

18 Antirheumatika und Antiphlogistika (NSAID)

In der Therapie rheumatischer Erkrankungen, einschließlich degenerativer Gelenkerkrankungen werden überwiegend nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), wie Diclofenac, Ibuprofen und Indometacin, eingesetzt (■ Tab.18.1). Daneben haben die Indikationen für eine niedrig dosierte Therapie mit Glucocorticoiden (siehe Corticosteroide, ►Kap. 20) in den letzten Jahren zugenommen.

18.1 Arzneistoffe in der Therapie rheumatischer Erkrankungen

Unter den remissionsinduzierenden antirheumatischen Arzneimitteln hat der Folsäureantagonist Methotrexat (MTX) zunehmend an Bedeutung gewonnen und zählt heute in der Gruppe der Basisantirheumatika als ein Mittel der ersten Wahl. Methotrexat besitzt aufgrund seiner folsäureantagonistischen Wirkung ein hohes Interaktionspotenzial mit Folsäure, die ein wichtiges Coenzym bei der DNA-Synthese, Zellteilung und der Homocystein-Entgiftung ist.

Nebenwirkungen des Antirheumatikums Methotrexat

Der Folsäureantagonist Methotrexat (MTX) zählt zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit auf die klinische und humorale Entzündungsaktivität der rheumatoiden Arthritis (RA). Als antirheumatischer Mechanismus wird unter anderem eine selektive Hemmung der Zytokinsynthese (z.B. TNF- α) und Reduktion der Lymphozytenprolifera-

■ Tab. 18.1 Antirheumatika und Antiphlogistika

Arzneistoffgruppe	Wirkstoffe
Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)	Essigsäurederivate: Diclofenac, Acemetacin, Indometacin
	Propionsäurederivate: Ibuprofen, Naproxen
	Oxicame: Piroxicam
Glucocorticoide (siehe ►Kap. 20)	Prednison, Prednisolon, Dexamethason
Remissionsinduktoren (DMARD)	Methotrexat (MTX), Ciclosporin, Azathioprin (Immunmodulatoren/ Immunsuppressiva)
	Sulfasalazin
	Hydroxychloroquin, Chloroquin
	D-Penicillamin

tion sowie der Bildung von Rheumafaktoren diskutiert. Allerdings wird die Anwendung häufig durch gastrointestinale Nebenwirkungen (z.B. schmerzhafte, ulzerierende oder nicht ulzerierende Stomatitis) begrenzt. Folsäuremangel tritt bei Patienten mit rheumatoider Arthritis relativ häufig auf und wird zusätzlich durch die MTX-bedingte Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) verstärkt.

Fallbeispiel

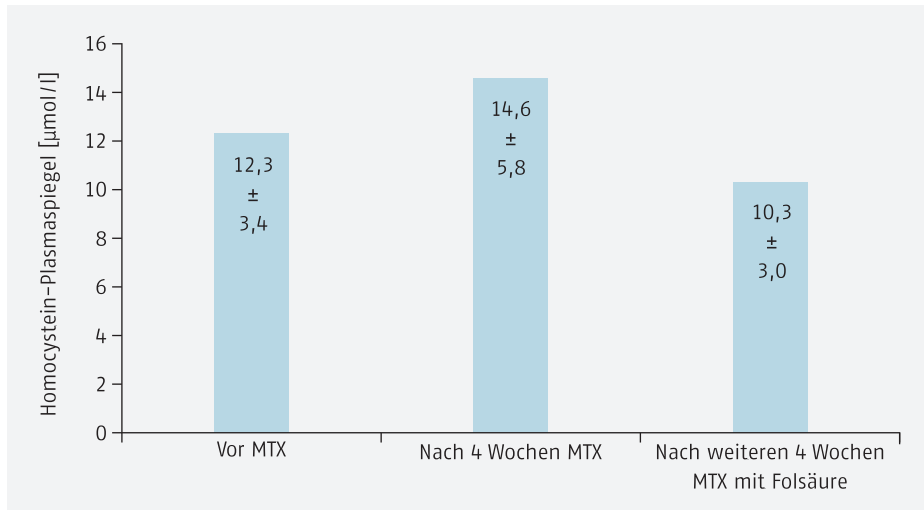
Die 48-jährige Patientin Petra S. wird seit einem halben Jahr wegen einer rheumatoiden Arthritis mit dem remissionsinduzierenden Basisantirheumatikum Methotrexat (MTX) behandelt. Seit einiger Zeit klagt Frau S. häufig über Entzündungen der Mundschleimhaut, Übelkeit, Durchfälle sowie leichte Ermüdbarkeit und Schwäche. Eine Blutuntersuchung ergibt erniedrigte Folsäurespiegel in den Erythrozyten, einen Homocystein-Plasmaspiegel von $20 \mu\text{mol/l}$ und hypersegmentierte neutrophile Granulozyten. Diese klinischen Anzeichen weisen auf eine Unterversorgung mit Folsäure hin.

Methotrexat besitzt eine hohe Strukturanalogie zur Folsäure, bindet jedoch mit einer 10000-fach höheren Affinität an die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) als das physiologische Substrat, die Dihydrofolsäure. Dadurch wird die Umwandlung zur Tetrahydrofolsäure (THF), die biologische aktive Form der Folsäure, blockiert. Es kommt zu einem Mangel an THF. Da THF eine zentrale Rolle im Organismus bei der Übertragung von Methylgruppen spielt und essenziell für die Nukleinsäuresynthese ist, werden Wachstum und Proliferation sich schnell teilender Zellen beeinträchtigt. Davon sind vorrangig die Zellen der Schleimhäute, des Bluts und des Immunsystems betroffen. Bis zu 60% der mit MTX behandelten Rheumapatienten leiden durch iatrogenen Folsäuremangel unter leichten bis mittelschweren Nebenwirkungen, wie Stomatitis, gastrointestinale Störungen (z.B. Durchfälle) und nachlassende körperliche Belastbarkeit. Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von sieben randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien bestätigen, dass eine regelmäßige Folsäuresubstitution die mukosale und gastrointestinale Nebenwirkungsrate einer MTX-Therapie gegenüber Placebo signifikant reduzieren kann (um bis zu 79%).

MTX-induzierte Hyperhomocysteinämie

In Form der 5-Methyl-THF wird Tetrahydrofolsäure für die Remethylierung und Entgiftung der angio- und neurotoxischen Aminosäure Homocystein benötigt (● Abb. 3.2). Die Hyperhomocysteinämie ($\geq 10 \mu\text{mol/l}$) ist eine häufige, allzu oft nicht diagnostizierte, Nebenwirkung der antirheumatischen Therapie mit MTX. Verschiedene Studien zeigen, dass die adjuvante Gabe von Folsäure den durch MTX induzierten Anstieg des Homocysteins effektiv senkt sowie die Verträglichkeit und therapeutische Breite des Antirheumatikums verbessert.

In einer Studie an 15 Patienten mit rheumatoider Arthritis ($n = 13$) oder psoriatischer Arthritis ($n = 2$) wurde vor dem Beginn einer MTX-Therapie, nach vier Wochen der MTX-Therapie (mit im Mittel 10 mg pro Woche) und nach weiteren vier Wochen der Therapie mit adjuvanter Folsäuregabe (15 mg pro Woche) der Homocysteinspiegel und Folsäuregehalt der Erythrozyten gemessen (● Abb. 18.1). Die Homocysteinwerte stiegen in der Phase der MTX-Therapie ohne begleitende Folsäuregabe deutlich an ($p < 0,05$) und korrelierten negativ mit dem Erythrozyten-Folat. Die adjuvante Gabe von Folsäure führte zu einer Normalisierung der Homocysteinspiegel.



● **Abb. 18.1** Homocysteinplasmaspiegel bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter MTX-Therapie (10 mg pro Woche, p. o.) mit und ohne Folsäure-Supplementierung (15 mg pro Woche, p. o.)

18.2 Mikronährstoffe in der Therapie mit Antirheumatika und Antiphlogistika

18.2.1 Methotrexat und Folsäure

Folsäuremangel und Hyperhomocysteinämie durch Methotrexat

Mechanismus: Der Folsäureantagonist Methotrexat ist in der Therapie der rheumatoiden Arthritis ein Mittel der ersten Wahl. Folsäuremangel ist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis häufig und wird als Folge der MTX-Therapie durch die Hemmung der Tetrahydrofolat-Reduktase verstärkt.

Folgen: Abfall der Folsäurespiegel im Plasma und den Erythrozyten; gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Durchfall), Schleimhautschäden (z. B. schmerzhafte, ulzerierende Stomatitis), Störungen der Erythropoese, Leukozytopenie, Thrombozytopenie; Anstieg der gefäß- und neurotoxischen Aminosäure Homocystein im Plasma.

Hinweis: Eine Folsäuresubstitution reduziert die Nebenwirkungen bei Erhalt der Wirksamkeit der Methotrexat-Behandlung. Bei MTX-Therapie der rheumatoiden Arthritis sollte von Beginn an eine adjuvante Supplementierung von Folsäure (z. B. 1 mg tgl. oder 5 mg 2–3x pro Woche, p. o.) erfolgen. Die Nebenwirkungsrate kann dadurch verringert, die Verträglichkeit erhöht und einer durch MTX induzierten Hyperhomocysteinämie effektiv vorgebeugt werden. Folsäure sollte grundsätzlich in Kombination mit Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ gegeben werden!

Die MTX-Wirksamkeit wird unter Folsäuredosen bis zu 27,5 mg wöchentlich, entsprechend einem Folsäure: MTX-Dosis-Verhältnis bis zu 3:1 nicht beeinträchtigt, da MTX weitere vom Folsäureantagonismus unabhängige Wirkmechanismen aufweist. Im Gegensatz dazu vermag Folsäure (Leucovorin) zwar auch die MTX-Toxizität zu senken, führt aber bei höheren Dosen, entsprechend einem Leucovorin: MTX-Dosis-Verhältnis von 1:1 oder mehr, zu einer Einschränkung der MTX-Wirksamkeit.

18.2.2 Diclofenac und Vitamin E

Adjuvante Wirksamkeit von Vitamin E mit NSAID (z. B. Diclofenac)

Mechanismus: Vitamin E reduziert die oxidative Belastung im entzündeten Gelenk und greift regulierend in den Arachidonsäure-Stoffwechsel ein. Die Aktivität proinflammatorischer Enzyme (z. B. COX, PLA₂) sowie die Produktion entzündungsfördernder Zytokine (z. B. IL-1, TNF- α) werden durch Vitamin E herunterreguliert (Synergismus mit NSAID); die Sensitivität der Cyclooxygenase-2 gegenüber einer Enzymhemmung durch ASS bzw. NSAID kann durch Vitamin E erhöht werden (additive Reduktion der lipopolysaccharid-induzierten Prostaglandin-E₂-Synthese).

Folgen: Vitamin E unterstützt die antiinflammatorische Wirksamkeit und verringert die gastrointestinale Nebenwirkungsrate (z. B. Ulzerationen) der NSAID wie Diclofenac; die adjuvante Gabe von Vitamin E kann zudem eine Dosisreduktion der nebenwirkungsreichen nichtsteroidalen Antiphlogistika ermöglichen, ohne Verlust ihrer antiinflammatorischen Wirksamkeit.

Hinweis: Bei einer Therapie mit NSAID (z. B. Diclofenac) empfiehlt sich die Einnahme von Vitamin E (z. B. 500 I.E./d). Die Präparate sollten neben α - auch γ -Tocopherol sowie natürliche Tocotrienole enthalten, vorzugsweise in Kombination mit anderen Antioxidanzien wie Vitamin C, Pycnogenol, Selen und Zink.

Eine lacto-vegetabile, arachidonsäurearme Kost (<80 mg Arachidonsäure/Tag) plus Omega-3-Fettsäuren (30–35 mg EPA/DHA pro kg KG tgl.) unterstützt generell eine antirheumatische Therapie.

18.2.3 Antirheumatika und Omega-3-Fettsäuren

Einsparung von Antirheumatika (z. B. NSAID) durch adjuvante Gabe von Omega-3-Fettsäuren

Mechanismus: Omega-3-Fettsäuren (EPA/DHA) greifen synergistisch mit Antirheumatika in die pathogenetischen Stoffwechselprozesse der rheumatoiden Arthritis ein. Eicosapentaensäure hemmt die Bildung proinflammatorischer Eicosanoide (z. B. Leukotrien B₄), indem sie Arachidonsäure kompetitiv von den eicosanoidbildenden Enzymen (z. B. Lipoxygenase, Cyclooxygenase) verdrängt.

Folgen: Die regelmäßige Einnahme von Omega-3-Fettsäuren (EPA/DHA) kann den Bedarf an und die Nebenwirkungen (z. B. Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut) einer antirheumatischen Medikation verringern.

Hinweis: Bei einer Therapie mit Antirheumatika empfiehlt sich die regelmäßige Einnahme von Omega-3-Fettsäuren (30–35 mg EPA/DHA pro kg KG tgl.) in Form von Fischölkapseln in Kombination mit Antioxidanzien (z. B. Vitamin C, E, Selen und Zink). Eine lacto-vegetabile, arachidonsäurearme Kost (AA < 80 mg/d) unterstützt generell die antirheumatische Therapie.

Das Risiko für Nierenfunktionsstörungen und Triglyceridämie unter dem Immunsuppressivum Ciclosporin, das seit einigen Jahren auch für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist, kann durch Omega-3-Fettsäuren verringert werden.

18.2.4 Antirheumatika und Chondroprotektiva

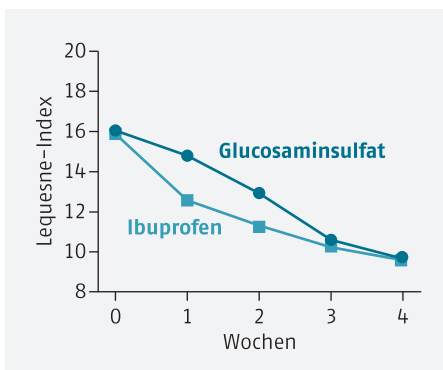
Einsparung von NSAID (z. B. Diclofenac) durch adjuvante Gabe von Chondroprotektiva wie Glucosaminsulfat

Mechanismus: Chondroprotektiva wie Glucosaminsulfat (GS) und Chondroitinsulfat (CS) sind Komponenten der extrazellulären Matrix der Gelenkknorpel, D-Glucosamin ist der Hauptbaustein für die Synthese der Proteoglykane, der Grundbaustoffe der Knorpel, Sehnen und Bänder: Stimulation anaboler Prozesse (\rightarrow Proteoglykansynthese) und Hemmung kataboler Vorgänge im Knorpel (\rightarrow Knorpelprotektion), antientzündliche und analgetische Wirkung (proinflammatorische Zytokine \downarrow), synergistische Wirkung mit Omega-3-Fettsäuren und NSAID

Folgen: Die regelmäßige Einnahme von Chondroprotektiva wie Glucosaminsulfat (z.B. 1500 mg/d, p. o.), Chondroitinsulfat (z.B. 800 mg/d, p. o.) und Methylsulfonylmethan (z.B. 800 mg/d, p. o.) kann den Bedarf und die Nebenwirkungen (z.B. Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut) von NSAID wie Ibuprofen, Piroxicam oder Diclofenac verringern; Abnahme der COMP-Serumspiegel (COMP = Spezifischer Marker für Gelenkknorpel-destruktionen, Verlaufsdiagnostik).

Studien: In kontrollierten Studien konnte durch die Einnahme von Glucosaminsulfat und/oder Chondroitinsulfat der Bedarf an nebenwirkungsreichen NSAID (z.B. Ulkuserkrankungen) wie Diclofenac verringert werden.

Während bei den klassischen Antirheumatika (z.B. COX-Inhibitoren, NSAID) mit einem raschen Wirkungseintritt und den typischen Nebenwirkungen (z.B. Magenschleimhautschäden) zu rechnen ist, setzt die Wirkung von D-Glucosaminsulfat eher langsam ein (● Abb.18.2). Eine akute Wirkung wie Reduktion von Schmerzen oder entzündlicher Prozesse ist von den Chondroprotektiva GS und/oder CS bei Arthrose nicht zu erwarten. Bei langfristiger Anwendung zeigte sich in kontrollierten Studien unter der Einnahme von täglich 1500 mg Glucosaminsulfat (Zeitraum: drei Jahre) gegenüber Placebo in Röntgenuntersuchungen der betroffenen Kniegelenke eine geringere Gelenkspaltverengung, was auf eine Hemmung der Krankheitsprogression hinweist. Zusätzlich konnte durch Glucosaminsulfat eine Verbesserung klinischer Symptome mit Hilfe des WOMAC-Scores (= Western Ontario and McMaster Universities-Arthrose-Index, ein Score zur Bewertung von Schmerzempfinden, Steifheit und Funktionsfähigkeit der Gelenke) festgestellt werden. Die Notwendigkeit eines Knie- oder Hüftgelenkersatzes konnte auch verringert werden. Es



● **Abb. 18.2** Wirkungen von Glucosaminsulfat (1500 mg/d p. o.) im Vergleich zu Ibuprofen (1200 mg/d p. o.) auf den modifizierten Lequesne-Index

empfiehlt sich die Tagesdosierung über den Tag verteilt zu den Mahlzeiten (z. B. 2×750 mg GS/d oder 3×500 mg GS/d) einzunehmen. Eine Intervalltherapie (z. B. 1500 mg Glucosaminsulfat/d für sechs bis acht Wochen gefolgt von einer dreiwöchigen Therapiepause) ist sinnvoll.

18.2.5 NSAID (z. B. Ibuprofen) und Kalium

NSAID erhöhen die Kaliumserumspiegel

Mechanismus: Nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Ibuprofen, Indometacin) können durch Beeinträchtigungen der Nierenfunktion (z. B. Hemmung der Prostaglandinsynthese \rightarrow hyporeninämischer Hypoaldosteronismus) einen Anstieg der Kaliumspiegel im Serum hervorrufen; bei gleichzeitiger Einnahme kaliumhaltiger Präparate kann als Folge einer additiven Kaliumretention eine Hyperkaliämie auftreten.

Folgen: Anstieg der Kaliumspiegel; Risiko für neuromuskuläre Störungen (z. B. Muskelschwäche, Parästhesien), Bradykardie oder AV-Block durch Hyperkaliämie (Kaliumserumspiegel $> 5,0$ mmol/l).

Hinweis: Eine Selbstmedikation mit kaliumhaltigen Elektrolyt- oder Vitaminpräparaten sollte unter einer Therapie mit NSAID unterbleiben.

Nichtsteroidale Antiphlogistika können die Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate) beeinträchtigen (Indometacin bis zu 50%) und die Entwicklung einer Hyperkaliämie begünstigen. Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese werden zudem der renale Blutfluss und die intrarenale Modulation des Renin-Angiotensin-Systems gestört. Normalerweise führen Prostaglandine als Vasodilatoren zu einem Anstieg des Renins im Plasma. Als Prostaglandinsynthese-Inhibitoren können NSAID einen hyporeninämischen Hypoaldosteronismus auslösen (Aldosteron steigert die renale Kaliumexkretion). Der hyporeninämische Hypoaldosteronismus führt häufig zu einer Hyperkaliämie, vor allem bei älteren Diabetikern. Diese Störung bewirkt bei gleichzeitiger Gabe von NSAID, Beta-blockern oder ACE-Inhibitoren einen signifikanten Anstieg der Kaliumspiegel im Blut.

18.2.6 Sulfasalazin und Folsäure

Sulfasalazin vermindert die Folsäure-Resorption

Mechanismus: Die in der Nahrung dominierenden Polyglutamatverbindungen der Folsäure müssen vor der Resorption mithilfe einer zinkabhängigen γ -Glutamyl-Carboxypeptidase im Bürstensaum der Mucosazellen des Duodenums und oberen Jejunums in resorbierbare Monoglutamatverbindungen gespalten werden. Sulfasalazin, das zur Basistherapie der rheumatoiden Arthritis und zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (z. B. M. Crohn) eingesetzt wird, hemmt die Aktivität der Peptidasen und beeinträchtigt die Bioverfügbarkeit von Nahrungsfolaten.

Folgen: Ein Anstieg der Homocystein-Plasmaspiegel (≥ 10 μ mol/l), Störungen des Blutbilds (z. B. hypersegmentierte neutrophile Granulozyten, Megaloblastenanämie) sowie gastrointestinale Schleimhautveränderungen (z. B. Durchfälle) können die Folge sein.

Hinweis: Unter einer Langzeitmedikation mit Sulfasalazin empfiehlt sich die regelmäßige Einnahme eines Folsäurepräparates (0,6–1 mg Folsäure tgl.) in Kombination mit Vitamin

B₆ und B₁₂. Zur Kontrolle des Folsäurestatus ist die Bestimmung der erythrozytären Folsäurekonzentration und der Homocystein-Plasmaspiegel sinnvoll.

18.2.7 NSAID und Glutamin

Glutamin verringert die gastrointestinalen Nebenwirkungen von NSAID

Mechanismus: Eine erhöhte intestinale Permeabilität und Schleimhautschäden im Magen-Darm-Trakt durch NSAID, wie Indometacin oder Diclofenac sind häufig. L-Glutamin ist das primär energieliefernde Substrat der sich rasch teilenden Zellen der Dünndarmschleimhaut und ist ein essenzieller Nährstoff zur Aufrechterhaltung der normalen Darmfunktion. Permeabilitätsveränderungen des Darms werden durch Glutamin verringert und die gastrointestinale Mukosa geschützt.

Folgen: Die gastrointestinale Verträglichkeit von NSAID kann durch begleitende Gabe von L-Glutamin verbessert werden.

Hinweis: Gastrointestinale Nebenwirkungen der NSAID können durch die adjuvante Einnahme (30 Minuten vorher) von L-Glutamin (5–10 g) verringert werden.

18.2.8 D-Penicillamin und Vitamin B₆

Inaktivierung und erhöhte renale Exkretion von Vitamin B₆ durch D-Penicillamin

Mechanismus: D-Penicillamin reagiert mit der reaktiven Aldehyd-Gruppe von Pyridoxal unter Bildung einer Schiff'schen Base (Vitamin-B₆-Antagonismus). Das Vitamin wird dadurch physiologisch inaktiviert und verstärkt renal ausgeschieden (● Abb. 18.1).

Folgen: Vitamin-B₆-Mangel (erhöhte Xanthurensäure-Exkretion nach Tryptophanbelastung); periphere Neuropathien (z. B. Taubheitsgefühl, Kribbeln in den Füßen und Händen).

Hinweis: Unter einer Medikation mit D-Penicillamin ist auf eine ausreichende Substitution mit Vitamin B₆ (25–100 mg tgl., p. o.) zu achten. Bei Neuropathien empfiehlt sich die kombinierte Gabe von Vitamin B₆ mit Benfotiamin und Vitamin B₁₂. D-Penicillamin kann auch die Exkretion von Zink und Kupfer steigern. Die Zinkkonzentration in immunkompetenten Zellen kann dadurch abfallen.

Literatur

- Abate A et al. Synergistic inhibition of cyclooxygenase-2 expression by vitamin E and aspirin. *Free Radic Biol Med*, 29 (11): 1135–1142, 2000
- Ann JY et al. Effect of glutamine on the non-steroidal anti-inflammatory drug-induced bacterial translocation. *Korean J Gastroenterol*, 44 (5): 252–258, 2004
- Blankenhorn G. Klinische Wirksamkeit von Vitamin E bei aktivierten Arthrosen. Eine multizentrische Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. *Z Orthopädie*, 124: 340–343, 1986
- Deray G. Renal and cardiovascular effects of non-steroidal anti-inflammatories and selective cox 2 inhibitors. *Presse Med*, 33 (7): 483–489, 2004
- Hond ED et al. Effect of glutamine on the intestinal permeability changes induced by indomethacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther*, 13 (5): 679–685, 1999

- Hornung N et al. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol*, 31(12): 2374–2381, 2004
- Jaffe IA. The antivitamin B6 effect of penicillamine: clinical and immunological implications. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 4: 217–226, 1972
- Jepsen LV, Eggert J. Zinc and zinc-dependent enzymes in penicillamine-treated patients with generalized scleroderma. *Acta Derm Venerol*, 64 (5): 424–427, 1984
- Lau CS et al. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis – a double blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol*, 31 (11): 982–989, 1993
- Müller-Fassbender H et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 2 (1): 61–69, 1994
- Ortiz Z et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*, 25 (1): 36–43, 1998
- Petersen SG et al. Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training. *Osteoarthritis Cartilage*, 18 (1): 34–40, 2010
- Rumsby PC et al. The effect of penicillamine on vitamin B6 function in man. *Biochem Pharmacol*, 30: 3051–3053, 1981
- Sarah L et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*, 121 (11): 833–841, 1994
- Seelig MS. Auto-immune complications of D-penicillamine – a possible result of zinc and magnesium depletion and of pyridoxine inactivation. *J Am Coll Nutr*, 1 (2): 207–214, 1982
- Selhub J et al. Inhibition of folate enzymes by sulfasalazine. *J Clin Invest*, 61, 221–224, 1978
- Slot O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. *Scand J Rheumatol*, 30 (5): 305–307, 2001
- Van Ede AE et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 41: 658–665, 2002