**Tabel 1. Relatie tussen anti-epilepticagebruik, foliumzuur, vitamine B12 en homocysteïne**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Auteur, jaar, land | Onderzoeksopzet | Vitamine B12 | Foliumzuur | Homocysteïne | Opmerking |
| Al-Musaed, Groot Britannië 1992 | Cross-sectioneel: 133 volwassen patiënten met trigeminusneuralgie en drie jaar intermitterend carbamazepinegebruik, waarvan minimaal de laatste drie maanden constant (groep 1), 110 controlepersonen zonder carbamazepinegebruik ((controle-)groep 2) |  | Lagere rode cellen foliumzuurspiegel bij carbamazepinegroep dan controlegroep. Meer patiënten met deficiëntie in de carbamazepinegroep (24,8%) dan in de controlegroep (3,6%) (ARR 21,2% (95% BI 13,0% - 29,3%). |  | Geen verschil in dieet intake van foliumzuur tussen de twee groepen.De auteurs vermelden een “dramatische toename” van de rode cellen foliumzuurspiegel bij 25 patiënten met een aanvankelijk te lage spiegel, die gedurende 4 weken met foliumzuur werden behandeld. |
| Apeland, 2000, Noorwegen | Cross-sectioneel: 34 volwassen epilepsiepatiënten, chronisch behandeld met een of meerdere anti-epileptica (groep 1: N=21, gebruikers van uitsluitend cyp-induceerders (carbamazepine, fenobarbitaal of primidon)), groep 2: N=6, gebruikers van cyp-inhibitoren (allen 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 gemachte personen ((controle-)groep 4). |  | Negatieve correlatie tussen foliumzuurspiegel en homocysteïnespiegel | In de totale patiëntengroep vaker een te hoge homocysteïnespiegel 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 | Cross-sectioneel: 42 volwassen epilepsiepatiënten, 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 B12 waarde tussen de 2 groepen. Alleen in groep 2 werd 1 patiënt met een te lage vitamine B12 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 homocysteïnewaarde. 23,8% van groep 1 en 4,8% van groep 2 toonden een te hoge homocysteïnewaarde (ARR 19,1% (95%BI 4,7 tot 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 | Cross-sectioneel: 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 gemachte personen zonder anti-epilepticagebruik, ((controle-)groep 2). | Geen verschil in gemiddelde vitamine B12 waarden tussen de twee groepen. Vitamine B 12 was bij 17,8 % van groep 1 en bij 8,7 % van groep 2 te laag ((ARR 9,1% (95%BI -7,0 tot 25,1%). 23,0% van de carbamazepinegebruikers had een te lage vitamine B12 spiegel (ARR met groep 2 14,4% (95%BI -5,5 tot 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 tot 14,0%). | De homocysteïnewaarde was bij groep 1 hoger dan bij groep 2. Bij 17,8% van groep 1 en niemand van groep 2 was de homocysteïnewaarde te hoog (ARR 17,8% (95%BI 6,6 tot 29,0%). Bij 15,4% van de carbamazepinegebruikers was de homocysteïnespiegel te hoog (ARR 15,4% (95%BI 1,5 tot 29,3%). | Zeer kleine groepen |
| Attilakos, 2006, Griekenland | Longitudinaal cohortonderzoek: 52 kinderen die prospectief ingesteld worden op monotherapie (valproïnezuur, N=32, 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 valproïnezuurgrep (van 6,2% naar 25,0%), maar niet in de carbamazepiengroep (van 5,0% naar 15,0%) | Zeer kleine groepen;Verlaging van de vitamine B6 spiegel in de carbamazepinegroep |
| Belcastro, 2010, Italië | Cross-sectioneel: 151 volwassen patiënten op chronische monotherapie van oxcarbazepine (N=45), topiramaat (N=41), lamotrigine (N=33) of levetiracetam (N=32) (groep 1), 108 volwassen patiënten met chronische monotherapie van carbamazepine (N=40), fenobarbital (N=31) of valproïnezuur (N=37) (groep 2) en 231 op leeftijd en geslacht gematchte personen zonder epilepsie en anti-epilepticagebruik ((controle-)groep 3). | Geen verschil in gemiddelde vitamine B 12 spiegel tussen de drie 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 homocysteïnewaarde dan de controlegroep. Een hoge homocysteinewaarde was geassocieerd met gebruik van carbamazepine, fenobarbital, topiramaat en oxcarbazepine. Zowel in groep 1 (30,5% (ARR 61,3% (95%BI 53,2%-69,5%)) als groep 2 (47,2% (ARR 29,7% (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 65,8 en bij valproïnezuur 8,1. | De gevonden associaties tussen laboratoriumafwijkingen en anti-epilepticagebruik blijven significant ook na correctie voor het TT677 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 | Cross-sectioneel: 51 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-epilepticagebruik ((controle-)groep 2).  | Geen verschil in gemiddelde vitamine B12 waarden in beide groepen. | Geen verschil in gemiddelde foliumzuur waarden in beide groepen. | In groep 1 is de gemiddelde homocysteïnewaarde verhoogd ten opzichte van groep 2. Hyperhomocysteïnemie wordt in 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 B6 en vitamine B12 de score op de BDI, de homocysteïnespiegel en het aantal patiënten met hyperhomocysteïnemie 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 hyperhomocysteïnemie van 13,3 naar 33,3).  |
| Chuang, 2012, Taiwan | Cross-sectioneel: 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 | Cross-sectioneel: 16 kinderen met chronisch gebruik van carbamazepine-monotherapie versus 16 gezonde proefpersonen gematcht op leeftijd (controlegroep) | (niet significant) lagere spiegel in carbamazepinegroep | Lagere spiegel in carbamazepinegroep |  | Zeer kleine groepen |
| Fernandez-Miranda, 2005, Spanje | Cross-sectioneel: 98 volwassen patiënten en chronisch gebruik van difenylhydantoïne, fenobarbital, primidon, carbamazepine of valproïnezuur (groep 1) en 100 gezonde personen zonder epilepsie en antiepilepticagebruik ((controle-)groep 2). | Geen verschil in vitamine B 12 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 hyperhomocysteïnemie en zonder vitamine B 12 tekort werden gerandomiseerd naar 3 maanden behandeling met foliumzuur 0,2 mg of 5,2mg. Beide groepen kregen ook 1 microgr vitamine B12. De homocysteïnewaarden daalden sterker na behandeling met de hoge dosis foliumzuur  |
| Geda, 2002, Turkije | Cross-sectioneel: 26 kinderen met chronische valproïnezuur monotherapie (groep 1) en 28 op leeftijd gematchte proefpersonen ((controle-)groep 2).  | Geen significant verschil tussen de twee groepen | Geen significant verschil tussen de twee 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 rode cellen foliumzuurspiegel in de valproïnezuugroep. | Afname van de gemiddele spiegel in de valproïnezuugroep. | Zeer kleine groepen. |
| Goggin, 1987, Ierland | Cross-sectioneel: 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) |  | Rode cellen foliumzuur 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.  |
| Hauser, 1996, Oostenrijk | Longitudinaal cohortonderzoek: 29 kinderen worden ingesteld op valproïnezuur en spiegels bepaald voor begin, na 3, 6 en 9 weken monotherapie | Toename vitamine B12 spiegel | Geen verandering |  | Zeer kleine groep; Korte observatieperiode |
| Isojärvi, 1997, Finland | Longitudinaal cohortonderzoek: 12 volwassen patiënten met carbamazepine, bij wie deze wordt vervangen door oxcarbamazepine worden prospectief gevolgd. Metingen vooraf, na 2 en 6 maanden. | Toename van vitamine B12 spiegel  | Toename van rode cellen foliumzuurspiegel  |  | Zeer kleine groep |
| Karabiber, 2003, Turkije | Cross-sectioneel: 36 kinderen op chronische monotherapie met carbamazepine, 30 met valproïnezuur en 29 kinderen zonder epilepsie en anti-epileptica (controlegroep). | De gemiddelde serum B12 waarde was niet lager in de valproïnezuurgroep dan de controlegroep maar wel in de carbamazepine groep t.o.v. de controlegroep  | De gemiddelde serum foliumzuurwaarden waren zowel in de valproïnezuur- als ook de carbamazepinegroep lager dan in de controlegroep  | De gemiddelde serum homocysteïnewaarden in de carbamazepine- en valproïnezuurgroep waren hoger dan in de controlegroep. In de carbamazepinegroep werd hyperhomo-cysteïnemie gevonden bij 23,3% (95%BI 11,5-41,2) en in de valproïnezuur-groep bij 30,6% (95%BI 17,9-47,0).  | Zeer kleine groepen |
| Keenan, 2014, Nieuw Zeeland | Cross-sectioneel: Kinderen op chronische mono- therapie met anti-epileptica (N=14 valproïnezuur (waarvan 2 met een tweede anti-epilepticum); N=9 carbamazepine (waarvan 2 met een tweede anti-epilepticum), versus 30 naar leeftijd, geslacht en BMI gematchte kinderen zonder anti-epilepticagebruik (controlegroep).  | Geen verschil tussen carbamazepinegroep en controlegroep. Hogere spiegel in valproïnezuurgroep 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 levetiracetam (N=40), oxcarbamazepine (N=40) en topiramaat (N=29), metingen voor begin en na zes maanden | Geen verandering | Verlaging alleen bij oxcarbamazepinegebruikers | Stijging in alle groepen | Zeer kleine groepen |
| Kishi, 1997, Japan | Cross-sectioneel: Kinderen en jongvolwassenen met chronische monotherapie van carbamazepine (N=36), valproïnezuur (N=41), fenobarbitaal (N=33) of zonisamide (N=25), en 74 op leeftijd gematchte personen zonder anti-epileptica (controlegroep) |  | Zowel bij carbamazepine als bij fenobarbitaal, 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 B12 spiegel voor en na instelling. Geen verschil in percentage kinderen met te lage vitamine B12 spiegel voor en na instelling | Geen verschil in gemiddelde foliumzuur spiegel voor en na instelling. Geen verschil in percentage kinderen met te lage foliumzuur spiegel 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 | Cross-sectioneel: 25 kinderen met chronische monotherapie (groep 1, waarvan 11 met carbamazepine, 8 met valproïnezuur en 6 met oxcarbamazepine),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. 3 carbamazepinegebruikers en 1 valproïnezuurgebruiker hadden een abnormaal verhoogde homocystëinespiegel. | Zeer kleine groep |
| Linnebank, 2011, Duitsland | Cross-sectioneel: 2730 patiënten op verschillende anti-epileptische medicatie (meestal polytherapie), 170 patiënten met epilepsie zonder anti-epileptica gedurende (minimaal) de afgelopen 3 maanden (controlegroep 1) en 200 personen zonder epilepsie en anti-epileptica (controlegroep 2). | Behandeling met fenobarbital, pregabaline, primidon of topiramaat was geassocieerd met lagere gemiddelde vitamine B12 waarden vergeleken met de totale patiëntengroep. Gebruikers van valproïnezuur laten een hogere gemiddelde vitamine B12 waarde zien. 6% van de anti-epilepticagebruikers hadden een te lage vitamine B12 spiegel vs 7% resp. 5% van de controlegroepen. | De patiëntengroep met anti-epileptica toonde een lagere gemiddelde foliumzuurspiegel dan de twee 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 twee 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 B12 en/of foliumzuur bij 141 patiënten met subnormale vitamine B12 of foliumzuur waarden normaliseerde in 95% van de gevallen vervolgens de vitamine-, homocysteïne- en ook de MCV- waarden. |
| Munisamy, 2015, India | Cross-sectioneel: 100 epilepsiepatiënten 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, Volksrepubliek China | Cross-sectioneel: 30 epilepsiepatiënten op chronische monotherapie met valproïnezuur (groep 1), 30 epilepsiepatiënten 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 12 verschillen was slechts 12,8%. |
| Ozdemir, 2011, Turkije | Cross-sectioneel: 44 kinderen op chronische monotherapie met valproïnezuur versus 28 gezonde proefpersonen, gematcht op leeftijd en geslacht (controlegroep) | Significant hogere vitamine B12 spiegel in valproïnezuurgroep | Geen verschil in foliumzuurspiegels | Significant hogere spiegel in valproïnezuurgroep | Kleine groepen |
| Rościszewska, 1993, Polen (informatie uit Engelse abstract en tabellen) | Cross-sectioneel: 21 volwassen chronische gebruikers van carbamazepine versus controlegroep (N=20) | Geen significant verschil tussen beide groepen. Naarmate 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, 1992, Groot Britannië | Gerandomiseerde cross-over: 21 volwassen gebruikers van 1 of meerdere anti-epileptica (waarvan 19 maal carbamazepine) worden 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 |
| Schwaninger, 1999, Duitsland | Cross-sectioneel: 51 patiënten op langer dan een maand durende mono-of polytherapie met anti-epileptica (N=35 carbamazepine, N=10 fenytoïne, N=15 fenobarbitaal, N=15 valproïnezuur) versus 51 op leeftijd en geslacht gematchte gezonde proefpersonen (controlegroep) | 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 homocystëinespiegels waren geassocieerd met lagere foliumzuurspiegels en omgekeerd.  | Kleine groepen;Lagere vitamine B6 spiegel in patiëntengroep |
| Sener, 2006, Turkije | Cross-sectioneel: 57 patiënten met chronische monotherapie waarvan 16 behandeld met fenytoïne, 19 met carbamazepine en 22 met valproïnezuur (groep 1), 18 epilepsiepatiënten 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 (64%) met een verhoogde homocysteïnewaarde dan in groep 2 (20%) of groep 3 (27%) (ARR 40,9% (95% 18,0%-63,9%) resp. ARR 35,9% (95%BI 6,7%-65,0%) | Kleine groepen en per specifiek middel zeer kleine groepen;Duur van anti-epilepticagebruik correleert met afname van foliumzuurspiegel.  |
| Sharma, 2015, India | Longitudinaal cohortonderzoek: 50 nieuw met epilepsie gediagnosticeerde kinderen gebruiken drie 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, niet-significante 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 (28 met carbamazepine, 32 met valproïnezuur) en 36 gezonde proefpersonen, gematcht naar geslacht en leeftijd (controlegroep). 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 B6 spiegel in de groep van carbamazepine- als ook valproïnezuurgebruikers ten opzichte van de voormeting en de controlegroep |
| Vilaseca, 2000, Spanje | kinderen op chronische monotherapie met valproïnezuur (N=74) of carbamazepine (N=62), vergeleken met referentiewaarden | Spiegel in Valproïnezuurgroep hoger dan referentiewaarde. Niemand heeft een spiegel onder het 5e percentiel. Geen verschil carbamazepinegroep met referentiewaarde, maar 21,8% hebben een spiegel onder het 5e percentiel. | Spiegel in valproïnezuur- en carbamazepinegroep significant lager dan referentiewaarden. 62% van de carbamazepinegroep 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 differentiële invloed van 677CT mutatie op foliumzuurspiegel bij verschillende anti-epileptica |
| Vurucu, 2008, Turkije | Cross-sectioneel: 93 kinderen met chronische anti-epileptische monotherapie (Groep 1: 29 met carbamazepine, 64 met valproïnezuur) en 62 gezonde kinderen met vergelijkbaar leeftijd en geslacht ((controle-) groep 2)  | Geen verschil in vitamine B12 spiegel tussen de carbamazepinegroep en de controlegroep. Hogere spiegel in de valproïnezuurgroep dan de controlegroep. | Lagere spiegel in carbamazepinegroep, doch niet valproïnezuurgroep, dan controlegroep. | Hogere spiegel in de valproïnezuurgroep, doch niet carbamazepinegroep, dan de controlegroep. | Kleine groepen;C677T genvariant had geen invloed op de spiegels. |

Legenda: chronisch gebruik/onderhoudsbehandeling: langer dan zes maanden; indien niet anders vermeld hadden de gebruikers van anti-epileptica de diagnose epilepsie; BDI= Beck Depression Inventory ; kleine groep (N<100), zeer kleine groep (N<50).