuur (Kim e.a. 2013).

### Vitamine B<sub>12</sub>

In geen van de 3 studies bij volwassenen vindt men een verlaging van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel in de groep gebruikers van *carbamazepine* versus een controlegroep (Apeland e.a. 2001; Linnebank e.a. 2011; Rościszewska e.a. 1993). Tussen gebruikers van carbamazepine en valproïnezuur vinden Bochyńska e.a. (2012) geen verschil in vitamine B<sub>12</sub>-spiegels. Slechts in één onderzoek vindt men enige aanwijzing dat carbamazepine wellicht vitamine B<sub>12</sub> verlaagt (Isojärvi e.a. 1997): na vervanging van carbamazepine door oxcarbazepine stijgt de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel. Bij kinderen wordt een vergelijkbaar beeld gezien: instelling op carbamazepine verlaagt de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel in 4 van de 5 onderzoeken niet, of ten minste niet significant (Attilakos e.a. 2006; Deda e.a. 2003; Keenan e.a. 2014; Vilaseca e.a. 2000, in tegenstelling tot Karabiber e.a. 2003).

Gebruik van *valproïnezuur* bij volwassenen is in 2 van 3 onderzoeken geassocieerd met een verhoging van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel (Gidal e.a. 2005; Linnebank e.a. 2011, in tegenstelling tot Ni e.a. 2015, een bevinding met weinig zeggingskracht). Bij kinderen is dat bij 5 onderzoeken het geval (Attilakos e.a. 2006; Hauser e.a. 1996; Keenan e.a. 2014; Ozdemir e.a. 2011; Vilaseca e.a. 2000), terwijl men in nog eens drie onderzoeken geen verlaging van de vitamine B<sub>12</sub> vindt bij valproïnezuurgebruik (Geda e.a. 2002; Karabiber e.a. 2003; Verrotti e.a. 2000).

Instelling op *topiramaat* leidt zes maanden na start in één onderzoek niet tot een significante verandering van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel (Kim e.a. 2013), terwijl een ander onderzoek wel een verlaging vindt, geassocieerd met topiramaat (Linnebank e.a. 2011). Lamotriginegebruik is in een (te kleine) studie niet geassocieerd met een afwijkende vitamine B<sub>12</sub>-spiegel (Ni e.a. 2015).

### Homocysteïne

In alle 4 de gevonden studies vindt men een samenhang tussen *carbamazepinegebruik* en verhoogd homocysteïne (Linnebank e.a. 2011; Apeland e.a. 2001; Sener e.a. 2006; Chuang e.a. 2012). Bij kinderen en adolescenten zijn 3 van de 4 studies positief (Karabiber e.a. 2003; Verrotti e.a. 2000; Vilaseca e.a. 2000, maar niet Kumar e.a. 2013). In een kleine, vijfde studie steeg de homocysteïnespiegel en nam het aantal patiënten met een te hoge spiegel na instelling toe, maar dit was niet significant (Attilakos e.a. 2006).

Wat betreft *valproïnezuur* zijn de resultaten bij volwassenen onbeslist: in 2 studies vindt men wél en in 3 géén verhoging van homocysteïne (Chung e.a. 2012; Sener e.a. 2006, versus Gidal e.a. 2005; Ni e.a. 2015; Ozdemir e.a. 2011). Echter, bij kinderen zijn alle 6 de studies positief (Attilakos e.a. 2006; Karabiber e.a. 2003; Sharma e.a. 2015; Verrotti e.a. 2000; Vilaseca e.a. 2000; Vurucu e.a. 2008).

Bij *topiramaat* tonen de 2 gevonden studies bij volwassenen beide een samenhang met een verhoogd homocysteïne (Kim e.a. 2013; Linnebank e.a. 2011). In het enige onderzoek naar lamotrigine en homocysteïne vond men geen afwijkingen (Ni e.a. 2015).

## DISCUSSIE

De overgrote meerderheid van studies bij volwassenen en kinderen toont een samenhang tussen carbamazepinegebruik en foliumzuurverlaging. Een dergelijke samenhang ontbreekt in alle onderzoeken naar valproïnezuur bij kinderen. Bij volwassen valproïnezuurgebruikers zijn de resultaten tegenstrijdig. Er is weinig tot geen bewijs voor een correlatie tussen carbamazepinegebruik en een verlaagde concentratie vitamine B<sub>12</sub> bij volwassenen of kinderen. Valproïnezuurgebruik lijkt daarentegen samen te hangen met een verhoging van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel bij volwassenen en kinderen. Bijna alle studies vinden een verhoging van homocysteïnewaarden bij volwassenen of kinderen met carbamazepinegebruik. Bij valproïnezuur wordt alleen bij kinderen een duidelijke samenhang tussen het medicatiegebruik en een verhoogde homocysteïnespiegel waargenomen. Bij volwassenen zijn de resultaten van de studies tegenstrijdig. Over topiramaat en lamotrigine kunnen geen duidelijke uitspraken over genoemde afwijkingen worden gedaan omdat er geen of te weinig onderzoeken hiernaar zijn gepubliceerd. Mogelijk dat ook topiramaatgebruik geassocieerd is met een verhoogde homocysteïnespiegel.

### Beperkingen

Een beperking van ons literatuuroverzicht is het ontbreken van een kwalitatieve beoordeling van de gebruikte meetmethodes. Een tweede beperking is de veelal kleine omvang van de studies. Voor zover er positieve bevindingen zijn, worden deze echter eerder onderstreept, omdat deze ondanks heterogeniteit in meetmethodes worden gevonden. Echter, negatieve bevindingen zouden hiervan wel een gevolg kunnen zijn.

### Epilepsie of anti-epileptica als oorzaak?

Op één onderzoek na, zijn alle studies bij patiënten met epilepsie verricht, waardoor de correlaties mogelijk samenhangen met bijzonderheden van deze diagnosegroep. Er is echter een aantal argumenten om aan te nemen dat vooral het anti-epilepticagebruik de oorzaak van de gevonden afwijkingen is. De spiegelveranderingen nemen toe naarmate patiënten anti-epileptica langer gebruiken. Vervanging van carbamazepine door oxcarbazepine verbetert de vitaminespiegels (Isojärvi 1997). Een hogere dosis carbamazepine en valproïnezuur correleert negatief met

de foliumzuurspiegel (Linnebank e.a. 2011). In vier studies correleren de spiegels van foliumzuur en homocysteïne negatief met elkaar (Apeland e.a. 2000; Fernandez-Miranda e.a. 2005; Kishi e.a. 1997; Schwaninger e.a. 1999). Het ligt voor de hand hier een oorzakelijk verband te zien, omdat foliumzuurbrek tot een verhoging van homocysteïne leidt (zoals we in de inleiding aangaven).

Behandeling met B-vitamines normaliseert de laboratoriumafwijkingen (Bochyńska e.a. 2012; Hernandez e.a. 2005; Linnebank e.a. 2011), de scores op de *Beck Depression Inventory* (Bochyńska e.a. 2012) en het verbaal geheugen (Hernandez e.a. 2005); afwijkingen die met de verlaagde vitaminewaarden kunnen samenhangen. Dit wijst erop dat behandeling mogelijk is en wellicht ook een gunstig effect heeft op de psychische conditie. Homocysteïne kan ook worden verhoogd door nierfunctiestoornissen (Smulders e.a. 2013), waarnaar in twee onderzoeken werd gekeken: de creatinewaarde was niet verhoogd (Fernandez-Miranda e.a. 2005; Linnebank e.a. 2011).

Epilepsie als oorzaak van de afwijkingen lijkt ook minder waarschijnlijk omdat men in verschillende studies een controlegroep van patiënten met epilepsie zonder medicatiegebruik includeerde en meer afwijkingen vond in de groep gebruikers van anti-epileptica (Bochyńska e.a. 2012; Linnebank e.a. 2011; Sener e.a. 2006). Verschil in dieet verklaart de bevindingen niet (Al-Musaed e.a. 1992; Goggin e.a. 1987). Genetische mutaties met invloed op de foliumzuurspiegel of homocysteïnestofwisseling beïnvloeden deze in sommige onderzoeken, maar verklaren niet de uitslagen bij verschillende anti-epileptica (Apeland e.a. 2001; Belcastro e.a. 2010; Munisamy e.a. 2015; Semmler e.a. 2013; Vilaseca e.a. 2000; Vurucu e.a. 2008).

Overigens is het precieze mechanisme hoe anti-epileptica tot verlaging van foliumzuur- en vitamine B<sub>12</sub>-spiegels en verhoging van de homocysteïnespiegel leiden grotendeels onopgehelderd. Anti-epileptica, onder ander carbamazepine, maar niet valproïnezuur, kunnen cytochroom P450-en glucoronyltransferase-enzymen in de lever induceren en daarmee de afbraak van foliumzuur bevorderen (Kishi e.a. 1997; Patsalos e.a. 2003). Valproïnezuur verlaagt bij ratten de concentratie van methioninesynthetase, wat een stijging van homocysteïne kan verklaren (Alonso-Aperte e.a. 1999). In een klein onderzoek met elk vijf patiënten werd een slechtere absorptie van foliumzuur in de darm twee maanden na start met carbamazepine of valproïnezuur gevonden (Hendel e.a. 1984).

### Onderzoek bij patiënten met bipolaire stoornis

Voor psychiaters leiden onze bevindingen tot de vraag of de beschreven afwijkingen zich ook onder hun patiënten met een bipolaire stoornis voordoen die zij met anti-epi-

leptica, in het bijzonder carbamazepine of valproïnezuur, behandelen. Hiernaar is vooralsnog geen systematisch onderzoek verricht.

Bij het behandelcentrum voor bipolaire stoornissen van GGZ Noord-Holland-Noord in Alkmaar boden wij patiënten met een stoornis uit het bipolaire spectrum vanaf januari 2010 tot augustus 2015 in het kader van hun (minimaal jaarlijkse) laboratoriumcontrole bepaling van foliumzuur, vitamine B<sub>12</sub> en soms ook homocysteïne aan. Bij 62 patiënten werd bloed afgenomen. Van hen gebruikten 7 valproïnezuur, 13 lamotrigine, en elk 1 patiënt carbamazepine en topiramaat (dubbeltelling mogelijk). Wij vonden in deze pilot onder 62 patiënten 13 keer een foliumzuurdeficiëntie (21,0% (95%-BI: 12,6-32,8)), bij 7 van 46 patiënten een duidelijk vitamine B<sub>12</sub>-gebrek, 2 keer een twijfelgeval gecombineerd met een te hoge concentratie methylmalonzuur (wat op een functioneel tekort wijst) en 2 twijfelgevallen met een normale concentratie methylmalonzuur. Met andere woorden: 19,6% had een (functionele) vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie (95%-BI: 10,4-33,4). Homocysteïne was bij 5 van 23 patiënten verhoogd (21,7% (95%-BI: 9,2-42,3)).

In twee onderzoeken onder 97 respectievelijk 70 patiënten die nieuw bij psychiatrische poliklinieken van GGZ Breburg aangemeld waren, vond men significant lagere percentages: een foliumzuurdeficiëntie bij 3,1% respectievelijk 0% en een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie bij 8,2% respectievelijk 2,8% van de onderzochte populatie (van den Berg e.a. 2014; Swolfs e.a. 2011).


Deze data wijzen erop dat deficiëntie van foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> en een verhoogde homocysteïnespiegel inderdaad bij patiënten met een bipolaire stoornis vaak voorkomen. De prevalentie is minstens even hoog als bij patiënten met epilepsie (namelijk bij epilepsie tussen de

6% en 17%, Aslan e.a. 2008; Linnebank e.a. 2011) en hoger dan bij algemene ambulante psychiatrische patiënten. Gezien de lage frequentie van carbamazepine- en valproïnezuurgebruik van de onderzochte patiëntenpopulatie is het uitermate onwaarschijnlijk dat de verontrustend hoge prevalentie van afwijkingen in deze omvang het gevolg zijn van het medicatiegebruik.

## CONCLUSIE

Carbamazepinegebruik is bij volwassenen en kinderen met epilepsie geassocieerd met een foliumzuurverlaging. Valproïnezuurgebruik lijkt daarentegen samen te hangen met een verhoging van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel bij volwassenen en kinderen. In bijna alle studies vindt men een verhoging van homocysteïne bij volwassenen of kinderen met carbamazepinegebruik. Bij valproïnezuur wordt alleen bij kinderen een duidelijke samenhang tussen het medicatiegebruik en een verhoogde homocysteïnespiegel waargenomen.

In het algemeen bevelen de in ons systematisch literatuuroverzicht genoemde auteurs bij patiënten met epilepsie die anti-epileptica gebruiken standaardcontrole van homocysteïne, en sommige auteurs ook foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> aan. Overigens heeft deze aanbeveling nog geen ingang in neurologische richtlijnen gevonden. De psychiater kan overwegen bij volwassenen en kinderen aan wie hij of zij carbamazepine voorschrijft foliumzuur en homocysteïnespiegel te controleren en de laatstgenoemde bepaling ook bij kinderen met valproïnezuurgebruik uit te voeren.

 K.E.M. van den Berg en S.N. Swolfs deelden aanvullende data uit hun onderzoek.

**TABEL 1** is op de website van het Tijdschrift opgenomen.

## LITERATUUR

- Alonso-Aperte E, Ubeda N, Achón M, Pérez-Miguelsanz J, Varela-Moreiras G. Impaired methionine synthesis and hypomethylation in rats exposed to valproate during gestation. *Neurology* 1999; 52: 750-6.
- Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition* 2000; 16: 544-6.
- al-Musaed AA, Zakrzewska JM, Bain BJ. Carbamazepine and folic acid in trigeminal neuralgia patients. *J R Soc Med* 1992; 85: 19-22.
- Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE, Kristensen O. Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 217-23.
- Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE, Vefring H, Kristensen O. Folate, homocysteine and methionine loading in patients on carbamazepine. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 294-9.
- Aslan K, Bozdemir H, Unsal C, Guvenc B. The effect of antiepileptic drugs on vitamin B12 metabolism. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 26-35.
- Attilakos A, Papakonstantinou E, Schulpis K, Voudris K, Katsarou E, Mastroianni S, e.a. Early effect of sodium valproate and carbamazepine monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 71: 229-32.
- Belcastro V, Striano P, Gorgone G, Costa C, Ciampa C, Caccamo D, e.a. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2010; 51: 274-9.
- Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. A controlled study. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 235-41.

- Berg KEM van den, Rijnders CAT, van Dam A, van de Ven ALM, van der Feltz-Cornelis CM, e.a. Somatiek in de ambulante psychiatrie: de toegevoegde waarde van een standaard lichamelijk onderzoek tijdens de ambulante intake. *Tijdschr Psychiatr* 2014; 56: 299-306.
- Binsbergen JJ van, Verschuren WMM, Blom HJ. Hyperhomocysteinemie: opsporen en behandelen? *Huisarts Wet* 2002; 45: 360-363.
- Bochyńska A, Lipczyńska-Łojkowska W, Gugala-Iwaniuk M, Lechowicz W, Restel M, Graban A, e.a. The effect of vitamin B supplementation on homocysteine metabolism and clinical state of patients with chronic epilepsy treated with carbamazepine and valproic acid. *Seizure* 2012; 21: 276-81.
- Bottiglieri T. Folate, vitamin B<sub>12</sub>, and S-adenosylmethionine. *Psychiatr Clin North Am* 2013; 36: 1-13.
- Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, e.a. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012; 53: 120-8.
- Coppens A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000; 60: 121-30.
- De Benoist B. Conclusions of a WHO technical consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (suppl.): 238-44.
- Deda G, Caksen H, Içağasioğlu D. Effect of long-term carbamazepine therapy on serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 193-6.
- Fernandez-Miranda C, de la Pena P, Penas M, Saiz, Gomez P, Gómez de la Cámara A. Hyperhomocysteinemia and treatment with antiepileptic drugs. Effects of different doses of folic acid. *Med Clin* 2005; 124: 521-4.
- Geda G, Caksen H, Içağasioğlu D. Serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children receiving long-term valproate therapy. *Acta Neurol Belg* 2002; 102: 122-6.
- Gidal BE, Tamura T, Hammer A, Vuong A. Blood homocysteine, folate and vitamin B-12 concentrations in patients with epilepsy receiving lamotrigine or sodium valproate for initial monotherapy. *Epilepsy Res* 2005; 64: 161-6.
- Goggin T, Gough H, Bissessar A, Crowley M, Baker M, Callaghan N. A comparative study of the relative effects of anticonvulsant drugs and dietary folate on the red cell folate status of patients with epilepsy. *Q J Med* 1987; 65: 911-9.
- Hauser E, Seidl R, Freilinger M, Male C, Herkner K. Hematologic manifestations and impaired liver synthetic function during valproate monotherapy. *Brain Dev* 1996; 18: 105-9.
- Hendel J, Dam M, Gram L, Winkel P, Jørgensen I. The effects of carbamazepine and valproate on folate metabolism in man. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 226-31.
- Hernandez R, de los Angeles Fernandez M, Miranda G, & Suastegui R. Disminucion de acido folico y alteraciones cognitivas en pacientes con epilepsia tratados con fenitoina de carbamazepine, estudio piloto. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 522-31.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Basic haematological parameters, serum gamma-glutamyl-transferase activity, and erythrocyte folate and serum vitamin B12 levels during carbamazepine and oxcarbazepine therapy. *Seizure* 1997; 6: 207-11.
- Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E, Yakinci C, Otlu B, Yologlu S. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev* 2003; 25: 113-35.
- Keenan N, Sadler LG, Wiltshire E. Vascular function and risk factors in children with epilepsy: associations with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1087-94.
- Kim DW, Lee SY, Shon YM, Kim JH. Effects of new antiepileptic drugs on circulatory markers for vascular risk in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: e146-9.
- Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci* 1997; 145: 109-12.
- Kumar V, Aggarwal A, Sharma S, Chillar N, Mittal H, Faridi MM. Effect of carbamazepine therapy on homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in children with epilepsy. *Indian Pediatr* 2013; 50: 469-72.
- Kupka R, Goossens P, van Bendegem M, Daemen P, Daggenvoorde D, Daniels M, e.a. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen (3e herz. versie). Utrecht: Trimbos-instituut/De Tijdstroom; 2015.
- Kurul S, Unalp A, Yiş U. Homocysteine levels in epileptic children receiving antiepileptic drugs. *J Child Neurol* 2007; 22: 1389-92.
- Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24: 5-15.
- Linnebank M, Moskau S, Semmler A, Widman G, Stoffel-Wagner B, Weller M., e.a. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Ann Neurol* 2001; 69: 352-9.
- Munisamy M, Al-Gahtany M, Tripathi M, Subbiah V. Impact of MTHFR (C677T) gene polymorphism on antiepileptic drug monotherapy in North Indian epileptic population. *Ann Saudi Med* 2015; 35: 51-7.
- Ni G, Qin J, Li H, Chen Z, Zhou Y, Fang Z, e.a. Effects of antiepileptic drug monotherapy on one-carbon metabolism and DNA methylation in patients with epilepsy. *PLoS One* 2015; 10: e0125656.
- Ozdemir O, Yakut A, Dinleyici EC, Aydogdu SD, Yazar C, Colak O. Serum asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, vitamin B(12), folate levels, and lipid profiles in epileptic children treated with valproic acid. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 873-7.
- Papakostas GI, Cassiello CF, Iovieno N: Folate and S-adenosylmethionine for major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2012; 57: 406-13.

- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-81.
- Resler G, Lavie R, Campos J, Mata S, Urbina M, García A, Apitz R, Lima L: Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15: 145-52.
- Rościszewska D, Motta E, Guz I. Serum levels of vitamin B12 in epileptic patients treated with carbamazepine. *Neurol Neurochir Pol* 1993; 27: 671-5.
- Sander JW, Patsalos PN. An assessment of serum and red blood cell folate concentrations in patients with epilepsy on lamotrigine therapy. *Epilepsy Res* 1992; 13: 89-92.
- Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA, Walter-Sack I. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999; 40: 345-50.
- Semmler A, Moskau-Hartmann S, Stoffel-Wagner B, Elger C, Linnebank M. Homocysteine plasma levels in patients treated with antiepileptic drugs depend on folate and vitamin B12 serum levels, but not on genetic variants of homocysteine metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 665-9.
- Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure* 2006; 15: 79-85.
- Sharma TK, Vardey SK, Sitaraman S. Evaluate the effect of valproate monotherapy on the serum homocysteine, folate and vitamin B12 levels in epileptic children. *Clin Lab* 2015; 61: 933-40.
- Smulders YM, den Heijer M, Blom HJ. Stand van zaken, homocysteïnebepaling: aanvinken of doorhalen? *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157: A6265.
- Swolfs SN, Boerkoel RA, Rijnders CAT. De meerwaarde van een somatische screening op een polikliniek psychiatrie. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 201-10.
- Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* 2000; 41: 253-7.
- Vilaseca MA, Monrós E, Artuch R, Colomé C, Farré C, Valls C, e.a. Anti-epileptic drug treatment in children: hyperhomocysteinemia, B-vitamins and the 677C-->T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4: 269-77.
- Vurucu S, Demirkaya E, Kul M, Unay B, Gul D, Akin R, e.a. Evaluation of the relationship between C677T variants of methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in children receiving antiepileptic drug therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 844-8.
- Wiersinga WJ, de Rooij SE, Huijmans JG, Fischer C, Hoekstra JB. De diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 2789-94.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, e.a. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15: 1-44.



## SUMMARY

# The use of anticonvulsants and the levels of folate, vitamin B<sub>12</sub> and homocysteine

D. DINÇ, P.F.J. SCHULTE

**BACKGROUND** Patients with epilepsy who use anticonvulsants frequently show low levels of folate and vitamin B<sub>12</sub> and high levels of homocysteine. Patients with bipolar disorder use some anticonvulsants as mood stabilisers.

**AIM** To determine whether some anticonvulsants lower folate and vitamin B<sub>12</sub> and raise homocysteine levels.

**METHOD** Systematic literature search to determine the relation between the anticonvulsants valproic acid, carbamazepine, lamotrigine and topiramate on the one hand and blood levels of folate, vitamin B<sub>12</sub> and homocysteine on the other hand.

**RESULTS** The vast majority of studies in adults and children showed a correlation between use of anticonvulsant carbamazepine and decrease of the folate level. Hardly any of the studies that examined the effect of valproic acid on folate levels found a correlation. There was next to no evidence of a correlation between the use of carbamazepine and a low vitamin B<sub>12</sub> level in adults or children. In adults and children the use of valproic acid was found to correlate with a higher vitamin B<sub>12</sub> level. Nearly all studies found an increase in homocysteine in adults and children using carbamazepine. Among the users of valproic acid, it was only children who showed a clear association with a rise in homocysteine level. The results for adults were contradictory. We were unable to make any clear statement about topiramate or lamotrigine because there have been very few publications about these anticonvulsants.

**CONCLUSION** In adults and children with epilepsy use of carbamazepine is associated with a decrease of folate, valproic acid with a rise in the vitamin B<sub>12</sub> level, and carbamazepine with an increase in homocysteine. Valproic acid showed only in children an association with the rise of the homocysteine level. Psychiatrists may find it advisable to control the levels of folate and homocysteine in adults and children who are taking carbamazepine and to measure homocysteine level in children taking valproic acid.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)1, 20-28

**KEY WORDS** anticonvulsants, bipolar disorder, epilepsy, folate, homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>