

**TABEL 1 Relatie tussen anti-epileptische gebruik, foliumzuur, vitamine B<sub>12</sub> en homocysteïne**

De auteur, jaar, land	Onderzoeksoepzet	Vitamine B <sup>12</sup>	Foliumzuur	Homocysteïne	Opmerking
Al-Musaed, Groot-Brittannië 1992	Crosssectioneel: 133 volwassen patiënten met trigeminusneuralgie en 3 jaar intermitterend carbamazepinegebruik, waarvan minimaal de laatste 3 maanden constant; 10 controlepersonen zonder carbamazepinegebruik (controlegroep)		Lagere foliumzuurspiegel in erythrocyten bij carbamazepinegroep dan controlegroep. Meer patiënten met deficiëntie in de carbamazepinegroep (24,8%) dan in de controlegroep (5,6%) (ARR 21,2% (95%-BI 13,0-29,3).		Geen verschil in dieetinname van foliumzuur tussen de 2 groepen. De auteurs vermelden een 'dramatische toename' van de foliumzuurspiegel in erythrocyten bij 25 patiënten met een aanzienlijk te lage spiegel, die gedurende 4 weken met foliumzuur werden behandeld.
Apeland, 2000, Noorwegen	Crosssectioneel: 34 volwassen patiënten met epilepsie, chronisch behandeld met een of meerdere anti-epileptica (groep 1: n = 21, gebruikers van uitsluitend inducerders van CYP-enzymen (carbamazepine, fenobarbital of primidon)); groep 2: n = 6, gebruikers van CYP-inhibitoren (alleen op valproïnezuur, soms gecombineerd met clonazepam, vigabatrine of lamotrigine) en groep 3: n = 7, gebruikers van de combinatie carbamazepine en valproïnezuur, soms met topiramaat, vergeleken met 34 gezonde, op leeftijd, geslacht, BMI en rookgedrag gematchte personen ((controle)groep 4).		Negatieve correlatie tussen foliumzuur- en homocysteïnespiegel	In de totale patiëntengroep vaker een te hoge homocysteïne spiegel dan in controlegroep (58,8% versus 35,3%). Dit was eveneens vaker het geval bij groep 1 (89,5%) dan bij groep 3 (0%).	Zeer kleine groepen
Apeland, 2001, Noorwegen	Crosssectioneel: 42 volwassen patiënten met epilepsie, chronisch behandeld met carbamazepine monotherapie (groep 1), vergeleken met 42 gezonde, op leeftijd, geslacht, BMI en rookgedrag gematchte personen ((controle)groep 2).	Geen verschil in gemiddelde vitamine B <sup>12</sup> -waarde tussen de 2 groepen. Alleen in groep 2 werd 1 patiënt met een te lage vitamine B <sup>12</sup> -waarde gevonden.	Groep 1 had lagere gemiddelde foliumzuurwaarden dan groep 2. Tien carbamazepinepatiënten gebruikten multivitaminetabletten en toonden hogere foliumzuurwaarden dan de carbamazepinegebruikers zonder vitaminegebruik.	In groep 1 een hogere gemiddelde homocysteïne waarde, 23,8% van groep 1 en 4,8% van groep 2 toonden een te hoge homocysteïne waarde (ARR 19,1% (95%-BI 4,7-33,5).	Zeer kleine groepen; De voor de foliumzuurstofwisseling belangrijke C677T-mutatie kwam in beide groepen even vaak voor en was geassocieerd met een hogere homocysteïne- en lagere foliumzuurspiegel.
Aslan, 2008, Turkije	Crosssectioneel: 45 volwassen patiënten behandeld met monotherapie (carbamazepine (n = 26), oxcarbazepine (n = 4) of valproïnezuur (n = 15)) (groep 1) en 23 gezonde op leeftijd, geslacht, rookgedrag en alcoholgebruik gematchte personen zonder anti-epileptische gebruik. ((controle)groep 2).	Geen verschil in gemiddelde vitamine B <sup>12</sup> waarden tussen de 2 groepen. Vitamine B <sup>12</sup> was bij 17,8% van groep 1 en bij 8,7% van groep 2 te laag (ARR 9,1% (95%-BI 7,0-25,1), 23,0% van de carbamazepinegebruikers had een te lage vitamine B <sup>12</sup> -spiegel (ARR met groep 2 4,4% (95%-BI 4,5-34,3).	Significant lagere foliumzuurwaarden in groep 1 versus groep 2. Het foliumzuur was bij 6,7% van groep 1 en niemand van groep 2 te laag (ARR 6,7% (95%-BI -0,6-14,0).	De homocysteïne waarde was bij groep 1 hoger dan bij groep 2 was de homocysteïne waarde te hoog (ARR 17,8% (95%-BI 6,6-29,0). Bij 15,4% van de carbamazepinegebruikers was de homocysteïnespiegel te hoog (ARR 15,4% (95%-BI 15-29,3).	Zeer kleine groepen
Attikakos, 2006, Griekenland	Longitudinaal cohortonderzoek: 52 kinderen die prospectief ingesteld worden op monotherapie (valproïnezuur, n = 31, groep 1) of carbamazepine (n = 20, groep 2), metingen voor instelling en na 20 weken	Stijging van de spiegel in de valproïnezuurgroep, geen verandering in de spiegel van de carbamazepinegroep	Stijging van de spiegel in de valproïnezuurgroep, verlaging van de spiegel in de carbamazepinegroep	Stijging van de spiegel in groep 1 en 2. Significante toename van aantal patiënten met een te hoge homocysteïnespiegel in de valproïnezuurgroep (van 6,2% naar 25,0%), maar niet in de carbamazepinegroep (van 5,0% naar 15,0%)	Zeer kleine groepen; Verlaging van de vitamine B <sup>12</sup> -spiegel in de carbamazepinegroep
Belcastro, 2010, Italië	Crosssectioneel: 151 volwassen patiënten op chronische monotherapie van oxcarbazepine (n = 45), topiramaat (n = 41), lamotrigine (n = 33) of levitracetam (n = 32) (groep 1), 108 volwassen patiënten met chronische monotherapie van carbamazepine (n = 40), fenobarbital (n = 31) of valproïnezuur (n = 37) (groep 2) en 230 op leeftijd en geslacht gematchte personen zonder epilepsie en anti-epileptische gebruik ((controle) groep 3).	Geen verschil in gemiddelde vitamine B <sup>12</sup> -spiegel tussen de 3 groepen.	De gecombineerde groep 1 en 2 toonde een lagere gemiddelde foliumzuurspiegel dan de controlegroep.	De gecombineerde groep 1 en 2 toonde een hogere gemiddelde homocysteïne waarde dan de controlegroep. Een hoge homocysteïne waarde was geassocieerd met gebruik van carbamazepine, fenobarbital, topiramaat en oxcarbazepine. Zowel in groep 1 (90,5% (ARR 65,1% (95%-BI 52,0-76,3)) als groep 2 (52,2% (ARR 30,7% (95%-BI 19,9-39,6))) waren meer patiënten met een verhoogde homocysteïnespiegel dan in de controlegroep. Bij carbamazepine was het percentage 62,5, bij topiramaat 61,8 en bij valproïnezuur 8,1.	De gevonden associaties tussen laboratoriumafwijkingen en anti-epileptische gebruik bleven significant ook na correctie voor het T677-MTHFR- genotype dat een rol speelt bij de foliumzuurstofwisseling
Bentsen, 1983, Denemarken	Longitudinaal cohortonderzoek: overwegend volwassen patiënten op monotherapie met carbamazepine (n = 23) of valproïnezuur (n = 8) worden maximaal 12 maanden (gemiddeld 6 maanden, minimaal 3 maanden) prospectief gevolgd vanaf instelling. Metingen vooraf, na 1 maand en na minimaal 3 maanden.		Geen verandering in gemiddelde spiegels		Zeer kleine groepen
Bochyńska, 2012, Polen	Crosssectioneel: 25 volwassen patiënten met chronische monotherapie (carbamazepine (n = 28) of valproïnezuur (n = 23)) (groep 1) en 30 volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde epilepsie zonder eerder anti-epileptische gebruik ((controle)groep 2).	Geen verschil in gemiddelde vitamine B <sup>12</sup> -waarden in beide groepen.	Geen verschil in gemiddelde foliumzuurwaarden in beide groepen.	In groep 1 is de gemiddelde homocysteïne waarde verhoogd ten opzichte van groep 2. Hyperhomocysteinemie wordt bij 39,2% van groep 1 en 13,3% van groep 2 gevonden (ARR 25,9% (95%-BI 7,8-44,0). Bij carbamazepinegebruikers 57,1% en bij valproïnezuurgebruikers 17,4%.	Zeer kleine groepen; In groep 1 namen na 1 jaar suppletie met foliumzuur, vitamine B <sup>12</sup> en vitamine B <sup>6</sup> de score op de BDI, de homocysteïnespiegel en het aantal patiënten met hyperhomocysteinemie af, terwijl deze waarden in groep 2, die nu met carbamazepine of valproïnezuur startte maar geen suppletie kreeg, binnen 1 jaar stegen (percentage patiënten met hyperhomocysteinemie van 13,3 naar 33,3).
Chuang, 2012, Taiwan	Crosssectioneel: volwassen patiënten op chronische monotherapie: 26 met lamotrigine, 41 met carbamazepine, 54 met valproïnezuur, 39 met fenytoïne (groep 1); versus 60 gezonde proefpersonen ((controle)groep 2)		Folaatspiegel zowel bij carbamazepine-, fenytoïne- als ook valproïnezuurgebruikers lager dan bij controlepersonen en gebruikers van lamotrigine	Homocysteïnespiegel bij carbamazepine-, fenytoïne en valproïnezuurgebruikers hoger dan bij controlepersonen en gebruikers van lamotrigine	Zeer kleine groepen
Deda, 2003, Turkije	Crosssectioneel: 16 kinderen met chronisch gebruik van carbamazepine monotherapie versus 16 gezonde proefpersonen gematcht op leeftijd (controle)groep)	(niet significant) lagere spiegel in carbamazepinegroep	Lagere spiegel in carbamazepinegroep		Zeer kleine groepen
Fernandez-Miranda, 2005, Spanje	Crosssectioneel: 98 volwassen patiënten en chronisch gebruik van difenyldantoin, fenobarbital, primidon, carbamazepine of valproïnezuur (groep 1) en 100 gezonde personen zonder epilepsie en anti-epileptische gebruik ((controle)groep 2).	Geen verschil in vitamine B <sup>12</sup> -spiegel tussen groep 1 en 2	In groep 1 is de gemiddelde foliumzuurspiegel lager dan in groep 2.	28 patiënten (28,5%) van groep 1 en 4 personen (4,0%) van groep 2 vertoonden een verhoogde homocysteïnespiegel (ARR 24,6% (95%-BI 14,8-34,3). De homocysteïnespiegel was negatief geassocieerd met de folaatspiegel.	38 patiënten met hyperhomocysteinemie en zonder vitamine B <sup>12</sup> -tekort werden gerandomiseerd naar 3 maanden behandeling met foliumzuur 0,2 mg of 5,2 mg. Beide groepen kregen ook 1 µg vitamine B12. De homocysteïne waarden daalden sterker na behandeling met de hoge dosis foliumzuur
Geda, 2002, Turkije	Crosssectioneel: 26 kinderen met chronische valproïnezuur monotherapie (groep 1) en 28 op leeftijd gematchte proefpersonen (controle)groep)	Geen significant verschil tussen de 2 groepen	Geen significant verschil tussen de 2 groepen		Zeer kleine groepen
Gidal, 2005, Verenigde Staten	Longitudinaal cohortonderzoek: Prospectieve metingen voor en na 32 weken monotherapie van valproïnezuur (n = 9) of lamotrigine (n = 11) bij volwassenen. Metingen vooraf en na 32 weken.	Toename van gemiddelde spiegel in de valproïnezuurgroep.	Trend voor afname van de gemiddelde foliumzuurspiegel in erythrocyten in de valproïnezuurgroep.	Afname van de gemiddelde spiegel in de valproïnezuurgroep.	Zeer kleine groepen.
Goggin, 1987, Ierland	Crosssectioneel: Monotherapie van volwassen patiënten met carbamazepine (n = 50), fenytoïne (n = 52) of valproïnezuur (n = 22) (groep 1); 76 patiënten met polytherapie (groep 2) en 72 proefpersonen zonder anti-epileptica ((controle)groep 3)		Foliumzuur in erythrocyten lager bij patiënten op carbamazepine dan bij controlegroep. Geen verschil bij patiënten op valproïnezuur.		Kleine groepen; Bij alle patiëntengroepen lagere dieet-intake van foliumzuur dan bij controlegroep, maar geen samenhang tussen intake en foliumzuurspiegel.
Hause, 1996, Oostenrijk	Longitudinaal cohortonderzoek: 29 kinderen worden ingesteld op valproïnezuur en spiegels bepaald voor begin, na 3, 6 en 9 weken monotherapie	Toename vitamine B <sup>12</sup> -spiegel	Geen verandering		Zeer kleine groep; Korte observatieperiode
Isjärvi, 1997, Finland	Longitudinaal cohortonderzoek: 12 volwassen patiënten met carbamazepine, bij wie deze wordt vervangen door oxcarbazepine worden prospectief gevolgd. Metingen vooraf, na 2 en 6 maanden.	Toename van vitamine B <sup>12</sup> -spiegel	Toename van foliumzuurspiegel in erythrocyten		Zeer kleine groep
Karabiber, 2003, Turkije	Crosssectioneel: 36 kinderen op chronische monotherapie met carbamazepine, 30 met valproïnezuur en 23 kinderen zonder epilepsie en anti-epileptica (controle)groep)	De gemiddelde serum B <sup>12</sup> -waarde was niet lager in de valproïnezuurgroep dan de controlegroep, maar wel in de carbamazepinegroep tov de controlegroep	De gemiddelde serumfoliumzuurwaarden waren zowel in de valproïnezuur- als ook de carbamazepinegroep lager dan in de controlegroep	De gemiddelde serumhomocysteïne waarden in de carbamazepine- en valproïnezuurgroep waren hoger dan in de controlegroep. In de carbamazepinegroep werd hyperhomocysteinemie geonden bij 23,3% (95%-BI 11,5-41,2) en in de valproïnezuurgroep bij 30,6% (95%-BI 17,9-47,0).	Zeer kleine groepen
Keenan, 2014, Nieuw-Zeeland	Crosssectioneel: Kinderen op chronische monotherapie met anti-epileptica (n = 14 valproïnezuur (waarvan 2 met een tweede anti-epilepticum); n = 9 carbamazepine (waarvan 2 met een 2de anti-epilepticum), versus 30 naar leeftijd, geslacht en BMI gematchte kinderen zonder anti-epileptische gebruik (controle)groep).	Geen verschil tussen carbamazepine- en controlegroep. Hogere spiegel in valproïnezuur-dan controlegroep	Geen verschil tussen de groepen	Geen verschil tussen de groepen	Zeer kleine groepen
Kim, 2013, Zuid-Korea	Longitudinaal cohortonderzoek: volwassenen worden prospectief ingesteld op monotherapie met levitracetam (n = 40), oxcarbazepine (n = 40) en topiramaat (n = 29), metingen voor begin en na zes maanden	Geen verandering	Verlaging alleen bij oxcarbazepinegebruikers	Stijging in alle groepen	Zeer kleine groepen
Kishi, 1997, Japan	Crosssectioneel: Kinderen en jongvolwassenen met chronische monotherapie van carbamazepine (n = 36), valproïnezuur (n = 41), fenobarbital (n = 33) of zonisamide (n = 25), en 74 op leeftijd gematchte personen zonder anti-epileptica (controle)groep)		Zowel bij carbamazepine als bij fenobarbital, maar niet bij zonisamide of valproïnezuur lagere gemiddelde foliumzuurspiegels dan bij de controlegroep		Zeer kleine groepen
Kumar, 2013, India	Longitudinaal cohortonderzoek: 36 kinderen die op monotherapie met carbamazepine werden ingesteld. Meting vooraf en na 6 maanden.	Geen verschil in gemiddelde vitamine B <sup>12</sup> -spiegel voor en na instelling. Geen verschil in percentage kinderen met te lage vitamine B <sup>12</sup> -spiegel voor en na instelling	Geen verschil in gemiddelde foliumzuurspiegel voor en na instelling. Geen verschil in percentage kinderen met te lage foliumzuurspiegel voor en na instelling	Geen verschil in homocysteïnespiegel voor en na instelling, maar aantal kinderen met te hoge spiegel steeg van 16,0% naar 27,8%.	Zeer kleine groep; Groep van voor- en nameting niet identiek
Kurul, 2007, Turkije	Crosssectioneel: 25 kinderen met chronische monotherapie (groep 1, waarvan 11 met carbamazepine, 8 met valproïnezuur en 6 met oxcarbazepine) versus 10 gezonde kinderen ((controle)groep 2)	Geen significant verschil tussen groep 1 en 2	Geen significant verschil tussen groep 1 en 2	Geen significant verschil tussen groep 1 en 2	Zeer kleine groep
Linnebank, 2011, Duitsland	Crosssectioneel: 2730 patiënten op verschillende anti-epileptische medicatie (meestal polytherapie), 170 patiënten met epilepsie zonder anti-epileptica gedurende (minimaal) de afgelopen 3 maanden (controle)groep 1) en 200 personen zonder epilepsie en anti-epileptica (controle)groep 2).	Behandeling met fenobarbital, pregabalin, primidon of topiramaat was geassocieerd met lagere gemiddelde vitamine B <sup>12</sup> -waarden vergeleken met de totale patiëntengroep. Gebruikers van valproïnezuur laten een hogere gemiddelde vitamine B <sup>12</sup> -waarde zien. 6% van de anti-epileptische gebruikers had een te lage vitamine B <sup>12</sup> -spiegel vs 7% resp. 5% van de controlegroepen.	De patiëntengroep met anti-epileptica toonde een lagere gemiddelde foliumzuurspiegel dan de 2 controlegroepen en ook meer patiënten met een subnormale foliumzuurspiegel (17% vs. 6% vs. 6%; ARR 11,1% (95%-BI 7,3-14,9) resp. ARR 11,0% (95%-BI 7,4-14,6). Behandeling met carbamazepine, gabapentine, oxcarbazepine, fenytoïne, primidon of valproïnezuur was (dosisafhankelijk) geassocieerd met lagere gemiddelde foliumzuurwaarden vergeleken met de totale patiëntengroep. Bij carbamazepine en fenytoïne waren de gemiddelde foliumzuurspiegels lager dan bij de 2 controlegroepen. Behandeling met carbamazepine, gabapentine, fenytoïne of primidon was geassocieerd met een hogere frequentie van subnormale foliumzuurspiegels vergeleken met controlegroep 2.	In de groepen van gebruikers van carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon of topiramaat was de gemiddelde homocysteïnespiegel boven de normaalwaarde.	Suppletie met vitamine B <sup>12</sup> en/of foliumzuur bij 141 patiënten met subnormale vitamine B <sup>12</sup> - of foliumzuurwaarden normaliseerde in 95% van de gevallen vervolgens de vitamine-, homocysteïne- en ook de MCV-waarden.
Munisamy, 2015, India	Crosssectioneel: 100 patiënten met epilepsie op monotherapie met fenytoïne (n = 50), carbamazepine (n = 25) of valproïnezuur (n = 25) (groep 1), 100 gezonde proefpersonen, gematcht op leeftijd en geslacht ((controle)groep 2)	Significant lagere spiegel in groep 1	Significant lagere spiegel in groep 1	Significant hogere spiegel in groep 1	Kleine groepen; MTHFR(C677T)-genotypering toonde geen verschil tussen de groepen
Ni, 2015, China	Crosssectioneel: 30 patiënten met epilepsie op chronische monotherapie met valproïnezuur (groep 1), 30 patiënten met epilepsie op chronische monotherapie met lamotrigine (groep 2) en 30 gezonde proefpersonen, gematcht op leeftijd, etniciteit en geslacht ((controle)groep 3)	Geen verschil tussen de groepen	Significant lagere spiegel in groep 1 en ook groep 2 versus groep 3	Significant hogere spiegel in groep 1 versus groep 2 en 3, geen verschil tussen groep 2 en 3	Kleine groepen; de zeggingskracht voor vitamine B <sup>12</sup> -verschillen was slechts 12,8%.
Ozdemir, 2011, Turkije	Crosssectioneel: 44 kinderen op chronische monotherapie met valproïnezuur versus 28 gezonde proefpersonen, gematcht op leeftijd en geslacht (controle)groep)	Significant hogere vitamine B <sup>12</sup> -spiegel in valproïnezuurgroep	Geen verschil in foliumzuurspiegels	Significant hogere spiegel in valproïnezuurgroep	Kleine groepen
Rokiszewska, 1993, Polen (informatie uit Engelse abstract en tabellet)	Crosssectioneel: 21 volwassen chronische gebruikers van carbamazepine versus controlegroep (n = 20)	Geen significant verschil tussen beide groepen. Naamde de behandeling langer duurt, neemt de spiegel af: na meer dan 15 jaar gebruik is de spiegel 65% van die van de controlegroep.			Kleine groepen
Sander, 1996, Groot-Brittannië	Gerandomiseerde cross-over: 21 volwassen gebruikers van 1 of meerdere anti-epileptica (waarvan 19 maal carbamazepine) werden cross-over gerandomiseerd naar 12 weken lamotrigine en 12 weken placebo		Geen significant verschil aan het eind van de lamotrigine- en placebo-periode		Kleine groepen
Schwanger, 1999, Duitsland	Crosssectioneel: 51 patiënten op langer dan een maand durende mono- of polytherapie met anti-epileptica (n = 35 carbamazepine, n = 10 fenytoïne, n = 15 fenobarbital, n = 15 valproïnezuur) versus 51 op leeftijd en geslacht gematchte gezonde proefpersonen (controle)groep)	Geen verschil in spiegel	Lagere spiegel in patiëntengroep	Hogere spiegel in patiëntengroep, te hoge spiegel bij 19,6% van de patiëntengroep versus 3,9% van de controlegroep (ARR 15,7% (95%-BI 3,6-27,8)). Hogere homocysteïnespiegels waren geassocieerd met lagere foliumzuurspiegels en omgekeerd.	Kleine groepen; Lagere vitamine B <sup>12</sup> -spiegel in patiëntengroep
Sener, 2006, Turkije	Crosssectioneel: 57 patiënten met chronische monotherapie waarvan 16 behandeld met fenytoïne, 19 met carbamazepine en 22 met lamotrigine (groep 1), 18 patiënten met epilepsie zonder anti-epilepticum gedurende (minimaal) de afgelopen 2 jaar (controle) groep 2) en 11 op geslacht en leeftijd gematchte personen zonder epilepsie ((controle)groep 3).	Geen verschil tussen alle groepen.	In groep 1 is de gemiddelde waarde lager dan in de groep 3. Dit geldt specifiek voor fenytoïne, maar niet voor valproïnezuur of carbamazepine.	In groep 1 en bij elk anti-epilepticum apart waren gemiddelde waarden verhoogd ten opzichte van controlegroep 2 en 3. Bij groep 1 waren meer patiënten (61%) met een verhoogde homocysteïne waarde dan in groep 2 (20%) of groep 3 (27%) (ARR 40,9% (95%-BI 18,0-63,9) resp. ARR 35,9% (95%-BI 6,7-65,0)	Kleine groepen; de zeggingskracht voor vitamine B <sup>12</sup> -verschillen was slechts 12,8%. Duur van anti-epileptische gebruik correleerde met afname van foliumzuurspiegel.
Sharma, 2015, India	Longitudinaal cohortonderzoek: 50 nieuw met epilepsie gediagnosticeerde kinderen gebruiken 3 maanden valproïnezuur (groep 1) en 50 op geslacht en leeftijd gematchte kinderen zonder epilepsie ((controle)groep 2), prospectieve metingen voor instelling en na 3 maanden	Geen verschil tussen beide groepen voor begin van de behandeling, afname na behandeling in groep 1	Geen verschil tussen beide groepen voor begin van de behandeling, afname na behandeling in groep 1	Geen verschil tussen beide groepen voor begin van de behandeling, toename na behandeling in groep 1	Kleine groepen
Verrotti, 2000, Italië	Longitudinaal cohortonderzoek: 60 adolescenten na 1 jaar monotherapie met anti-epileptica (8 met carbamazepine, 32 met valproïnezuur) en 36 gezonde proefpersonen, gematcht naar geslacht en leeftijd (controle)groep). Metingen vooraf en na 1 jaar.	Geen significante spiegelverschillen in alle groepen voor en na 1 jaar	Significante verlaging van de spiegel in de groep van carbamazepine-, als ook valproïnezuurgebruikers ten opzichte van de voormeting en de controlegroep	Significante stijging van de spiegel in de groep van carbamazepine-, als ook valproïnezuurgebruikers ten opzichte van de voormeting en de controlegroep	Kleine groepen; Significante verlaging van de vitamine B <sup>12</sup> -spiegel in de groep van carbamazepine-, als ook valproïnezuurgebruikers ten opzichte van de voormeting en de controlegroep
Vlaseca, 2000, Spanje	kinderen op chronische monotherapie met valproïnezuur (n = 74) of carbamazepine (n = 62), vergeleken met referentiewaarden	Spiegel in valproïnezuurgroep hoger dan referentiewaarde. Niemand had een spiegel onder het 5e percentiel. Geen verschil carbamazepinegroep met referentiewaarde, maar 21,8% had een spiegel onder het 5e percentiel.	Spiegel in valproïnezuur- en carbamazepinegroep significant lager dan referentiewaarden. 62% van de carbamazepinegebruikers hebben een spiegel lager dan het 5e percentiel, en 10% van de valproïnezuurgroep.	41,9% resp. 39,2% van de carbamazepine- en valproïnezuurgroep hadden homocysteïnespiegels boven het 95e percentiel.	Kleine groepen; Geen differentie invloed van 67CT-mutatie op foliumzuurspiegel bij verschillende anti-epileptica
Vurucu, 2008, Turkije	Crosssectioneel: 29 kinderen met chronische anti-epileptische monotherapie (groep 1: 29 met carbamazepine, 51 met valproïnezuur) en 62 gezonde kinderen met vergelijkbaar leeftijd en geslacht ((controle) groep 2)	Geen verschil in vitamine B <sup>12</sup> -spiegel tussen de carbamazepine- en de controlegroep. Hogere spiegel in de valproïnezuur- dan de controlegroep.	Lagere spiegel in carbamazepinegroep, maar niet valproïnezuurgroep, dan controlegroep.	Hogere spiegel in de valproïnezuurgroep, maar niet carbamazepinegroep, dan de controlegroep.	Kleine groepen; C677T- genvariant had geen invloed op de spiegel.

Chronisch gebruik/onderhoudsbehandeling: langer dan 6 maanden; indien niet anders vermeld hadden de gebruikers van anti-epileptica de diagnose epilepsie; ARR: absolute risico-reductie; BDI: Beck Depression Inventory; Kleine groep: n < 100; zeer kleine groep: n < 50.