

Foliumzuur

B03BB01, augustus 2024

Indicatie

Foliumzuur is geïndiceerd voor:

- Megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurdeficiëntie.
- (Preventie van) Foliumzuurdeficiëntie bij bv. absorptiestoornissen, chronisch alcoholisme en langdurig gebruik van anti-epileptica.
- Off label: Voor vermindering van de bijwerkingen/toxiciteit van methotrexaat bij inflammatoire aandoeningen:
 - o reumatoïde artritis;
 - o psoriasis;
 - o ziekte van Crohn.(1)

Foliumzuur is tevens geïndiceerd ter reductie van de (herhalings-) kans op neurale buisdefecten bij de vrucht tijdens zwangerschap (1, 2), hemolytische anemie bij kinderen, als suppletie bij totale parenterale voeding of in andere gevallen waarbij orale toediening niet mogelijk is, in een combinatiepreparaat van vitamines. (3) Deze indicaties wordt hier niet behandeld.

Start criterium (START-NL 2020)(4)

Foliumzuur bij patiënten die behandeld worden met methotrexaat.

** Foliumzuur wordt vaak samen met vitamine B12 en/of andere vitamines gesuppleerd, al dan niet in een combinatiepreparaat; data van deze studies worden alleen vermeld indien er een specifiek eindpunt met betrekking tot de foliumzuurstatus is opgenomen, bij bovengenoemde indicaties.*

Standpunt Ephor en samenvatting

Foliumzuur wordt door Ephor als middel geadviseerd voor (preventie van) foliumzuurdeficiëntie en bijwerkingen van methotrexaatgebruik alsmede de behandeling van megaloblastaire anemie, wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, gunstig bijwerkingenprofiel, klein interactiepotentieel en gebruiksgemak.

Dosering:

- Foliumzuurdeficiëntie: tot 1 mg per dag tot normalisatie van het hemoglobine gehalte, onderhoudsdosering 0.5 mg per dag
- Megaloblastaire anemie of een door geneesmiddelen veroorzaakte foliumzuurdeficiëntie: 5 mg per dag gedurende 4 maanden, bij onvoldoende absorptie tot 15 mg per dag.
- Ter vermindering van bijwerkingen/toxiciteit van methotrexaat: 5-10 mg 1x per week, kan ook 2-4x per week worden gedoseerd, op een niet-methotrexaat-dag.

Dosisaanpassing bij ouderen, al dan niet met lever- of nierfunctiestoornissen, is niet nodig.

Gebruiksgemak:

Foliumzuur is beschikbaar in tabletten van 0.5 en 5 mg. De tabletten moeten met een ruime hoeveelheid water ingenomen worden, bij voorkeur tussen maaltijden. De doseerfrequentie is eenmaal per dag, bij dosering van meerdere tabletten kan de inname worden verspreid over de dag.(16)

Stoppen van de medicatie:

Foliumzuur kan abrupt worden gestopt.

Ervaring:

Het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is onbekend omdat dit niet in alle studies wordt weergegeven.

Effectiviteit:(Preventie van) foliumzuurdeficiëntie

Diverse RCT's laten zien dat foliumzuursuppletie (5 mg per dag (6, 7, 8, 10) of 0.8 mg per dag (5) leidt tot een verhoging van de foliumzuur concentraties in het bloed bij ouderen (5-9) ten opzichte van baseline en ten opzichte van een placebogroep. Een meta-analyse (10) toonde geen effect aan op hemoglobine, hematocriet en MCV.

In geen van de studies werden leeftijd gerelateerde verschillen beschreven in de effectiviteit.

Vermindering van de bijwerkingen van methotrexaat bij inflammatoire aandoeningen

Eén retrospectieve cohortstudie in ruim 700 veteranen met reumatoïde artritis of psoriasis / artritis psoriatica die methotrexaat voorgeschreven kregen, toonde een afname van het risico op het ontwikkelen van leverenzymstoornissen na 6 maanden.(11)

Cognitie

Twee RCT's in patiënten met Alzheimer (12) en milde cognitieve stoornissen (13) werd het effect van respectievelijk 6 maanden foliumzuursuppletie met 1.25 mg en 24 maanden foliumzuursuppletie met 0.4 mg op cognitief functioneren vergeleken met een controlegroep. Het verschil in verandering op de Mini Mental State Examination (MMSE) was significant kleiner in de foliumzuurgroep ten opzichte van de controlegroep (12) en op enkele WAIS-RC eindpunten werd een statistisch significante verbetering gevonden in de foliumzuurgroep versus de controlegroep, namelijk op full-scale IQ, het verbaal IQ en de subschalen Information en Digit Span.(13)

Bijwerkingen:

In een RCT met ruim 200 ouderen met een gemiddelde leeftijd van >75 jaar werden geen bijwerkingen gemeld na 4 maanden 0.8 mg foliumzuur suppletie per dag gedurende 6 maanden (5). In een andere RCT met ruim 800 ouderen met een gemiddelde leeftijd van >60 jaar rapporteerden slechts 5 mensen bijwerkingen in de foliumzuur groep (waaronder donkere urine, vergeetachtigheid en zonneallergie) vergeleken met 7 mensen in de placebogroep.(8)

Interactiepotentieel:

Klein (<5 geneesmiddelen(groepen)).

Farmacokinetiek:

Eén studie (14) rapporteerde een hogere C_{ss} erythrocyt folaat concentratie na 12 maanden suppletie met 1 mg (6S)-5-methyldehydrofolaat vergeleken met placebo in ouderen ≥ 65 jaar.

Uitgebreide tekst**Dosis**

- Foliumzuurdeficiëntie:
Aanvankelijk 0,5–1 mg per dag tot normalisatie van het hemoglobinegehalte; maximaal 1 mg per dag, zo mogelijk verdeeld over 2 giften. Onderhoudsdosering 0,5 mg per dag.
- Bij foliumzuur deficiënte megaloblastaire anemie of een door geneesmiddelen veroorzaakte foliumzuurdeficiëntie: 5 mg per dag gedurende 4 maanden; tot 15 mg per dag kan nodig zijn bij onvoldoende absorptie.
- Preventie van foliumzuurdeficiëntie: 0,5 mg per dag.
- Bij vermindering van bijwerkingen van methotrexaat bij inflammatoire aandoeningen:
Veelal 5-10 mg 1x per week, kan ook 2-4 per week worden gedoseerd.
Foliumzuur minimaal 24 uur na inname van methotrexaat innemen (dus op een niet-methotrexaat-dag). Het wordt aanbevolen de dosis te verdubbelen als de methotrexaatdosis 15 mg per week of meer is.(15)
- Bij combinatie van foliumzuur met fenytoïne of fenobarbital is de maximale dosering 1 mg/dag, omdat een hogere dosis de kans op convulsies kan verhogen door daling van de plasmaspiegels van deze anti-epileptica.(1,15)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Nee. (1)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie

Nee. (1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie

Nee. (1)

Gebruiksgemak**Doseringsfrequentie en toediening**

Foliumzuur is beschikbaar in tabletten van 0.5 en 5 mg. De tabletten moeten met een ruime hoeveelheid water ingenomen worden, bij voorkeur tussen maaltijden. De doseerfrequentie is eenmaal per dag, bij dosering van meerdere tabletten kan de inname worden verspreid over de dag.(16)

De Foliumzuur Aurobindo tabletten zijn geel en rond, niet-filmomhuld, met een doorsnede van 5.5 mm, zonder breukstreep. De Foliumzuur Teva tabletten bevatten een breukstreep.

Foliumzuurtabletten zijn dispergeerbaar in water.

Is de geneesmiddelinname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Foliumzuur kan abrupt worden gestopt; er treedt geen rebound effect op.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Ouderen zijn in diverse studies met betrekking tot het gebruik van foliumzuur voor de genoemde indicaties geïnccludeerd.

Hoeveel patiënten zijn er geïnccludeerd:

>65-75 jaar: Onbekend.

>75 jaar: Onbekend.

NB: er zijn meer ouderen geïnccludeerd in RCT's waarbij foliumzuur is gegeven, deze voldeden echter niet aan de inclusiecriteria van deze apptekst.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2023)

65-70 jaar: 16.040 mannen en 19.598 vrouwen.

≥75 jaar: 16.184 mannen en 22.430 vrouwen.

Foliumzuur is sinds november 1947 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

(Preventie van) foliumzuurdeficiëntie

Systematische reviews, meta-analyse

In een meta-analyse naar het effect van foliumzuursuppletie op hematologische parameters bij ouderen (9, 10) werden gepoolde data van drie placebo-gecontroleerde studies (6-8) gebruikt (zie hieronder). Het gepoolde geschatte effect van foliumzuur (0.8 mg of 5 mg gedurende 4 weken tot 3 jaar) bij ouderen over de drie studies toonde geen (leeftijd-gerelateerde) verschillen in Hb, Ht en MCV.

Placebo-gecontroleerde studies

In een studie (gemiddelde leeftijd 73 jaar; 57% vrouw) werd het effect bestudeerd van 18 maanden foliumzuursuppletie (5 mg per dag; n = 53) versus placebo (n = 50) op carotis intima media dikte in ouderen met een verhoogd cardiovasculair risico. (6) Bij baseline waren de foliumzuur concentraties in beide groepen vergelijkbaar (19.9±8.7 en

18.2±6.1 nmol/l). Na 18 maanden behandeling was het foliumzuur significant hoger in de foliumzuur groep (44.6±1.6 en 17.1±5.4 nmol/l).

Het effect van 4 weken foliumzuur suppletie (5 mg per dag) versus placebo werd in gezonde ouderen (n=24) met een normaal serum foliumzuur en vitamine B12 onderzocht. Er was een significante stijging in het serum foliumzuur van 6.6±2.8 naar 8.4±3.6 nmol/l in de placebogroep, vergeleken met 6.0±2.3 naar 19.9±0.6 nmol/l in de foliumzuur groep.(7)

Vitaminesuppletie (40 mg B6, 5 mg foliumzuur en 1 mg B12) in 37 ouderen gedurende 3 weken, leidde tot een significant toegenomen foliumzuur concentratie (van 0.08 (0.0 – 0.85 nmol/l) op baseline naar 16.3 (1.02 – 144.4) nmol/l) vergeleken met de placebogroep (n = 37; van 0.07 (0.0 – 0.59) op baseline naar 0.17 (0.0 – 4.1)).

Significante verschillen werden ook gevonden voor de andere folaat vormen (5-methyltetra-hydrofolaat en tetrahydrofolaat) na 3 weken vitaminesuppletie. De gemiddelde leeftijd in deze studie was 82 jaar; 85% was vrouw. Het is niet duidelijk of, en hoeveel, ouderen op baseline een foliumzuurdeficiëntie hadden.(9)

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (n=290; gem leeftijd 76 jaar) (5) werden deelnemers gerandomiseerd naar een vitaminesuppletie groep (3 mg B6, 0.8 mg foliumzuur en 0.5 mg B12; n = 139) of placebo (n = 70) 1 maal daags gedurende vier maanden. Bij aanvang van de studie had geen van de deelnemers een macrocytaire anemie, maar 10% van de ouderen wel een foliumzuurdeficiëntie. Bij gelijke uitgangswaarden waren na 4 maanden de concentraties van serum en plasma folaat in de vitaminesuppletie groep significant hoger (56.2±7.7 en 56.5±7.4 resp. nmol/l) dan in de placebogroep (16.5±5.3; 15.5±4.2 nmol/l). Er waren geen significante verschillen in het Hb of het MCV tussen beide groepen na vier maanden.

In een RCT met 161 patiënten met de ziekte van Alzheimer, waarvan een deel van de patiënten een foliumzuurdeficiëntie had, werd het effect van 6 maanden 1.25 mg foliumzuur suppletie vergeleken met een controle groep op cognitie gemeten met de MMSE. (12) De gemiddelde leeftijd was 68 jaar, 50% was vrouw. In de foliumzuurgroep bleef de MMSE stabiel terwijl deze in de controlegroep statistisch significant af nam: de gemiddelde MMSE in de interventiegroep was 18.6±6.2 nmol/l) op baseline en 18.7±6.6) na 6 maanden, vergeleken met 17.6±7.8 nmol/l) en 16.8±8.3) in de controle groep. Deze verschillen in de MMSE worden overigens niet als klinisch relevant geduid volgens de huidige literatuur.(17)

Off label indicatie vermindering van de bijwerkingen van methotrexaat bij inflammatoire aandoeningen (reumatoïde artritis, psoriasis, ziekte van Crohn):

Cohortstudies, case-control studies

In een retrospectieve cohortstudie (gemiddelde leeftijd 71.4±6.4 jaar; 3% vrouw) werd gekeken naar 717 veteranen die methotrexaat voorgeschreven kregen hadden voor een nieuwe reumatologische diagnose.(11) De meerderheid had de diagnose reumatoïde artritis (57%) of psoriasis/artritis psoriatica (22%). Van alle veteranen had 22% bij start van de methotrexaat geen foliumzuur voorgeschreven gekregen; deze patiënten hadden een hoger risico op het ontwikkelen van leverenzymstoornissen (verhoogd ALAT of ASAT ≥ 1.5 ULN) gedurende de geobserveerde 6 maanden vergeleken met

patiënten die wel foliumzuur voorgeschreven hadden gekregen (9.7 vs 5.0%; OR 2.2 (95% CI 1.1, 4.2)).

Cognitie

In een RCT met 121 patiënten met ouderen met Alzheimer werd het effect van 6 maanden foliumzuursuppletie met 1.25 mg vergeleken met placebo op de Mini Mental State Examination (MMSE).(12) In de foliumzuurgroep steeg de gemiddelde MMSE score van 18.6 (sd 6.2) naar 18.7 (sd 6.6); in de placebogroep daalde de MMSE van 17.6 (sd 7.8) naar 16.8 (sd 8.3). Dit verschil was statistisch significant.

In een andere RCT met 180 patiënten met mild cognitive impairment (MCI) werd het effect van 24 maanden 0.4 mg foliumzuursuppletie vergeleken met een controle groep op het IQ (gemeten met de (Chinese Revisie van de) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-RC)).(13) De gemiddelde leeftijd in de interventiegroep was 74.8±2.8 jaar; 57% was vrouw. Op enkele (samengestelde) WAIS-RC eindpunten werd een statistisch significante verbetering gevonden in de foliumzuurgroep versus de controle groep, namelijk op de full-scale IQ van de WAIS-RC (FSIQ), het verbaal IQ (VIQ), en WAIS-RC subschalen Information en Digit Span:

- de FSIQ steeg in de foliumzuurgroep van 109.1±7.2 op baseline naar 118.4±6.7 nmol/l op 24 maanden, vergeleken met 107.4±11.5 en 107.4±9.4 nmol/l in de placebogroep,
- de VIQ steeg in de foliumzuurgroep van 112.3±6.1 op baseline naar 123.6±4.6 nmol/l op 24 maanden, vergeleken met 109.8±2.1 en 110.5±4.2 nmol/l in de placebogroep,
- de score op de Information subschaal steeg in de foliumzuurgroep van 10.9±0.1 op baseline 13.6±0.6 nmol/l op 24 maanden, vergeleken met 10.8±0.4 en 10.6±0.4 nmol/l in de placebogroep,
- de score op de Digit Span subschaal steeg in de foliumzuurgroep van 9.2±0.2 op baseline naar 14.8±0.6 nmol/l op 24 maanden, vergeleken met 8.9±0.4 en 10.1±0.4 nmol/l in de placebogroep.

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Er moeten 21 patiënten met methotrexaat behandeld worden met foliumzuur (versus placebo) om 1 geval van leverenzymstoornissen te voorkomen (ARR 4.7%, NNT 100/4.7 = 21.3).

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen? Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Placebo gecontroleerde studies

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (5), werden 209 ouderen met een gemiddelde leeftijd van 76 jaar gerandomiseerd naar een groep vitaminesuppletie (3 mg vitamine B6, 0.8 mg foliumzuur en 0.5 mg vitamine B12; n = 139) of placebo (n = 70) 1 maal daags gedurende vier maanden. Gedurende deze 4 maanden werden geen bijwerkingen gemeld in de vitaminesuppletie groep.

In een andere placebo-gecontroleerde studie (8) met ruim 800 ouderen (gemiddelde leeftijd 60 jaar, 28% vrouw), die 0.8 mg foliumzuur of placebo kregen, rapporteerden 5 mensen in de foliumzuurgroep bijwerkingen die zij toeschreven aan de behandeling, waaronder donkere urine, vergeetachtigheid en zonneallergie. In de placebogroep rapporteerden 7 mensen bijwerkingen, waaronder hoofdpijn en misselijkheid.

Vaak (1-10%) en zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen: Geen.(1)

Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):

Gemelde bijwerkingen door ouderen ≥ 75 jaar met een relatieve odds ratio (ROR) $> 1,5$ versus mensen < 75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval > 1): Ataxie, dysfagie en cognitieve klachten.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten:

Niet gemeld.

Delier:

Niet gemeld.

Duizeligheid:

Niet gemeld.

Valneiging en/of motorische functie:

Niet gemeld.

Sedatieve effecten:

Niet gemeld.

Orthostatische effecten:

Niet gemeld.

Invloed op voedselinname:

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): Anorexia, misselijkheid, opgezet buik en flatulentie.

Hemostase:

Niet gemeld.

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Niet gemeld.

Cognitie:

Negatieve effecten op de cognitie zijn niet gemeld.

Invloed op rijvaardigheid:

Nee.

Intoleranties en/of allergieën:

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): Allergische reacties

Niet bekend: Anafylactische reacties

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

- De werking en toxiciteit van capecitabine en fluorouracil nemen toe vanaf een foliumzuurdosering van 5-15 mg per dag; de combinatie wordt ontraden.(3)
- Bij combinatie van foliumzuur met fenytoïne, fenobarbital of primidon is de maximale dosering 1 mg/dag, omdat een hogere dosis de kans op convulsies kan verhogen door daling van de plasmaspiegels van deze anti-epileptica.(1,3)

Andere mogelijke geneesmiddelinteracties

- De werking van foliumzuurantagonisten, zoals methotrexaat, trimethoprim en pyrimethamine, kan worden verminderd. Verder remmen foliumzuurantagonisten dihydrofoliumzuur reductase (DFR), waardoor de omzetting van foliumzuur naar tetrahydrofoliumzuur wordt geremd.(1,3)
- Sulfasalazine kan de absorptie van foliumzuur verminderen.(3)

Het interactiepotentieel

Klein.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Patiënten die tevens een vitamine B12 tekort hebben moeten ook voldoende hydroxycobalamine gesuppleerd krijgen, omdat anders de irreversibele beschadiging van het zenuwstelsel als gevolg van een vitamine B12 deficiëntie kan optreden (hoge doses foliumzuur kunnen vitamine B12-deficiëntie maskeren).

Foliumzuur mag niet worden gebruikt bij maligne aandoeningen, tenzij megaloblastaire anemie als gevolg van foliumzuurdeficiëntie een belangrijke complicatie is.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een foliumzuurafhankelijke tumor kunnen hebben.

Dit geneesmiddel bevat lactose monohydraat. Patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, de Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Werkingsmechanisme

Foliumzuur (vitamine B11) is een prodrug en maakt deel uit van de co-enzymen die betrokken zijn bij bepaalde transmethylerings processen, zoals de synthese van desoxyribonucleïnezuur en ribonucleïnezuur. Foliumzuur is een component van de vitamine-B-groep en is nodig voor de normale productie en rijping van rode bloedcellen. Foliumzuurdeficiëntie kan het gevolg zijn van niet-vastgestelde megaloblastaire anemie, pernicioze anemie of macrocytaire anemie van onbekende oorsprong of een andere oorzaak van cobalamine deficiëntie, ook bij mensen die langdurig vegetarisch eten. Methotrexaat is een foliumzuurantagonist; het remt de omzetting van foliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur, door binding aan het enzym dihydrofolaatreductase met een hogere affiniteit dan het natuurlijke substraat. Aangezien de omzetting van foliumzuur een essentiële stap is in de synthese van nucleïnezuren bij de celdeling, remt methotrexaat de vorming van nieuwe cellen. Suppletie van foliumzuur kan bijwerkingen door methotrexaat-geïnduceerde afname van de celdeling verminderen.

Absorptie

Foliumzuur wordt snel uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd, voornamelijk vanuit het proximale deel van de dunne darm. Foliumzuur in het dieet is verantwoordelijk voor ongeveer de helft van de biologische beschikbaarheid van kristallijn foliumzuur. De van nature voorkomende foliumzuur polyglutamaten worden grotendeels gedeconjugerd en gereduceerd door dihydrofoliumzuurreductase in de darm, waaruit 5-methyltetrahydrofoliumzuur (5MTHF) wordt gevormd. Therapeutisch toegediend foliumzuur komt grotendeels onveranderd in de portale circulatie terecht, aangezien het een slecht substraat is voor de reductie door dihydrofoliumzuurreductase.

Distributie

Distributie vindt plaats via de portale circulatie. Van nature voorkomend 5MTHF heeft een zeer sterke plasmabinding. De belangrijkste opslagplaats is de lever, maar het wordt ook actief geconcentreerd in de cerebrospinale vloeistof.

Metabolisme

Therapeutisch toegediend foliumzuur wordt in het plasma en de lever omgezet in de metabolisch actieve vorm 5MTHF. Foliumzuur ondergaat enterohepatische kringloop.

Eliminatie

Foliumzuurmetabolieten worden in de urine uitgescheiden, en wat het lichaam niet nodig heeft wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Foliumzuur wordt verwijderd door hemodialyse.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Data van een placebo-gecontroleerde studie naar het effect van 2 jaar vitamine B-suppletie (f1 mg (6S)-5-methyldehydrofolaat, inclusief 500 ug vitamine B12 en 10 mg vitamine B6) op cognitief functioneren in 276 ouderen (42% vrouw) met een

gemiddelde leeftijd van 73 jaar, werden gebruikt om veranderingen in folaatconcentraties in erythrocyten te bestuderen.(14) Het verschil in de folaatconcentratie in de behandelde groep versus de placebogroep nam toe tussen maand 6 en maand 12; de Css folaatconcentratie in erythrocyten was bereikt na 12 maanden, met een gemiddeld verschil van 52 nmol/l tussen de behandelde groep en de placebogroep.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Drug accumulatie is niet te verwachten; wat het lichaam niet nodig heeft wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

De biologische beschikbaarheid (F) van synthetisch foliumzuur is ongeveer 85%.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee.

Referenties

- o College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter Foliumzuur. <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/rvg104318>. [Accessed 14th November 2024].
- o Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddelentekst Foliumzuur. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/foliumzuur>. [Accessed 14th November 2024].
- o KNMP Kennisbank. https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S729.html [Accessed 14th November 2024]. Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
- o Ephor, KNMP en NHG. START-NL en STOP-NL 2020. https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-vanpotentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patie%CC%88nten-versie2020_0.pdf [Accessed 14th November 2024].
- o Lewerin C, Nilsson-Ehle H, Matousek M, Lindstedt G, Steen B. Reduction of plasma homocysteine and serum methylmalonate concentrations in apparently healthy elderly subjects after treatment with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6: a randomised trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(11):1426-36.
- o Ntaios G, Savopoulos C, Karamitsos D, Economou I, Destanis E, Chrysosgonidis I, et al. The effect of folic acid supplementation on carotid intima-media thickness in patients with cardiovascular risk: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Cardiol.* 2010;143(1):16-9.
- o Pathansali R MA, Creagh-Brown B, Lan Z-G, Ngow G-L, et al. Effects of folic acid supplementation on psychomotor performance and hemorheology in healthy elders subjects. *Arch Geront Geriatr.* 2006;43:127-37.
- o Durga J, Bots ML, Schouten EG, Grobbee DE, Kok FJ, Verhoef P. Effect of 3 y of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness and carotid arterial stiffness in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(5):941-9.
- o Obeid R, Kirsch SH, Kasoha M, Eckert R, Herrmann W. Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in plasma after folic acid treatment in older adults. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2011;60(5):673-80.
- o Smelt AFH, Gussekloo J, Bermingham, L. W., Allen, E., Dangour, A. D., Eussen, et al. The effect of vitamin B12 and folic acid supplementation on routine haematological parameters in older people: an individual participant data meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2018;72:785 - 95.
- o Schmajuk G, Yazdany J, Miao Y, Daikh DI, Steinman M. Folic acid prescription among older adult methotrexate initiators is poor. *Arthritis and Rheumatism.* 2013;65:S725.
- o Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ji Y, Zhou Y, et al. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *Mediators of Inflammation.* 2016;2016.
- o Ma F, Li Q, Zhou X, Zhao J, Song A, Li W, et al. Effects of folic acid supplementation on cognitive function and A β -related biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2019;58(1):345-56.
- o Bradbury KE, Williams SM, Green TJ, McMahon JA, Mann JI, Knight RG, et al. Differences in erythrocyte folate concentrations in older adults reached steady-state within one year in a two-year, controlled, 1 mg/d folate supplementation trial. *J Nutr.* 2012;142(9):1633-7.

- o Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijnen Medicijnen: Methotrexaat, 2009 met update 2011. [Microsoft Word - NVR Medicijnen MTX richtlijn 2009-update 2011.doc](#) [Accessed 14th November 2024].
- o Geneesmiddeleninformatiebank. Patiëntenbijsluiter Foliumzuur. <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/rvg104318> [Accessed 14th November 2024].
- o Muir RT HM, Black SE, Smith EC. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: Rapid review. *Alzheimers Dementia*. 2024;20(5):3352-63.