



Calciumfolinat Lieferengpass
25. 11. 2022

Calciumfolinat (November 2022) Lieferengpass - Aktuelle Empfehlungen

Zusammenfassung

Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat die Fachkreise über einen weiterhin bestehenden Lieferengpass bei Calciumfolinat zur Infusion/Injektion informiert. Das zugrundeliegende Herstellungsproblem bei einem wichtigen Produzenten in Deutschland ist leider noch nicht behoben. Entsprechend verschärft sich aktuell der Lieferengpass und wird zu einem Versorgungsengpass.

Das BfArM kündigt an, dass in beschränktem Maße Importware aus dem Ausland über internationale Apotheken zur Verfügung steht. Auch haben mehrere pharmazeutische Unternehmen kurzfristig Importe von Calciumfolinat geplant.

Calciumfolinat ist unverzichtbarer Bestandteil der Chemotherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) und steht auf der WHO Model List of Essential Medicines.

Indikationen sind:

- Therapiesteuerung bei hochdosiertem Methotrexat, v. a. bei lymphatischen Neoplasien und bei Sarkomen zur Steuerung der Dosierung,
- Erhöhung der Wirksamkeit von 5-Fluorouracil (5-FU) bei Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes.

Alternativen sind:

- Ersatz durch Natriumfolinat
- Umstellung der Kombination 5-FU/Folinat auf Capecitabin
- ggf. Reduktion der Dosierung von hochdosiertem Folinat in 5-FU-haltigen Therapieprotokollen
- ggf. Drug Monitoring von 5-FU.

Seitens der verantwortlichen Behörden und seitens der pharmazeutischen Industrie müssen kurzfristig alle verfügbaren Ressourcen genutzt werden, um den Engpass bei Calciumfolinat zu beenden. Die Zahl der betroffenen Pat. ist hoch.

Hintergrund

Folinat (Synonyme: Folsäure, Leukovorin) ist ein 5-Formylderivat von Tetrahydrofolsäure. Es wird zu anderen Folsäure-Derivaten metabolisiert und wirkt wie Folsäure. Folinat benötigt keine Dihydrofolsäurereductase (DHFR) für seine Aktivierung und ist damit auch in Anwesenheit von DHFR-Inhibitoren wie Methotrexat wirksam. Folinat wurde erstmals 1945 synthetisiert. Es wird als Calcium- oder als Natriumsalz appliziert.

Bereits im Mai 2022 gab es erste Hinweise auf einen Lieferengpass bei Calciumfolinat. Hintergrund war die Rückstellung der Charge eines versorgungsrelevanten, deutschen Herstellers aufgrund von Bedenken bei der Qualitätsprüfung. Zu diesem Zeitpunkt war auch das BfArM von einem transienten Engpass ausgegangen. Das Problem konnte aber noch nicht gelöst werden.

Indikationen

Die Leitlinien-gestützten Indikationen und Empfehlungen für den Einsatz von Folinat haben sich in den letzten Jahren nicht grundlegend geändert. Sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Indikationen zum Einsatz von Calciumfolinat

Indikation	Zulassung	aktuelle Leitlinien	Alternative
Methotrexat, hochdosiert - Rescue zur Steuerung der Dosierung - Osteosarkom - Akute lymphatische Leukämie - Aggressive Non-Hodgkin Lymphome - Hirntumore (Kindesalter)	X	AWMF [1], Onkopedia [2]	-
Biliäre Karzinome - metastasiert, in Kombination mit 5-FU		AWMF [1], Onkopedia [2]	Capecitabin? Natriumfolinat
Hirntumore - im Kindesalter		AWMF [1]	
Kolorektales Karzinom - adjuvant, in Kombination mit 5-FU - metastasiert, in Kombination mit 5-FU	X X	AWMF [1], Onkopedia [2]	Capecitabin? Natriumfolinat
Magenkarzinom - adjuvant, in Kombination mit 5-FU - metastasiert, in Kombination mit 5-FU		AWMF [1], Onkopedia [2]	Capecitabin? Natriumfolinat
Ösophaguskarzinom, Adenokarzinom - perioperativ, in Kombination mit 5-FU - metastasiert, in Kombination mit 5-FU		AWMF [1], Onkopedia [2]	Capecitabin?*Natriumfolinat
Osteosarkom		AWMF [1], Onkopedia [2]	

Pankreaskarzinom - adjuvant, in Kombination mit 5-FU - metastasiert, in Kombination mit 5-FU		AWMF [1], Onkopedia [2]	Capecitabin? Natriumfolinat
--	--	----------------------------	--------------------------------

*Cave: Ösophagusstenose

Alternativen

Natriumfolinat

Bei Therapie mit hochdosiertem Methotrexat gibt es keine Alternativen zum Einsatz von Folinat. Natriumfolinat und Calciumfolinat sind bioäquivalent.

Bei einer Fluoropyrimidin-haltigen Kombinationstherapie hat Natriumfolinat darüber hinaus gegenüber Calciumfolinat den Vorteil, dass es gleichzeitig mit 5-FU infundiert werden kann, da kein Calciumcarbonat ausfallen kann. Allerdings ist der Preis für Natriumfolinat höher.

Capecitabin

Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, das enzymatisch zu 5-FU metabolisiert wird. In klinischen Vergleichsstudien war es bei mehreren Indikationen bei Karzinomen des GI-Traktes mindestens so effektiv wie die 5-FU Bolus / Folinat-Therapie. Für die jeweils spezifische Indikation verweisen wir auf die organbezogenen Leitlinien, siehe Tabelle 1. Die Evidenzstärke für einen möglichen Austausch ist bei den verschiedenen Indikationen unterschiedlich. Auch können individuelle Kontraindikationen gegen den Einsatz oraler Arzneimittel bestehen.

Dosisreduktion

In Kombination mit 5-FU steigert Folinat die Wirksamkeit der Chemotherapie. Dabei gab es Hinweise aus der palliativen Therapie des metastasierten, kolorektalen Karzinoms, dass hohe Dosierungen von Folinat im Bereich von 400 mg/m² oder 500mg/m² keinen Vorteil gegenüber einer Dosierung wie 200mg absolut zeigen. Solche Entscheidungen sind individuell bzw. institutionell zu treffen.

Drug Monitoring

Eine zusätzliche Möglichkeit zur Optimierung personalisierter FU-haltiger Therapien ist das therapeutische Drug Monitoring [3]. Es basiert auf der Bestimmung der Plasmaspiegel unter laufender 5-FU-Dauerinfusion nach Therapie-Applikation. Die Ergebnisse, auch aus der Versorgung in Deutschland, zeigen eine hohe Variabilität der Plasmaspiegel. Das Drug Monitoring kann bei Unsicherheit über das Erreichen wirksamer FU-Spiegel eingesetzt werden.

Referenzen (folgt nach Erstellung der Konsensversion)

1. <https://register.awmf.org/de/start>
2. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>
3. The Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in Patients With Advanced Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. J Clin Oncol 18:3766-3775, 2004. DOI: [10.1200/JCO.2004.03.104](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.104)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Hamburg), Prof. Dr. Hermann Einsele (Würzburg), Dr. Nicola Gökbüget (Frankfurt), Prof. Dr. Andreas Hochhaus (Jena), Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (Mannheim), Prof. Dr. Wolfgang Knauf (Frankfurt), Prof. Dr. Lars Lindner (München), Prof. Dr. Florian Lordick (Leipzig), Prof. Dr. Markus Möhler (Mainz), Prof. Dr. Rainer Porschen (Osterholz-Scharmbeck), Prof. Dr. Antje Reinacher-Schick (Bochum), Prof. Dr. Martin Schrappe (Kiel), Prof. Dr. Marianne Sinn (Hamburg), Michael Oldenburg (Berlin), Prof. Dr. Michael Stahl (Essen), Prof. Dr. Lorenz Thurner (Homburg/Saar), Prof. Dr. Arndt Vogel und Prof. Dr. Maïke de Wit (Berlin) erarbeitet.