

Folsäure zur Reduktion der Methotrexat-Toxizität

Die Folat-Supplementierung, von der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie empfohlen, verringert die Nebenwirkungen und Therapieabbrüche

Von Dr. Pontus Harten, Kiel

Methotrexat (MTX) stellt aufgrund des günstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses und positiver Langzeitstudien den „Goldstandard“ zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) dar. Ein lebensverlängernder Effekt ist mehrfach belegt. Die Therapiekosten liegen dabei weit unter denen anderer DMARDs wie Cyclosporin, Azathioprin, Leflunomid oder TNF-alpha-blockierenden Substanzen. Die nebenwirkungsbedingten Abbruchraten liegen jedoch nach einem Jahr bereits bei 30 bis 60 Prozent.

Unzureichende Versorgung

Die Nebenwirkungen der Low-dose-MTX-Therapie stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Interaktion mit dem Folsäure-Stoffwechsel. Bei bis zu 54 Prozent der RA-Patienten liegt schon vor der Therapie eine unzureichende nutritive Folsäure-Versorgung vor. Methotrexat blockiert die Reduktion der Folsäure (Synonym: Folat) zum aktiven Folinat durch Hemmung der Dehydrofol-Reduktase. Unter der MTX-Medikation kommt es dann zu einer zunehmenden intrazellulären Verarmung des Folsäure-Pools, das Plasma-Homozystein steigt an. Parallel steigt die Inzidenz von Nebenwirkungen, die bei Folsäure-Mangel bekannt sind: Übelkeit, Stomatitis, Leberenzymerrhöhung, Alopezie, Zytopenien. Die ebenfalls bei Folsäure-Mangel typische Makrozytose wurde als Prädiktor für MTX-Nebenwirkungen vorgeschlagen. Eine Verbesserung der MTX-Tolerabilität durch Supplementierung mit Folsäure oder deren reduzierter Form, Folinat, ist also nahe liegend. Dieses könnte theoretisch jedoch auch die Effektivität des MTX beeinträchtigen und wird daher kontrovers diskutiert. Unterschiedliche Standpunkte spiegeln sich auch in den internationalen Empfehlungen nieder: Das American College of Rheumatology empfiehlt seit 1996 eine obligate Fol-

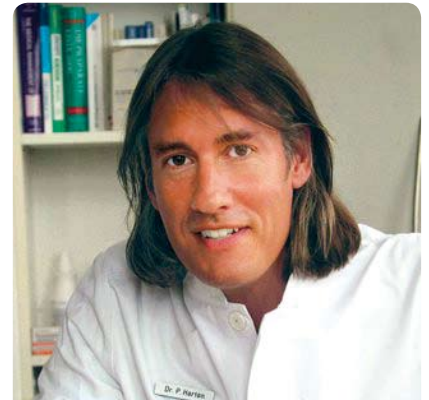
säure-Supplementierung, diese ist in den USA Standard. Die British Society of Rheumatology gibt diese als fakultative Maßnahme an. Die Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie erwähnt lediglich die Applikation von Folinat (5 mg am Tag nach MTX) und weist auf eine MTX-Effektivitätshemmung bei höherer Dosierung hin. Folsäure wird nicht erwähnt, eine Empfehlung wird nicht ausgesprochen.¹

Die Literatur zu diesem auch wirtschaftlich wichtigen Thema ist spärlich und in Bezug auf Patientenzahlen, Studiendesign, Beobachtungszeit und Dosierungen außerordentlich inhomogen.

Im Folgenden soll versucht werden, die gegenwärtige Datenlage darzustellen und eine Empfehlung abzuleiten. Hierfür wurde eine Medline-Recherche mit den Schlüsselbegriffen: „Methotrexate“, „Folate“, „Folic acid“, „Folinic acid“, „homocysteine“, „cardiovascular“, „heart infarction“ und „rheumatoid arthritis“ durchgeführt. Bei der Auswertung der relevanten Literatur wurden auch nicht in Medline enthaltene Literaturstellen z.B. aus den Literaturangaben der jeweiligen Artikel berücksichtigt.

Reduktion von Abbruchraten und Nebenwirkungen

Die Reduktion von Nebenwirkungen unter MTX durch Folsäure wurde in überwiegend retrospektiven Auswertungen und Patientenserien unterschiedlicher Größe gezeigt, wie z.B. Jobanputra et al. bei 158 RA-Patienten (Folsäure: 5 mg, 24 h nach MTX). Suzuki et al. beobachteten eine Normalisierung von unter MTX-Einnahme erhöhten Leberenzymen nach Beginn der Folsäure-Supplementierung bei allen 14 Patienten. In einer randomisierten, prospektiven Studie mit 75 Patienten mit MTX-Einnahme zeigte sich nach Absetzen der Folsäure (5 mg/d,



Dr. Pontus Harten

Niedergelassener Rheumatologe in Kiel
„Bei jeder Low-dose-Methotrexat-Therapie sollte eine Supplementierung mit Folsäure durchgeführt werden.“

MTX < 20 mg) ein statistisch signifikanter Anstieg von Therapieabbrüchen besonders durch Übelkeit (49 vs. 7 Prozent). Morgan et al. wiesen dann in zwei doppelblinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Studien (Studie I: n = 32, 24 Wochen, MTX: durchschnittlich 7,5 mg, Folsäure: 1 mg/d; Studie II: n = 79, 48 Wochen, MTX-Dosis: durchschnittlich 9,5 mg/Woche, Folsäure: 5–27,5 mg/Woche) eine statistisch signifikante Reduktion von mukosalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie von Therapieabbrüchen nach. In der ersten Studie wurden mit der Folsäure-Applikation die Nebenwirkungsraten von 67 auf 33 Prozent gesenkt, alle vier Therapieabbrücker hatten keine Folsäure eingenommen. In einer großen retrospektiven Observationsstudie (n = 1.022) zeigten Hoekstra et al. eine Halbierung der Fünfjahres-MTX-Abbruchrate (31 vs. 67 Prozent, p = 0,001) bei Patienten mit Folsäure-Supplementierung. Der Effekt war in den ersten zwei Jahren am deutlichsten, nach dem Konzept der „early arthritis therapy“ der wichtigste Zeitraum bezüg-

Methotrexat-Effektivität nicht vermindert

In der Literatur liegen für Folsäure in breiten Dosisbereichen keine Belege von klinischer Relevanz für eine MTX-Effektivitätshemmung vor. Indirekte Hinweise existieren zwar, die MTX-Effektivitätsminderung dürfte jedoch gering sein. Wie aufgrund der biochemischen Eigenschaften von Folinat zu vermuten, ist hier die Behinderung der MTX-Wirkung offenbar eng von Dosisrelation und Applikationszeitpunkt abhängig. Optimale Dosierungen und Applikationszeitpunkte sind nicht bekannt.

lich Gelenkerosionen. Vorher hatte die gleiche Arbeitsgruppe in einer Nachanalyse einer randomisierten und placebo-kontrollierten Studie mit mehr als 400 Patienten eine verbesserte Tolerabilität höherer MTX-Dosierungen (> 15 mg/Woche) unter Folsäure gezeigt.

Auch Folinat ist günstig

Auch für Folinat ist eine günstige Beeinflussung von MTX-induzierten Nebenwirkungen in der Literatur belegt, allerdings ist die Datenlage spärlicher als bei Folsäure. Tishler et al. wiesen eine Reduktion von Übelkeit bei allen sieben RA-Patienten nach vier Wochen einer Folinat-Supplementierung nach. In einer kleinen Serie von vier Patienten mit einer MTX-assoziierten Leukopenie erfolgte nach Folinat-Gabe eine Normalisierung. In kleinen, teilweise randomisierten und kontrollierten Untersuchungen zeigten Hanrahan et al. (n = 13, 8 Wochen) und Buckley et al. (n = 20, 48 Wochen, Crossover-Design) einen (nichtsignifikanten) Trend zur Reduktion von Nebenwirkungen unter MTX. Shiroky et al. belegten in einer multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten Studie (n = 94, 52 Wochen) eine statistisch signifikante 50-prozentige Reduktion von MTX-assoziierten Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen durch Folinat.

Auch in einer randomisierten und kontrollierten Studie mit 43 Patienten mit juveniler Polyarthrit zeigte sich eine Reduktion der Nebenwirkungen unter MTX durch die Folinat-Applikation: Hepatotoxische Episoden wurden von 2,3 auf 0,32 (p < 0,001) pro Patientenjahr, gastrointestinale Nebenwirkungen von 1,09 auf 0,29 (p = 0,0029) pro Patientenjahr gesenkt. In einer neueren Cochrane-Metaanalyse

der bis dato publizierten randomisierten Studien wurde eine statistisch signifikante Reduktion von gastrointestinalen MTX-assoziierten Nebenwirkungen nur für Folsäure (um 79 Prozent), nicht jedoch für Folinat (um 42 Prozent) gezeigt. In der danach publizierten, bisher einzigen Vergleichsstudie (n = 434, 48 Wochen) zeigte sich für die verwendeten Dosierungen kein statistisch signifikanter Unterschied: Sowohl für Folsäure als auch für Folinat wurde gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Reduktion (17 vs. 38 Prozent) von MTX-Therapieabbrüchen gezeigt. Dieses Ergebnis wurde überwiegend durch eine Verminderung von hepatotoxischen Nebenwirkungen erzielt, eine statistisch signifikante Verbesserung der gastrointestinalen Tolerabilität konnte nicht belegt werden. Möglicherweise kann dies auf die sehr niedrigen Dosierungen für Folsäure (1 mg/d) und Folinat (2,5 mg/Woche) in dieser Studie zurückgeführt werden. Zusammenfassend reduziert die Supplementierung mit Folsäure oder Folinat Nebenwirkungen und Abbruchraten unter einer MTX-Therapie statistisch signifikant. Die vorliegenden Daten bezüglich gastrointestinaler und hepatotoxischer MTX-Effekte differieren stark, bezüglich der Knochenmarktoxizität liegen nur spärliche Angaben und anekdotenhafte Berichte vor.

Beeinträchtigung der Methotrexat-Effektivität

Im Gegensatz zur Folsäure umgeht Folinat die MTX-Hemmung der Dihydrofol-Reduktase in einem „Bypass“-Mechanismus und wird daher bei den in der Onkologie üblichen, sehr hohen Dosierungen (bis zu 12.000 mg/m²) als „Rescue“-Medikation eingesetzt. Bei Verwendung von Folinat muss daher eher von einer Minderung der MTX-Effektivität ausgegangen werden als bei Folsäure. Dies scheint sich in der Literatur zu bestätigen: In den randomisierten und placebokontrollierten Untersuchungen von Morgan et al. konnte keine klinisch relevante MTX-Effektivitätsminderung durch Folsäure (5–27,5 mg/Woche) nachgewiesen werden. Jobanputra et al. konnten diese in ihrer Auswertung von 158 RA-Patienten ebenfalls nicht verzeichnen. Bei einer hohen Dosisrelation von 2,25:1 (Folsäure: 45 mg/Woche, MTX < 20 mg/Woche) zeigte sich in einer prospektiven Absetzstudie

ein nichtsignifikanter Trend zur MTX-Effektivitätsminderung. Bressole et al. fanden einen indirekten Hinweis für eine mögliche MTX-Beeinträchtigung bei sehr hoher Folsäure/MTX-Dosisrelation (4,5:1; täglich 5 mg Folsäure, 10 mg/Woche MTX): Hier wurde eine Reduktion der MTX-Serumspiegel nachgewiesen, Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität wurden allerdings nicht mitgeteilt.

Kritischer Einnahmezeitpunkt

Beim Einsatz von Folinat hingegen erscheinen die Dosisrelation zur Methotrexat-Medikation und der Einnahmezeitpunkt kritischer für die Hemmung der MTX-Effektivität zu sein: Bei Verwendung von 1 mg Folinat simultan zur MTX-Einnahme (durchschnittlich 12,8 mg/Woche) zeigte sich in der randomisierten, placebokontrollierten Studie (n = 16; 8 Wochen) von Weinblatt et al. keine Minderung der MTX-Effektivität. Bei 2,5–5,0 mg Folinat, entsprechend 50 Prozent der MTX-Dosis (hier durchschnittlich 13,6 mg), 24 Stunden danach eingenommen, änderte sich die MTX-Effektivität in einer größeren, multizentrischen und placebokontrollierten Studie ebenfalls nicht. Auch in zwei Studien mit zusammen 72 Patienten mit juveniler Polyarthritid zeigte sich keine Beeinflussung der MTX-Effektivität (2,5–7,5 mg Folinat 24 Stunden nach MTX). Für die hierzulande oft eingesetzte 1:1-Dosierung (hier: vier Stunden nach durchschnittlich 9,9 mg MTX/Woche appliziert) belegte eine randomisierte und placebokontrollierte Studie zunächst für die Studiendauer von sechs Monaten keine MTX-Effektivitätsminderung. Nachfolgend kam es jedoch zu RA-Exazerbationen, so dass die Erstautorin später von dem Dosisschema abriet. Bei noch höherer Dosisrelation



Vollkornprodukte enthalten viel Folsäure.

Foto: Buenos Dias/photos.com

Die Datenlage

Die Supplementierung mit Folsäure/Folinat

- reduziert statistisch signifikant Nebenwirkungen und Therapieabbrüche unter MTX
- könnte damit den Einsatz kostenintensiverer und weniger bewährter Therapieoptionen verringern
- gleicht die bei RA-Patienten häufige Folsäure-Defizienz aus
- könnte die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität von RA-Patienten durch Senkung der MTX-induzierten Hyperhomozysteinämie modulieren
- ist kostengünstig und einfach einzunehmen

von 2:1 (15 mg Folinat, zwei Stunden nach durchschnittlich 7,9 mg MTX) oder von 6:1 (45 mg Folinat, durchschnittlich 9,4 mg MTX/Woche) wurden rasche Exazerbationen bei 100 Prozent der Patienten dokumentiert.

Günstigere Ansprechraten

In der bereits erwähnten randomisierten und kontrollierten Vergleichsstudie zeigten van Ede et al. sowohl für Folsäure (1 mg/d) als auch für niedrig dosiertes Folinat (1 × 2,5 mg) einen geringgradig höheren MTX-Bedarf, um den gleichen MTX-Effekt wie im Placeboarm zu erreichen (Folsäure: 18 mg bzw. Folinat: 16,4 mg vs. Placebo: 14 mg/Woche). Dies könnte als indirekter Hinweis für eine Effektivitätsminderung der MTX-Therapie gewertet werden. In der europäischen Leflunomid-Studie fielen gegenüber der US-amerikanischen günstigeren Ansprechraten und häufigere Hepatotoxizität durch die MTX-Therapie auf. Das wurde auf die weitgehend fehlende Folsäure-Substitution in Europa zurückgeführt. Es hatten jedoch auch Unterschiede in den Patientenpopulationen hinsichtlich Krankheitsdauer, Alter und NSAR-Einnahme vorgelegen.

Die kardiovaskuläre Morbidität sinkt

Die Lebenserwartung von RA-Patienten ist reduziert. In einer kürzlich publizierten Literaturübersicht werden für RA-Patienten je nach Patientenselektion, Studiendesign und Therapie kardiovaskuläre Mortalitätserhöhungen um den Faktor 1,13 bis 5,15 gegenüber der Normalbe-

völkerung angegeben. Die Ursachen sind noch nicht eindeutig identifiziert. Eine Hyperhomozysteinämie gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Morbidität. Unter einer Low-dose-Methotrexat-Therapie steigt das Plasma-Homozystein an. Dieser Anstieg verschwindet sowohl unter Folsäure als auch unter einer Folinat-Supplementierung. In der Wichita-Kohortenstudie zeigte sich eine Mortality-Hazard-Ratio von 0,2 für MTX plus Folsäure/Folinat-Supplementierung gegenüber 0,5 für MTX allein. Prospektive Daten fehlen, dennoch scheint eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität durch eine Folsäure- oder Folinat-Supplementierung theoretisch möglich.

Schlussfolgerung

Die Supplementierung mit Folsäure/Folinat sollte daher bei jeder Low-dose-MTX-Medikation eingesetzt werden. Hierbei ist Folsäure im Vergleich zu Folinat datentechnisch gründlicher belegt, sicherer bezüglich einer möglichen MTX-Effektivitätshemmung, unabhängiger von der Patienten-Compliance und um den Faktor 3,5 kostengünstiger. Folinat könnte bei akzidenteller MTX-Überdosierung und akuter Toxizität als „Rescue“-Medikation erwogen werden. Diese Schlussfolgerungen werden durch eine Cochrane-Metaanalyse unterstützt und dürfen daher als evidenzbasierte Maßnahme angesehen werden. Eine leichte MTX-Effektivitätsminderung ist zwar möglich. Dieses Gegenargument dürfte jedoch nach der gegenwärtigen Literatur einer sorgfältigen Nutzen/Risiko-Abwägung nicht standhalten. Eine kürzlich publizierte britische Übersichtsarbeit empfahl eine Dosis von 5–10 mg Folsäure am Tag nach der MTX-Einnahme, hierfür bestehen keine Hinweise auf eine Minderung der MTX-Effektivität. ◀

¹ Im Konsensuspapier „Richtlinien für den Arzt zur Basistherapie der chronischen Polyarthritid und anderen entzündlich rheumatischen Gelenkerkrankungen“ der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie vom November 2000 heißt es: „Zusätzlich begleitende Folsäuresubstitution mit 2,5 mg tgl., außer am Tag der Methotrexateinnahme angezeigt.“ (Anm. d. Red.)

Literatur beim Verfasser
Der Originalartikel erschien in der Zeitschrift für Rheumatologie 2005;64:353–358.

Kontakt: Dr. Pontus Harten, Rheumapraxis Kiel
E-Mail: pharten11@hotmail.com