

**Nancy Broos, Eugène van Puijenbroek**

Mw. N. Broos MSc, apotheker,  
Nederlands Bijwerkingen Centrum  
Lareb, 's-Hertogenbosch

Dr. E.P. Van Puijenbroek, huisarts,  
Nederlands Bijwerkingen Centrum  
Lareb, 's-Hertogenbosch

### Dankbetuiging

De auteurs bedanken de nationale farmacovigilantiecentra die gegevens hebben aangeleverd die gebruikt zijn voor dit artikel. De meningen en conclusies zijn echter niet noodzakelijkerwijs die van deze centra noch die van de WHO.

### Wat wisten we?

Valproïnezuur is een effectief en veel gebruikt middel bij de behandeling van epilepsie bij kinderen.

### Wat is er nieuw?

Valproïnezuur kan bij meisjes mogelijk pubertas praecox veroorzaken, waarschijnlijk door een verhoging van de testosteronplasma'spiegel.

### Wat betekent dit voor mijn dagelijkse praktijk?

Bij een meisje dat zich presenteert met pubertas praecox zou het gebruik van valproïnezuur een mogelijk oorzakelijke factor kunnen zijn. Bij een vroege herkenning kan deze ontwikkeling door medicamenteuze behandeling geremd worden.

# Pubertas praecox, een mogelijke bijwerking van valproïnezuur

## Samenvatting

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving een melding van een meisje dat op zevenjarige leeftijd symptomen van pubertas praecox ontwikkelde na gebruik van valproïnezuur. Onderzoek in de databank van Lareb en van de WHO leverde nog 12 andere meldingen op. In de literatuur wordt een verhoogde testosteronspiegel beschreven bij gebruik van valproïnezuur bij vrouwen, wat een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor het vroegtijdig optreden van secundaire geslachtskenmerken. Het farmacologische mechanisme achter deze bijwerking is nog niet opgehelderd. De bijwerking is vooralsnog alleen bij meisjes gemeld.

## Inleiding

Valproïnezuur is, evenals het zout natriumvalproaat, een anti-epilepticum dat sinds 1971 op de Nederlandse markt is geregistreerd. Het is geïndiceerd voor de behandeling van de primaire vorm van gegeneraliseerde epilepsie: typische en atypische absences, myoclonieën, tonisch-clonische aanvallen en gemengde vormen van tonisch-clonische aanvallen en absences. Daarnaast kan het worden toegepast tegen uitingen van epilepsie die niet voldoende reageren op andere anti-epileptica, zoals de secundaire vorm van gegeneraliseerde epilepsie en partiële epilepsie.<sup>1</sup> De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Incidenteel worden leverfunctiestoornissen bij gebruik van natriumvalproaat gemeld, die vooral bij kinderen zeer ernstig kunnen zijn met – zelden – een fatale afloop. Daarnaast kunnen diverse neurologische, hematologische en dermatologische verschijnselen optreden bij gebruik van dit middel.<sup>1</sup>

Enige tijd geleden kreeg het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb een melding van een meisje dat op 7-jarige leeftijd symptomen van pubertas praecox (vervroegde puberteit) ontwikkelde na gebruik van valproïnezuur. Pubertas praecox is (nog) niet als mogelijke bijwerking beschreven in de officiële pro-

ductinformatie van dit geneesmiddel. In dit artikel zullen we deze casus beschrijven en een overzicht geven van de beschikbare informatie bij Lareb, de bijwerkingendatabank van de WHO en de beschikbare literatuur.

## Ziektegeschiedenis

Op 3-jarige leeftijd wordt een meisje gediagnosticeerd met een niet verder gespecificeerde vorm van epilepsie. In eerste instantie wordt ze behandeld met fenobarbital. In verband met niet nader beschreven bijwerkingen wordt de fenobarbital gestaakt en vervangen door natriumvalproaatdrank. Ondanks het gebruik van natriumvalproaat krijgt ze epileptische aanvallen waarvoor verhoging van de dosering noodzakelijk is. Enige tijd later neemt de moeder van de patiënte gedragsveranderingen bij haar waar die o.a. bestaan uit het meerdere malen met het hoofd op de tafel beuken. Naar aanleiding van deze gebeurtenis neemt de moeder contact op met een epilepsiecentrum. Hier wordt besloten het middel te staken. Een aantal maanden later komt het meisje – ze is inmiddels 4 jaar oud – bij de kinderarts. Ze geeft aan dat ze pijn heeft in haar ‘borsten’ en haar moeder vertelt dat ze een ‘okseltranspiratiegeur’ bij haar dochter heeft waargenomen. Nog eens drie jaar later, op 7-jarige leeftijd en vier jaar na het gebruik van de natriumvalproaat, begint ze borsten en schaamhaar te krijgen. Het is niet bij Lareb bekend of het meisje in deze drie jaar behandeld is met andere medicatie. Deze symptomen van vervroegde puberteit zijn irreversibel gebleken.

## Pubertas praecox

Pubertas praecox is een ontwikkelingsstoornis waarbij de fysieke en/of hormonale kenmerken van puberteit bij een jongere leeftijd optreden dan wat als normaal wordt beschouwd. Bij meisjes wordt dit gekenmerkt door ontwikkeling van de mammae onder de acht jaar en/of menses onder de leeftijd van tien jaar. Bij jongens kenmerkt het zich door testes- en/of penisvergroting en pubis- en/of gezichtsbeharding onder de leeftijd van negen jaar.<sup>2</sup> Overigens variëren deze leeftijdsgrenzen in verschillende bronnen.<sup>2,3</sup> In dit artikel zijn alle meldingen van zowel jongens als meisjes met een leeftijd onder de negen jaar meegenomen.

De tekenen van pubertas praecox bij meisjes bestaat uit ontwikkeling van een of meer van de volgende kenmerken van puberteit: borstontwikkeling, groei van schaam- of okselhaar, snelle lengtegroei (groeispuurt), menstrueren, acne en veranderde lichaamsgeur. Bij jongens bestaan de symptomen uit het ontstaan van de volgende kenmerken: haargroei op het gezicht, onder de oksels en

in de schaamstreek, langere penis, mannelijker uiterlijk en tevens snelle lengtegroei, acne en een veranderde lichaamsgeur.<sup>2,4,5</sup>

De puberteit komt op gang doordat de hypothalamus het ‘gonadotropin releasing hormone’ (GnRH) afgeeft. Als gevolg van dit hormoon start de hypofyse met de productie van het follikelstimulerend hormoon (FSH) en het luteïniserend hormoon (LH). Bij meisjes leidt dit tot productie van vrouwelijke geslachtshormonen in de eierstokken en de regulatie van de menstruatiecyclus. Bij jongens leiden FSH en LH tot groei en productie van testosteron. Onder invloed van de geslachtshormonen zullen zich vervolgens de secundaire geslachtskenmerken ontwikkelen.

Pubertas praecox kan in twee categorieën verdeeld worden: centrale pubertas praecox en pseudopubertas praecox. Centrale pubertas praecox wordt veroorzaakt door een vroegtijdige activatie van de hypothalamus-hypofyse-gonadenas.<sup>5</sup> Hierdoor zullen alle kenmerken van puberteit vervroegd optreden. Meestal is er geen duidelijke oorzaak voor deze vroegtijdige activatie aan te wijzen. Soms is er sprake van een tumor, infectie, trauma, radiotherapie of aangeboren afwijking.<sup>3</sup> Bij pseudopubertas praecox is de toegenomen productie van geslachtshormonen onafhankelijk van de afgifte van FSH en LH door de hypofyse. De toegenomen productie kan veroorzaakt worden door diverse aandoeningen: congenitale bijnierhyperplasie, bijnier-, ovarium- of testikeltumoren, tumoren die choriogonadotropine afscheiden, blootstelling aan exogene geslachtshormonen en het McCune-Albright-syndroom.<sup>5</sup>

## Meldingen bij Lareb

In de periode 1987-2008 ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 107 meldingen van vermoede bijwerkingen bij gebruik van valproïnezuur bij kinderen jonger dan negen jaar. Hierbij zijn zowel de meldingen meegenomen waarbij valproïnezuur als ‘verdacht’ geneesmiddel is aangeduid door de melder als de meldingen waarbij het geneesmiddel als comedicatie is aangegeven. Vier van deze meldingen betroffen pubertas praecox (3,7%); dit is inclusief de hierboven beschreven patiënt. De overige drie meldingen hadden betrekking op een acht maanden oude zuigeling, nog een 7-jarig meisje en een meisje van 8 jaar oud.

De zuigeling werd prematuur geboren door middel van een spoedsectio caesarea vanwege een comateuze toestand van de moeder na een epileptisch insult, na een zwangerschapsduur van 35 3/7 weken. Het meisje had een slechte start met een apgarscore na één, vijf en tien

patiënt	geslacht (m/v)	leeftijd	dosering valproïnezuur per os in mg/dag	indicatie	latentie-tijd	uitkomst	co-medicatie	andere gemelde bijwerkingen
A	v	7 jr	ng	ng	ng	niet hersteld	fenytoïne	–
B	v	5 jr	1100	ng	ng	niet hersteld	carbamazepine primidon	–
C	v	2 jr	ng	ng	ng	ng	clonazepam	–
D	v	6 jr	ng	ng	ng	ng	-	–
E	v	7 jr	ng	ng	ng	ng	-	–
F	v	5 jr	750	ng	ng	ng	clonazepam salbutamol	–
G	v	8 jr	750	ng	ng	ng	–	–
H	v	7 jr	ng	ng	ng	ng	–	gonadotropinen verhoogd borstontwikke- ling
I	v	7 jr	ng	epilepsie	4 jr na staken	niet hersteld	–	–
J	V	8 mnd	50 mg/kg/dag (op moment van melden 360 mg/dag)	epilepsie	5 mnd	door andere oorzaak overleden	clonazepam lactulosestroop amoxicilline/cla- vulaanzuur lamotrigine	–
K	V	7 jr	300	ng	1,5 jr	niet hersteld	–	–
L	V	8 jr	600	epilepsie	7 mnd	niet hersteld	–	–
M	V	5 jr	1200	epilepsie	8 mnd	niet hersteld	clonazepam	–

**Tabel 1** Meldingen van pubertas praecox bij gebruik van valproïnezuur in de databank van de WHO en Lareb.  
ng = niet gemeld, – = geen

minuten van respectievelijk 2, 5 en 6; na reanimatie en intubatie werd ze overgeplaatst naar een neonatale ICU. Toen ze twee maanden oud was, werd met behulp van een MRI ernstige cerebrale schade vastgesteld en door middel van een eeg werd later de diagnose epilepsie gesteld. Naar aanleiding van deze diagnose werd natriumvalproaat in een dosering van 50 mg/kg/dag gestart en later werd hier clonazepam in een dosering van 4× daags 0,1 mg aan toegevoegd, wat vervolgens afgebouwd werd tot 1× daags 0,2 mg. Vijf maanden later stelde de kinderarts lichte pubisbehaaring op de labia majora vast. Er was geen sprake van axillabehaaring of palpabele klierschijven van de mammae. Gerapporteerde comedatie was: lamotrigine 1× daags 6 mg, amoxicilline/clavulaanzuur 3× daags 100/25 mg, lactulosestroop 1× daags 5 ml. Ruim een maand na het vaststellen van de bijwerking overleed de patiënt vanwege haar slechte conditie. Door de melder werd, vanwege ondersteuning uit de literatuur,<sup>6</sup> enkel de clonazepam als verdacht middel opgegeven. De tweede melding betrof een negroïde meisje van 7 jaar dat natriumvalproaat kreeg voorgeschreven van een neuroloog in een dosering van 2× daags 150 mg. Anderhalf jaar na start kreeg ze oksel- en schaambehaaring. Er trad nog geen menstruatie op. Het meisje werd in verband met deze symptomen doorverwezen naar een kinderarts.

De derde patiënt was een meisje van 8 jaar oud dat natriumvalproaat 600 mg per dag kreeg voorgeschreven in verband met haar epilepsie. Zeven maanden na de start van natriumvalproaat werd door de moeder van het meisje borstvorming waargenomen. Opvallend is dat alle meldingen van pubertas praecox in de Lareb-databank het gebruik van valproaat betreffen; bij andere medicatie is nooit pubertas praecox gemeld.

### Meldingen bij de WHO

In de databank van de WHO, die meldingen van vermoede bijwerkingen uit bijna honderd landen bevat, zijn 18 meldingen opgenomen van pubertas praecox bij gebruik van valproïnezuur. Bij 12 van deze meldingen waren de kinderen jonger dan 9 jaar oud. Dit is inclusief de drie Nederlandse meldingen waarbij valproïnezuur door de melder als 'verdacht' is opgegeven. De melding van de zuigeling is hierin niet terug te zien, aangezien de melder daar clonazepam als verdacht medicament had aangewezen. In totaal gaat het dus om 13 meldingen. In tabel 1 zijn de belangrijkste kenmerken van deze meldingen weergegeven.

Opvallend is dat alle meldingen bij meisjes gedaan zijn. De gemiddelde leeftijd bedroeg 5,7 jaar (8 maanden – 8 jaar). De gebruikte dosering valproïnezuur werd slechts

in zeven gevallen vermeld; de gemiddelde dagdosering bedroeg 723 mg (360-1200 mg). De tijd tussen de start van de valproïnezuurtoediening en het optreden van de bijwerking (latentietijd) is bekend bij 5 patiënten. De latentietijd bedroeg gemiddeld 17 maanden (7 maanden – 4 jaar). Bij 4 kinderen werd epilepsie als indicatie voor de valproïnezuur gemeld, bij de overige meldingen is dit niet bekend. 6 patiënten gebruikten naast valproïnezuur, nog andere anti-epileptica: fenytoïne (n = 1), carbamazepine (n = 1), clonazepam (n = 4) en primidon (n = 1). In de productinformatie van clonazepam staat beschreven dat er meldingen zijn van enkele gevallen van een reversibele ontwikkeling van premature secundaire geslachtskenmerken bij kinderen (onvolledige pubertas praecox).<sup>6</sup> Van de overige genoemde anti-epileptica is deze bijwerking niet bekend.

Bij één patiënt werden naast pubertas praecox 'andere bijwerkingen' gemeld, namelijk verhoogde gonadotropinespiegels en borstontwikkeling. Deze symptomen kunnen echter gezien worden als onderdeel van de pubertas praecox. Het is bij geen van de patiënten bekend of zij hersteld zijn na staken van de valproïnezuurtoediening. Eén patiënt is door andere oorzaken dan de gemelde bijwerking overleden. Pubertas praecox is in deze databank sterker met valproïnezuur geassocieerd dan met andere middelen (odds ratio 18,9; 95%-BI 11,3-31,6).

## Literatuurgegevens

In de literatuur zijn geen casereports te vinden waarin een beschrijving wordt gemaakt van het optreden van pubertas praecox bij gebruik van valproïnezuur. Wel zijn diverse publicaties verschenen waarin de invloed van valproïnezuur op de testosteronplasmaspiegel is beschreven.<sup>8-12</sup>

Daarnaast is er onderzoek gedaan naar anti-epileptica en hun invloed op de ontwikkeling van puberteit.<sup>8,13</sup> Ook werd de invloed van valproïnezuur op GnRH in een aantal studies onderzocht.<sup>14,15</sup>

In 1986 verscheen een onderzoek waarin gekeken is naar de invloed van valproïnezuur op de afgifte van GnRH en de geslachtshormonen. 5 adolescente patiënten werden bestudeerd door middel van een casecontrol-onderzoek. Na start van de valproïnezuurtoediening werd een significante daling van de gemiddelde en piekplasmaspiegels en de area under the curve (AUC) van GnRH en de geslachtshormonen gevonden. De tekenen van puberale ontwikkeling werden echter niet beïnvloed, waardoor de klinische betekenis niet duidelijk was.<sup>15</sup> Illig et al. bekeken de invloed van valproïnezuur op de ontwikkeling van GnRH-afgevendende cellen in de hypothalamus. Tijdens de ontwikkeling van de puberteit veranderen

deze cellen namelijk van bipolaire naar unipolaire cellen. In het artikel wordt gesuggereerd dat valproïnezuur deze celontwikkeling zou remmen door de invloed van het middel op GABA en daarmee dus de puberale ontwikkeling zou vertragen. GABA zou namelijk een rol spelen bij de activatie van deze celtransformatie.<sup>14</sup>

Het verhogen van de testosteronspiegel door valproïnezuur werd in diverse studies aangetoond. In één studie werden 41 meisjes, tussen de 8 en 18 jaar oud, die valproïnezuur voor epilepsie gebruikten, gevolgd. Daarnaast was er een controlegroep van 54 gezonde meisjes. Beide groepen werden onderverdeeld in een prepuberale, een puberale en een postpuberale fase. De gemiddelde testosteronspiegels in al deze fasen was significant hoger in de valproïnezuurgroep dan in de controlegroep.<sup>12</sup> Balaguer et al. bestudeerden de puberale ontwikkeling en met name de hyperandrogene effecten van valproïnezuur bij jongens en meisjes met epilepsie. 23 meisjes en 15 jongens die valproïnezuur gebruikten voor epilepsie werden vergeleken met 15 controlemeisjes en 10 controlejongens uit dezelfde leeftijdscategorie. Er werden geen verschillen gevonden in puberale ontwikkeling tussen de valproïnezuur- en de controlegroep. Wel was bij de met valproïnezuur behandelde meisjes de testosteronspiegel significant hoger dan bij de controlemeisjes. Dit was onafhankelijk van de dosering valproïnezuur en de behandelingsduur. Hyperandrogenisme werd niet gevonden bij de jongens die valproïnezuur gebruikten.<sup>8</sup> Ook in een studie waarbij gekeken werd naar de invloed van epilepsie en/of anti-epileptica op fysieke groei, endocriene stoornissen en puberale ontwikkeling van meisjes met epilepsie tussen de 8 en 18 jaar, werd zowel klinisch als door middel van laboratoriumonderzoek een hyperandrogenemie aangetoond bij de patiënten die valproïnezuur gebruikten.<sup>10</sup> In 2007 werd een artikel gepubliceerd waarin de effecten van valproïnezuur als monotherapie op fysieke groei, gewichtstoename, puberale ontwikkeling en hormoonstatus bij adolescente meisjes met epilepsie onderzocht werden. 88 meisjes met epilepsie met een leeftijd tussen de 6 en 20 jaar werden geïncludeerd, waarvan 28 meisjes nog niet menstrueerden en 60 al wel. Valproïnezuur werd door 45 meisjes gebruikt en 43 meisjes werden nog niet behandeld met anti-epileptica. Er werden geen significante verschillen gevonden bij de onderzochte parameters. Wel werd bij de al menstruerende patiënten die valproïnezuur gebruikten een niet-significante hogere testosteronspiegel gevonden dan bij de menstruerende meisjes die niet werden behandeld met het middel.<sup>9</sup> In een serie van 3 volwassen vrouwen die valproïnezuur gebruikten, werd hyperandrogenisme en polycysteus ova-

riumsyndroom aangetoond bij gebruik van valproïnezuur. Alledrie de vrouwen kregen last van menstruatiestoornissen en gewichtstoename. Vervanging van valproïnezuur door lamotrigine leidde tot een afname van de serumtestosteronconcentratie bij alledrie de vrouwen.<sup>11</sup>

Er zijn ook studies waarin is gekeken naar de invloed van verschillende anti-epileptica op de ontwikkeling van puberteit bij kinderen met epilepsie. In 1999 publiceerden Rättyä et al. een studie waarin gekeken is naar de invloed van valproïnezuur, carbamazepine en oxcarbazepine op groei en puberale ontwikkeling bij 77 meisjes met epilepsie. Er werd geen verschil in groei en puberale ontwikkeling gevonden tussen de meisjes die behandeld werden met een van de genoemde anti-epileptica en de controlegroep.<sup>11,13</sup>

### Bespreking

Er zijn in de literatuur geen casereports te vinden waarbij een verband wordt gelegd tussen pubertas praecox en gebruik van valproïnezuur. Daarentegen bevatten de databank van de WHO en Lareb samen 13 meldingen waarbij een vermoede relatie tussen valproïnezuur en pubertas praecox wordt gelegd. Deze kinderen werden, voor zover bekend, behandeld met doseringen die binnen de therapeutische range liggen. Bij vier patiënten werd de indicatie epilepsie duidelijk aangegeven, bij de overige patiënten is dit niet bekend. Bij geen van de kinderen is herstel na staken van de behandeling met valproïnezuur gemeld. Eén patiënt ontwikkelde de symptomen pas vier jaar na staken van de therapie.

Mogelijke andere factoren die bij deze patiënten tot een vroegtijdige puberteit kunnen hebben geleid, zijn onder andere de epilepsie zelf, eventuele onderliggende oorzaken van de epilepsie zoals cerebrale schade bij de zuigeling, en het gebruik van clonazepam in de comedatie bij 4 van de 13 patiënten. Van clonazepam is bekend dat het tot een reversibele vroegtijdige puberteit kan leiden.<sup>7</sup> Het is onduidelijk in hoeverre clonazepam heeft bijgedragen aan de vroegtijdige ontwikkeling van puberale kenmerken bij deze vier patiënten. Overigens is pubertas praecox ook beschreven bij gebruik van propylthiouracil. Opvallend aan de meldingen is dat het alleen meisjes betreft. Dit komt overeen met gegevens uit de literatuur waarin een verhoogde testosteronspiegel door valproïnezuur alleen voor vrouwen beschreven wordt. Daarnaast komt pubertas praecox vijf keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.<sup>3</sup>

De verhoogde testosteronspiegel zou een verklaring kunnen zijn voor het optreden van pseudopubertas praecox. Centrale pubertas praecox lijkt minder waar-

schijnlijk omdat uit de literatuur blijkt dat door de mogelijke invloed van valproïnezuur op GnRH eerder een omgekeerd effect verwacht kan worden.<sup>14,15</sup> Hoe dit alles te verklaren valt uit de farmacologische werking van valproïnezuur, is niet duidelijk. Het werkingsmechanisme van valproïnezuur is nog niet opgehelderd. Vermoedelijk wordt de cerebrale en cerebellaire concentratie van de neurotransmitter  $\gamma$ -hydroxyboterzuur (GABA) verhoogd als gevolg van remming van de afbraak. Het is mogelijk dat daarnaast de GABA-receptor wordt beïnvloed. Tevens is er een effect op de spanningsgevoelige natrium- en kaliumkanalen.<sup>1</sup>

Aandacht voor deze mogelijke associatie is van belang, omdat naast psychosociale gevolgen voor het kind een toegenomen risico op borstkanker op volwassen leeftijd beschreven is wanneer een kind een vroegtijdige puberteit heeft doorgemaakt.<sup>4</sup> De behandeling die kan worden ingesteld om de ontwikkeling van puberteit af te remmen, dient individueel bepaald te worden. De relatie tussen valproïnezuur en pubertas praecox wordt ondersteund door de sterke statistische associatie in zowel de Lareb- als de WHO-databank.

### Conclusie

Concluderend kan worden gezegd dat pubertas praecox een mogelijke, waarschijnlijk zelden voorkomende bijwerking van valproïnezuur is die alleen bij meisjes op lijkt te treden. Een verhoging van de testosteronplasmaspiegel door valproïnezuur ligt waarschijnlijk ten grondslag aan het optreden van vroegtijdige puberale kenmerken. Het farmacologisch mechanisme is nog niet opgehelderd; hiervoor is nader onderzoek gewenst.

### Literatuur

- 5 Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Breart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002; 109 (1): 61-67.
- 9 Vries, VL de, Karasik A, Landau Z, Phillip M, Kiviti S, Goldberg-Stern H. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48 (3): 470-77.
- 10 El-Khayat HA, Abd El-Basset FZ, Tomoum HY, Tohamy SM, Zaky AA, Mohamed MS, Hakky SM, et al. Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (9): 1106-15.
- 12 Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, Tekay A, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45 (4): 444-50.
- 13 Rättyä J, Vainionpää L, Knip M, Lanning P, Isojarvi JI. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics* 1999; 103 (3): 588-93.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar [www.farmacotherapiebijkinderen.nl](http://www.farmacotherapiebijkinderen.nl).