

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Baylis EM. Lancet 1971;1:62-4.	fenytoïne + foliumzuur	↓fenytoïnespiegel 14→11 µg/ml bij epilepsiepatiënten op foliumzuur 15 mg/dag (n=40) en 20→10 µg/ml bij een andere groep op foliumzuur 5 mg/dag (n=10). Geen toename van epileptische aanvallen. Patiënten gebruikten tevens fenobarbital of primidon. ↓fenobarbitalspiegel 28→26 µg/ml na foliumzuur 15 mg/dag en 26→24 µg/ml na foliumzuur 5 mg/dag (niet significant). Bij 1 patiënt op foliumzuur 5 mg/dag ↓ fenytoïne spiegel tot onder therapeutische waarde en toename aantal en ernst van aanvallen. Tevens ook afname fenobarbitalspiegel; volgens de auteurs kan dit hebben bijgedragen aan het optreden van aanvallen. → GIC: onduidelijke casus, niet onderbouwend.	3A
Seligmann H. Clin Neuropharmacol 1999;22:268-72.	fenytoïne + foliumzuur	epileptische aanval en ↓fenytoïnespiegel 15.6→7 µg/ml, 7 weken na start foliumzuur 5 mg/dag vanwege foliumzuurdeficiëntie bij man op fenytoïne 200 mg 2dd; Na verhogen fenytoïne naar 450 mg/dag en verlagen foliumzuur naar 0.8 mg/dag fenytoïnespiegel naar 14 µg/ml en werd controle van de epilepsie bereikt.	1D
Berg MJ. Ther Drug Monit 1983;5:389-94.	fenytoïne + foliumzuur	↓ totaal en vrij fenytoïne in plasma en toename ratio metaboliet/onveranderd fenytoïne in urine bij 3 van 4 patiënten op fenytoïne, 14 dagen na start foliumzuur 1 mg/dag. Een 5e patiënt werd na 5 dagen geëxcludeerd, zie Berg 1992, tabel Overig. Hoe lager de Km-waarde, hoe groter de foliumzuur-gerelateerde afname in steady-state fenytoïne-spiegels. De ratio's metabolieten/onveranderd fenytoïne namen toe met de duur van foliumzuurgebruik.	2A
Berg MJ. Ther Drug Monit 1983;5:395-9.	fenytoïne + foliumzuur	↓ spiegel totaal fenytoïne 10.4→8.4 µg/ml en vrij fenytoïne 0.81→0.62 µg/ml 5 dagen na start foliumzuur 1 mg/dag, bij een man op fenytoïne 430 mg/dag. Aanvallen traden frequent op. Na verhogen fenytoïne tot 560 mg/dag verdwenen klachten; bereikte fenytoïnespiegel 15.0-17.3 µg/ml. Deze patiënt werd geëxcludeerd uit de studie van Berg 1983 (referentie hierboven), vanwege "developed symptoms suggestive of previous preictal states." ↓ Km-waarde 6.99→3.99 µg/ml.	1D
Furlanut M. Clin Pharmacol Ther 1978;24:294-7.	fenytoïne + foliumzuur	↓ fenytoïnespiegel 8.3→7 µg/ml (15.7%) en toename uitscheiding in urine van onveranderd fenytoïne 1.52→2.1 mg/dag (38%) en van meta-hydroxy-difenylyhdantoïne 6.9→7.97 mg/dag (15%) bij gezonde vrijwilligers die i.m. foliumzuur 15 mg/dag en oraal fenytoïne 3 mg/kg/dag kregen gedurende 14 dagen.	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Diphantoïne	fenytoïne + foliumzuur	verlaging van de fenytoïnespiegel is mogelijk door foliumzuur.
SPC Foliumzuur	fenytoïne + foliumzuur	foliumzuur kan het metabolisme versnellen van sommige anti-epileptica, waaronder fenytoïne en fenobarbital. Het gedurende langere tijd gebruiken van foliumzuur 5 mg/dag kan tot toename van insulsten leiden.
Berg MJ. Epilepsia 1992;33:712-20.	fenytoïne + foliumzuur	geen wijziging spiegel totaal fenytoïne na toevoegen 1 of 5 mg foliumzuur bij 13 gezonde vrijwilligers
Reynolds EH. Lancet 1967;1:1086-8.	fenytoïne + foliumzuur	toename aantal en ernst van epileptische aanvallen bij 13 van 26 patiënten op anti-epileptica (combinatie 2 of meer middelen, voornamelijk fenytoïne, fenobarbital en primidon) na start foliumzuur 15 mg/dag vanwege foliumzuurdeficiëntie. Toename aanvalfrequentie viel samen met verbetering van de mentale status ('drive', initiatief, alertheid). Deze verbetering werd bij de meesten binnen 1-3 maanden waargenomen Bij 9 patiënten werd foliumzuur gestaakt, bij 2 van deze 9 werd foliumzuur weer gestart maar moest ook weer gestaakt.
Strauss RG. Obstet Gynecol 1974;44:345-8.	fenytoïne + foliumzuur	2 casus van zwangeren op fenytoïne. De fenytoïnedosering wordt niet gewijzigd. Bij beiden epileptische aanvallen in 2e trimester. Bij 1 was foliumzuur 1 mg/dag gestart in week 9, bij de ander 6 mg/dag in week 11. Bij beiden werd foliumzuur gestaakt en bleek een hogere dosering fenytoïne nodig dan voor de zwangerschap. Auteurs: causaal verband mogelijk, maar effecten van zwangerschap op zich op activiteit aanvallen en op fenytoïnetabolisme zijn onbekend → GIC: interactie niet bewezen, want dosering fenytoïne is aan begin van de zwangerschap niet aangepast. Tijdens de zwangerschap daalt de fenytoïneplasmaspiegel 50-100% ten gevolge van fysiologische veranderingen van de farmacokinetische parameters.
Inoue F. Clin Pharm 1982;1:372-3.	fenytoïne + foliumzuur	bij 36 van 38 patiënten met foliumzuurdeficiëntie door anti-epileptica (waarvan 12 patiënten op fenytoïne), leidde suppletie met foliumzuur 5 mg 1x/week tot een normale foliumzuurconcentratie. Bij 2 patiënten was foliumzuur 5 mg 2x/week nodig; onbekend is welk anti-epilepticum werd gebruikt. Bij 2 patiënten op fenytoïne daalde de spiegel met 54-56% met als gevolg toename van aanvallen en was verhogen van de fenytoïnedosering nodig.

Opmerkingen

WFG: alle sterktes foliumzuur koppelen, een afkappunt (bv 5 mg/dag) is niet te motiveren. Monitoren spiegel gedurende zo'n 2 weken lijkt zinvol. Signaal is gewenst want de patiënt is klachtenvrij totdat een insult optreedt, dit is toch een vrij ernstig gevolg.

Stockley: "A very well documented and clinically important interaction."

Hansten: "Whether folic acid is capable of directly antagonizing the anticonvulsant effects of phenytoin is not established."

Folinezuur: niet gekoppeld

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 17-11-21: folinezuur niet koppelen.

- Veldhorst-Janssen ea Br J Cancer 2004;90:745 (letter to editor): onvoldoende effect fenytoïne bij man op fenytoïne vanwege convulsies door hersenmetastasen, en met geschiedenis van rectaal carcinoom; palliatieve chemotherapie met oraal tegafur/uracil/calcium folinaat. Auteurs: inefficacy of phenytoin due to DDI with folic acid. → Werkgroep Interacties Oncologische middelen: niet onderbouwend; summiere casus, geen informatie over doseringen, tijdsbeloop, spiegels, onduidelijk waaruit men conclusie trekt dat folinezuur dader is.
- SPC Folinezuur Sandoz: kan het effect van anti-epileptica zoals fenytoïne verminderen.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	9 september 2008

