

1. Oktober 2025

Pressemitteilung

Von der US FDA angekündigte Zulassung von Leucovorin Tabletten zur Behandlung von Autismus-Spektrum-Störungen (ASS)

Über Leucovorin zur Behandlung von Autismus-Spektrum-Störungen (ASS)

Leucovorin (Folinsäure) ist eine verschreibungspflichtige Form von Folat (Vitamin B9), welche seit über 70 Jahren eingesetzt wird, um den Körper vor den Nebenwirkungen einer Chemotherapie zu schützen. Obwohl Folinsäure vor allem für seine Rolle in der Onkologie bekannt ist, erforscht Dr. Richard Frye, MD, PhD, Mitbegründer von [Autism Discovery and Treatment Foundation \(ADTF\)](http://www.autismdiscovery.org), seit zwei Jahrzehnten die Anwendung ausserhalb der zugelassenen Therapie, bei ASS und anderen neurologischen Entwicklungsstörungen.

Im Jahr 2005 wurde der zerebrale Folatmangel (CFD) erstmals in einem wegweisenden Artikel von Ramaekers et al. im *New England Journal of Medicine* beschrieben. Die Studie berichtete über Kinder mit niedrigen Folatwerten im Liquor (CSF), bei denen nach der Gabe von Leucovorin eine Symptomverbesserung eintrat.

In dieser frühen Studie sowie in verwandten Untersuchungen führte die Behandlung mit Leucovorin zu messbaren Verbesserungen. Dazu gehörten die Normalisierung der 5-MTHF-Spiegel im Liquor, die Beseitigung von Myelinisierungsanomalien, die im MRT beobachtet wurden (1), und vor allem die Verbesserung neurologischer Symptome wie Bewegungsstörungen, Krampfanfälle, kognitive Beeinträchtigungen und andere Defizite (siehe Anhang A). Die therapeutische Wirkung war besonders ausgeprägt bei Kindern, die in einem früheren Alter mit der Behandlung begonnen hatten. Diese ermutigenden Ergebnisse veranlassten Dr. Frye, Leucovorin als potenzielle Behandlung für ASS zu untersuchen, da mehrere Patienten mit CFD auch autistische Symptome aufwiesen.

Dr. Frye identifizierte in der Folge mehrere Patienten mit ASS und CFD, die positiv auf Leucovorin reagierten. Dies führte zu einer Zusammenarbeit mit Dr. Dan Rossignol, MD, Mitbegründer der ADTF und Direktor des [Rossignol Medical Center](http://www.rossignolmedicalcenter.com), einer großen, über mehrere Bundesstaaten tätigen Autismusklinik. ASS-Patienten werden systematisch getestet, um sie spezifisch zu behandeln.

Zu diesem Zeitpunkt waren bereits mehrere Ursachen für CFD bekannt (siehe Anhang A), darunter das Vorhandensein von Folat-Rezeptor-Autoantikörpern (FRAA), die den Folattransport ins Gehirn blockieren respektive behindern – eine Entdeckung von Dr. Edward Quadros, PhD. Während die Messung der Folatspiegel im Gehirn eine Lumbalpunktion erfordert, können FRAA mit einer relativ einfachen Blutuntersuchung nachgewiesen werden, was sie zu einem leichter zugänglichen Biomarker macht.

2010 starteten Drs. Frye und Rossignol eine Studie, um die Häufigkeit von FRAA bei Kindern mit ASS zu bestimmen. Sie verglichen die FRAA-Spiegel im Blut mit den Folatwerten im Liquor bei Patienten, die einer Lumbalpunktion zustimmten. Sie nutzten ausserdem ein „waitlist control treatment design“, bei dem FRAA-positive Patienten Leucovorin erhielten. Die Ergebnisse waren bemerkenswert: Etwa 75 % der getesteten Kinder (n = 93) waren FRAA-positiv. Bei den Kindern, die einer Lumbalpunktion zustimmten (n = 16), fanden sie zudem eine Korrelation zwischen hohen FRAA-Spiegeln und niedrigeren Folatwerten im Liquor.

Die Behandlung mit Leucovorin führte zu signifikanten Verbesserungen im Sprachverständnis und -ausdruck, in der verbalen Kommunikation, bei stereotypem Verhalten sowie in der Aufmerksamkeit. Rund zwei Drittel der Kinder zeigten eine positive Reaktion (durchschnittliche Behandlungsdauer: 4 Monate). Diese Ergebnisse wurden 2013 in *Molecular Psychiatry* veröffentlicht (2), einer der weltweit führenden psychiatrischen Fachzeitschriften.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen führte Dr. Frye die erste doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit Leucovorin bei ASS-Patienten durch, wobei verbale Kommunikation als primärer Endpunkt diente.

Kinder mit ASS, die Leucovorin erhielten (n = 23), zeigten signifikante Verbesserungen der Sprache sowie anderer Symptome, darunter stereotypisches Verhalten, sozialer Rückzug und Hyperaktivität, im Vergleich zu Placebo (n = 25). Insgesamt sprachen 65 % der Kinder auf die Behandlung an, unabhängig vom FRAA-Status; bei FRAA-positiven Kindern waren es 77 %. Diese Studie wurde 2018 in *Molecular Psychiatry* (3) veröffentlicht und von Autism Speaks als die zweitwichtigste Autismus-Forschungsarbeit des Jahres bewertet. Obwohl die Teilnehmerzahl klein war, war die Effektstärke von Leucovorin gross, was auf eine robuste Wirkung bei ASS hinweist.

Seitdem haben unabhängige Forscher in vier verschiedenen Ländern randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Studien durchgeführt, die diese Ergebnisse weitgehend repliziert und bestätigt haben (4–7).

Relevanz der bisherigen Forschung

Als Reaktion auf die Ankündigung zu Leucovorin haben viele Kritiker argumentiert, dass die Evidenz nach wie vor unzureichend sei. Sie verweisen auf die geringe Grösse der durchgeführten Studien, Unterschiede bei der Dosierung sowie die Heterogenität der in die Forschung einbezogenen Autismus-Populationen.

Insgesamt scheint es ein Missverständnis darüber zu geben, was eine „typische“ Studiengrösse oder Studiendauer für die ASS-Population darstellt. Ausserdem wird die klinische Realität ausgeblendet, dass diese Behandlung „off label“ bereits seit vielen Jahren Tausenden von Kindern und deren Familien geholfen hat.

Das Team der ADTF unterstützt zwar ausdrücklich grössere und längerfristige Studien zu Leucovorin und anderen ASS-Behandlungen – und führt diese auch aktiv durch – dennoch ist es wichtig, die aktuellen Forschungsergebnisse zu Leucovorin in den Kontext zu stellen, indem man sie mit den Studien vergleicht, die zur FDA-Zulassung der bestehenden ASS-Medikamente geführt haben.

Die einzigen, derzeit für ASS-Patienten zugelassenen Medikamente sind atypische Antipsychotika, die verschrieben werden, um die Begleitsymptome Reizbarkeit und Aggression zu behandeln, **nicht jedoch die Kernsymptome** bei Kindern und Jugendlichen mit ASS. Beide Medikamente wurden auf Grundlage relativ kleiner und kurzer Studien zugelassen. Diese Medikamente sind deutlich weniger sicher als Leucovorin und verursachen wiederholt schwerwiegende Nebenwirkungen, darunter Bewegungsstörungen, Gewichtszunahme und Stoffwechselveränderungen bis hin zu Diabetes.

Risperidon wurde 2006 auf Basis von zwei 8-Wochen-Studien mit insgesamt 156 Kindern zugelassen, von denen 76 eine Behandlung erhielten. Aripiprazol wurde 2009 nach zwei 8-Wochen-Studien mit 316 Kindern zugelassen, von denen 204 unterschiedliche Dosierungen erhielten (siehe Anhang B). Zum Vergleich: Leucovorin wurde in fünf verblindeten, kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 293 Kindern mit ASS untersucht, wobei eine Studie über bis zu 24 Wochen lief (3–7). Nach Ansicht der ADTF ist die Heterogenität der Teilnehmer in den Leucovorin-Studien eine Stärke und keine Schwäche, da sie die Robustheit der Wirkung über verschiedene Untergruppen von Kindern mit ASS hinweg verdeutlicht. Darüber hinaus zielt Leucovorin auf die Kernsymptome des Autismus ab und hat aufgrund seines biologischen Wirkmechanismus das Potenzial als krankheitsmodifizierende Behandlung.

Darüber hinaus zeigte die erste doppelblinde, placebokontrollierte Studie, dass die „Number Needed to Treat“ (NNT) bei FRAA-positiven Kindern bei 1,8 lag – das bedeutet, dass nur 1,8 Kinder behandelt werden müssen, um innerhalb von 12 Wochen eine signifikante Sprachverbesserung zu erreichen. Dies entspricht 42 % der Kinder mit ASS, die in dieser ersten Studie signifikant auf Leucovorin ansprachen. Zum Vergleich: In der Risperidon-Studie lag die NNT bei 3, was bedeutet, dass drei Kinder behandelt werden mussten, um einen signifikanten Behandlungserfolg zu erzielen.

Wichtige Informationen zur Anwendung von Leucovorin bei Autismus

Während die ersten Forschungsergebnisse zu Leucovorin vielversprechend waren, haben Drs. Frye, Rossignol und viele andere praktizierende Ärzte auch wertvolle Erfahrungen in der klinischen Anwendung gesammelt und die langfristigen Ergebnisse bei Patienten beobachtet. Einige Patienten werden seit mehr als einem Jahrzehnt erfolgreich mit Leucovorin behandelt.

Durch diese klinischen Erfahrungen wurden jedoch auch praxisnahe Herausforderungen und Feinheiten identifiziert, die berücksichtigt werden müssen, wenn Leucovorin in grösserem Umfang und für breitere Patientengruppen empfohlen werden soll. Einige Beispiele für diese Aspekte sind:

1. **Wechselwirkungen mit Medikamenten** – Viele Kinder mit ASS haben Begleiterkrankungen, darunter Epilepsie. Leucovorin ist zwar nicht kontraindiziert bei Epilepsie (in manchen Fällen kann es sogar helfen, Anfälle zu kontrollieren), doch bestimmte Antiepileptika (AEDs) verändern den Folatstoffwechsel. Eine sorgfältige Abstimmung der Medikamente und Überwachung möglicher Wechselwirkungen ist bei diesen Patienten entscheidend. Dasselbe gilt für Patienten, die Methotrexat oder andere Antifolate einnehmen.
2. **Formulierungen** – Leucovorin Tabletten sind derzeit als Generikum erhältlich, wobei jede Marke unterschiedliche inaktive Inhaltsstoffe verwendet, z. B. Milch-

derivate, Bindemittel oder künstliche Farbstoffe. Diese Unterschiede werden von Kindern mit ASS oft schlecht vertragen, da sie häufig Magen-Darm-Probleme und andere Stoffwechselstörungen haben. Dies kann die Wirksamkeit verringern und/oder zu Verhaltensnebenwirkungen führen.

3. **Rezeptfreie Nahrungsergänzungsmittel (OTC)** – Da der Wirkstoff Folinsäure ist, gehen manche davon aus, dass rezeptfreie Folinsäure haltige Nahrungsergänzungsmittel mit derselben Wirkung eingesetzt werden können. Wir raten Eltern von diesem Ansatz ab. Im Gegensatz zu, von der FDA zugelassenen Medikamenten unterliegen rezeptfreie Nahrungsergänzungsmittel keiner strengen Überwachung oder Regulierung. Sie enthalten oft zusätzliche Inhaltsstoffe, deren Qualität und Konsistenz variieren kann. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Dosierung. Die meisten rezeptfreien Folinsäureprodukte werden in Mikrogramm (mcg) gemessen, während Leucovorin in Milligramm (mg) verschrieben wird. Zur Orientierung: 1 mg entspricht 1'000 mcg. Zu niedrige Dosierungen sind wahrscheinlich nicht therapeutisch wirksam. Ausserdem ist es wichtig, **Folinsäure nicht mit Folsäure zu verwechseln**. Folsäure ist eine synthetische Form von Folat, die häufig als Nahrungsergänzungsmittel verkauft wird. **Folsäure** wird anders verstoffwechselt als Leucovorin und sollte nicht zur Behandlung von CFD oder ASD verwendet werden.
4. **Lieferengpässe** – Generische Leucovorin-Marken sind anfällig für Lieferengpässe. Dies kann Familien dazu zwingen, die Marke zu wechseln oder die Behandlung zu unterbrechen. Solche Unterbrechungen, insbesondere ein abruptes Absetzen, können unerwünschte Nebenwirkungen und mögliche Rückschritte bei Kindern verursachen, die auf eine gleichbleibende Dosierung angewiesen sind.
5. **Substitution** – Da es sich bei Leucovorin um ein Generikum handelt, kann ein Apotheker die Marke ohne Rücksprache mit der Familie austauschen. Da manche Marken besser verträglich sind als andere, kann dies zu plötzlichen Rückfällen oder Verhaltensproblemen führen, die für die Familie meist unerklärlich sind.
6. **Einnahmeschwierigkeiten** – Viele Kinder mit ASS können die derzeit verfügbaren Tabletten aufgrund sensorischer Empfindlichkeiten und Abneigungen gegenüber Geschmack und Konsistenz nicht einnehmen. Eine Vermeidende/Restriktive Essstörung (ARFID), die häufig bei Kindern mit ASS diagnostiziert wird, erschwert die Medikamenteneinnahme zusätzlich. Besonders junge Kinder, die keine Tabletten schlucken können, sind betroffen. Zwar können Rezeptur-Arzneien mit weniger Zusatzstoffen hergestellt werden, jedoch bleiben Geschmack und Konsistenz oft Barrieren.
7. **Kosten** – Leucovorin kann sehr teuer sein. Wenn die Kosten nicht von der Versicherung übernommen werden, kann die Behandlung von ASS mehrere tausend Dollar pro Monat betragen. Im September 2025 liegt der Verkaufspreis für sechzig 25-mg-Tabletten (eine typische Monatsdosis bei 50 mg täglich) bei etwa 1'225 USD (laut GoodRx-Schätzungen). Selbst mit Rabatten und Gutscheinen liegen die Kosten häufig zwischen 100 und 800 USD pro Monat. Für Kinder, die kommerzielle Marken nicht vertragen, sind flüssige Rezeptur-Arzneien

erforderlich, die mehrere Hundert Dollar pro Monat kosten und in der Regel nicht von der Versicherung übernommen werden.

Neueste Ankündigungen des Weissen Hauses zu Leucovorin

Als Präsident Trump gewählt wurde und Robert F. Kennedy Jr. als möglicher Gesundheitsminister im Gespräch kam, empfanden viele ASS-Forscher Optimismus. Sie hofften, dass diese Regierung Autismus-Initiativen endlich stärker priorisieren könnte. Historisch gesehen war die Forschung zu Autismus – abseits genetischer Studien – deutlich unterfinanziert.

Als Reaktion auf diesen vielversprechenden Wandel schloss sich eine vielfältige Gruppe aus Wissenschaftlern, Forschern, Klinikern, Eltern und Fürsprechern zusammen und gründete die **Autism Discovery Coalition (ADC)** als Arm der ADTF. Die ADC vereint wichtige Akteure, die bereits wirkungsvolle Programme entwickelt haben, welche das Leben von Menschen mit ASS erheblich verbessert haben.

Die ADC nahm Kontakt zu den National Institute of Health (NIH) auf, um über diese Fortschritte seit ihrer Gründung zu informieren. Vor zwei Monaten traf sich die ADC mit Dr. Jay Bhattacharya, um einige der vielversprechendsten Erkenntnisse zu besprechen.

Als er erfuhr, dass die positiven Effekte von Leucovorin bei Kindern mit ASS in vier weiteren verblindeten, kontrollierten Studien bestätigt worden waren, zeigte Dr. Bhattacharya grosses Interesse an dieser Behandlung. Sein Team stellte daraufhin eine Verbindung zwischen den Forschern und der FDA her, um die Möglichkeit zu prüfen, eine speziell für Kinder mit ASS geeignete Leucovorin-Formulierung zu entwickeln. Daher war die ADC überrascht, als die FDA eine Zusammenarbeit mit GlaxoSmithKline (GSK) ankündigte und das NIH weitere Studien in Aussicht stellte. Die ADC erklärte, sie sei bereit, gemeinsam mit NIH und/oder GSK an der Planung und Durchführung dieser Studien mitzuwirken, falls erforderlich.

Reaktion auf die jüngsten Änderungen

Rund um die jüngste Ankündigung herrscht beträchtliche Verwirrung, vor allem aufgrund medialer Fehldarstellungen, in denen Leucovorin als angeblich zugelassenes „Heilmittel“ für Autismus bezeichnet wurde. Zudem berichteten einige, dass Leucovorin in den 1990er-Jahren „vom Markt genommen“ worden sei – gemeint war dabei die Entscheidung von GSK, die Produktion einzustellen, nachdem das Medikament als Generikum verfügbar wurde. Diese Entscheidung beruhte jedoch auf mangelnder Rentabilität, nicht auf Sicherheits- oder Wirksamkeitsbedenken.

Über die reisserischen und irreführenden Schlagzeilen hinaus gibt es auch Verwirrung über die Änderungen bei der Kennzeichnung. Zunächst schien es, als sollen Leucovorin Tabletten als „on-label“-Behandlung für ASS anerkannt werden. Laut *Federal Register* (8) und der Pressemitteilung von GSK (9) wird die Zulassung der Leucovorin Tabletten jedoch nur für die Behandlung einer genetisch bestätigten zerebralen Folatmangelstörung (CFD) ausgeweitet, nicht für ASS. Diese Unterscheidung lässt viele Fragen offen und könnte die „on-label“-Verfügbarkeit von Leucovorin für die Mehrheit der Menschen mit ASS einschränken.

Die Diagnose einer CFD erfordert eine Lumbalpunktion, mit der niedrige 5-MTHF-Werte im Liquor nachweisbar sind. Dieser Test ist bei Kindern mit schwerer ASS besonders

schwierig durchzuführen. Darüber hinaus setzt die Anforderung eines „genetisch bestätigten“ CFD-Diagnose das Vorliegen einer pathogenen FOLR1-Mutation voraus. Das FOLR1-Gen kodiert den Folatrezeptor alpha (FRA), den primären Mechanismus, über den Folat ins CSF transportiert wird.

Obwohl FOLR1-Mutationen mit bisher nur 35 dokumentierten Fällen (10) äusserst selten sind, sind sie sehr aufschlussreich. Diese Fälle liefern den deutlichsten Zusammenhang zwischen einem gestörten Folattransport, den daraus resultierenden neurologischen Symptomen und der Möglichkeit einer Symptomlinderung durch eine Leucovorin-Behandlung. Die Entscheidungen der FDA wurden stark beeinflusst vom Nachweis, dass niedrige 5-MTHF-Spiegel im Liquor mit neurologischen Symptomen, einschließlich autistischer Merkmale, korrelieren und dass die Verabreichung von Leucovorin diese Spiegel normalisieren und zu einer klinischen Verbesserung führen kann.

Während FOLR1-Mutationen die eindeutigsten, genetisch bestätigten Fälle von CFD darstellen, sind auch mehrere andere genetische Erkrankungen, wie mitochondriale Erkrankungen oder Mutationen, die die ATP-Produktion und Enzyme im Folatstoffwechsel beeinträchtigen, mit sekundärem CFD assoziiert. Wichtig ist, dass die Mehrheit der CFD-Fälle nicht genetisch bedingt ist, sondern meist auf Folatrezeptor-Autoantikörper oder mitochondriale Dysfunktionen zurückzuführen ist.

Diese Unterscheidung zwischen genetischen und nicht-genetischen Ursachen von CFD und deren Überschneidung mit ASS verdeutlicht erhebliche Wissenslücken und schafft regulatorische Herausforderungen. Insbesondere besteht die Gefahr, dass der Zugang zu Leucovorin für die breitere ASS-Population trotz überzeugender Belege bezüglich Nutzen eingeschränkt wird.

Wir schätzen die sorgfältigen Abklärungen der FDA für diesen wichtigen Bereich, aber unser Ziel ist es, sicherzustellen, dass der regulatorische Weg den Bedürfnissen von Tausenden von amerikanischen Familien, die mit ASS leben, sinnvoll Rechnung trägt. Deshalb haben wir Gespräche mit der FDA über die Konzeption einer Zulassungsstudie für eine pädiatrische Formulierung von Leucovorin aufgenommen, die speziell auf Kinder mit ASS zugeschnitten ist: eine Formulierung, die Sicherheit, Verträglichkeit und eine hohe Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolgs gewährleistet.

Überlegungen zur Formulierung:

Für eine breitere Einführung halten wir es für entscheidend, dass die Formulierung von Leucovorin speziell auf ASS-Kinder und deren Betreuung zugeschnitten ist. Die Formulierung sollte die vielfältigen Bedürfnisse in Bezug auf Darreichungsform und präzise Dosierung berücksichtigen und muss verlässlich verfügbar sein – ohne das Risiko von Substitutionen durch Präparate mit unterschiedlichen Zusatz- und Füllstoffen.

Forschung zu Levo-Leucovorin:

Die ADTF untersucht Levo-Leucovorin, eine doppelt so aktive Form von Leucovorin, die eine tiefere Dosierung, sowie eine höhere Sicherheit und Wirksamkeit bieten kann. Diese Formulierung wird von Kindern mit ASS, einschließlich sehr jungen Kindern, besonders gut vertragen, da sie eine geschmacks-, textur- und geruchsneutrale Flüssigkeit darstellt, die leicht mit Wasser verdünnt werden kann. Diese Studien wurden bereits von den National Institutes of Health (NIH), dem US-Verteidigungsministerium (DoD) und Autism Speaks unterstützt. Obwohl der Fortschritt durch die COVID-19-Pandemie verzögert wurde, schreitet diese Forschung nun in Richtung Abschluss voran.

Aufklärung von Ärzten über biologische Behandlungen:

Wir halten es für entscheidend, dass Ärzte, die eine Behandlung mit Leucovorin in Erwägung ziehen, die spezifischen Biomarker kennen, die jene Kinder identifizieren, die am ehesten von der Therapie profitieren. Darüber hinaus ist es für Ärzte, die mit der biologischen Behandlung von ASS nicht vertraut sind, unerlässlich, das Bewusstsein für mitochondriale Dysfunktionen und andere Stoffwechselstörungen zu schärfen. Diese müssen gegebenenfalls diagnostiziert und begleitend behandelt werden, um die Wirksamkeit von Leucovorin sicherzustellen.

Um Ärzte über viele dieser Feinheiten der Behandlung aufzuklären, hat Dr. Frye kürzlich ein Buch mit dem Titel *[The Folate Fix: Exploring the Role of Folate in Autism and Neurodevelopmental Disorders](#)* veröffentlicht, das als Leitfaden für Ärzte und Patienten dient, die sich für die Anwendung von Leucovorin bei ASS, CFD und verwandten Erkrankungen interessieren. Darüber hinaus hat Dr. Frye die *[Metabolic Learning Resource](#)* ins Leben gerufen, die Online-Inhalte und Ressourcen für medizinisches Fachpersonal entwickelt.

Entwicklung besserer Biomarker:

In den letzten zwei Jahren hat die ADTF die Rolle eines bestimmten FRAA, des sogenannten **blockierenden FRAA** (11), genauer definiert und die Bedeutung des löslichen Folatrezeptor-Proteins entdeckt (12). Die ADTF setzt ihre Forschung fort, um diese und andere Biomarker präziser zu bestimmen. Unsere Ziele sind: herauszufinden, welche Kinder am ehesten von Leucovorin profitieren, die optimale Dosierung für jeden Patienten basierend auf seinen individuellen Stoffwechselmarkern zu bestimmen und zu ermitteln, welche begleitenden Therapien die Wirksamkeit von Leucovorin zusätzlich steigern könnten.

Blick auf Prävention

Darüber hinaus untersucht das ADTF-Team die Rolle von FRAA bei Eltern. Unsere jüngsten vorläufigen Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Ergebnisse der Kinder durch den FRAA-Status der Eltern beeinflusst werden können (13). In einer weiteren aktuellen Arbeit haben wir festgestellt, dass einige Eltern mitochondriale Auffälligkeiten haben, analog zu ihren Kindern mit ASS (14). Auch wenn diese Studien noch vorläufig sind, eröffnet die Identifizierung nicht-genetischer, behandelbarer erblicher Faktoren die Möglichkeit, vorbeugende Therapien für Eltern bereits vor der Empfängnis zu entwickeln.

Veränderung der Sichtweise

Leider glauben viele Ärzte noch immer, dass ASS rein genetisch bedingt und deshalb unbehandelbar sei – beides ist falsch. Zwar hat ASS eine starke genetische Komponente, die meisten gefundenen Mutationen sind jedoch **de novo**, das heißt neu entstanden und nicht vererbt (15). Auch wenn es also eine ausgeprägte genetische Komponente gibt, erklärt diese nicht die hohe Erblichkeit. Vielmehr haben wir kürzlich herausgefunden, dass FRAA vor allem in **Multiplex-Familien** – also Familien mit mehreren Kindern mit ASS – vorkommen, was die hohe Erblichkeit möglicherweise erklärt (13). Darüber hinaus ist in ***The Folate Fix*** dokumentiert, dass viele Kinder mit primären genetischen Erkrankungen CFD aufweisen und positiv auf Leucovorin ansprechen.

o

Schlussfolgerung

Wir sind Präsident Trump, Minister Kennedy, Dr. Bhattacharya, Dr. Makary und Dr. Oz sehr dankbar dafür, dass sie dazu beitragen, das Bewusstsein dafür zu schärfen, dass Behandlungen für ASS verfügbar sind. Diese Bemühungen verstärken die wachsende Evidenz, dass ASS – unabhängig von seinen zugrunde liegenden Ursachen – eine behandelbare Erkrankung ist.

Leucovorin zielt auf zentrale biologische Defizite bei ASS ab und bietet das Potenzial für krankheitsmodifizierende Effekte. Die Anerkennung durch die Regierung, dass eine solche Behandlung existiert, gibt unzähligen Familien Hoffnung. Auch wenn dies spannende Entwicklungen sind, bleibt noch viel zu tun. Nur sehr wenige Kinder mit ASS werden die strengen Kriterien einer „genetisch bestätigten CFD“ erfüllen. Selbst wenn diese Definition erweitert wird, haben viele Kinder mit ASS Schwierigkeiten, kommerziell verfügbare Formen von Leucovorin zu tolerieren. Wenn ihnen Marken verschrieben werden, die Nebenwirkungen verursachen oder nicht wirksam sind, kann dies zu Verwirrung und Frustration in den Familien führen.

Darüber hinaus ist Leucovorin **keine „Autismus-Pille“**. Damit es wirksam ist, müssen Ärzte verstehen, wie es zu verschreiben ist, welche Patienten am ehesten davon profitieren und welche Formulierungen für Kinder mit ASS geeignet sind. Ohne dieses Wissen könnte selbst eine behördliche Zulassung nicht gewährleisten, dass Kinder eine sichere und wirksame Behandlung erhalten.

Die ADTF steht bereit, dieser besonderen Patientengruppe und ihren Familien mit unserer langjährigen Erfahrung und unserem Engagement zur Entwicklung von Therapien, die das Leben von Menschen mit neurologisch bedingten Entwicklungsstörungen verbessern, zu dienen.

Für Fragen oder Anmerkungen kontaktieren Sie bitte:

media@autismdiscovery.org

Appendix A. Selected Studies of Cerebral Folate Deficiency

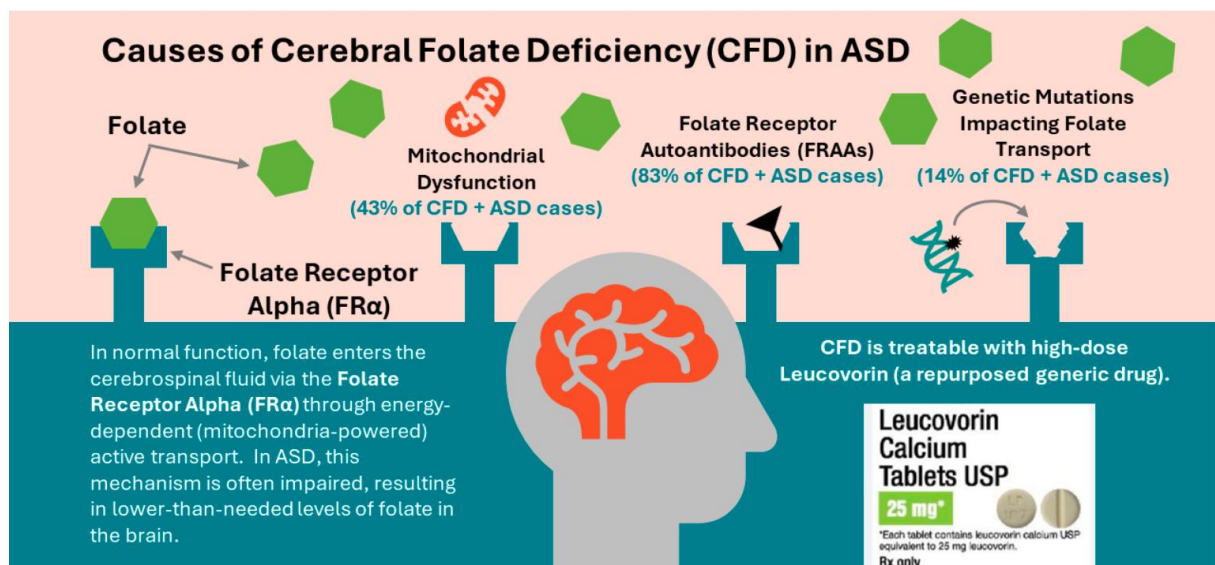
Population Size	28 Patients	35 Patients (Various Initial Studies, Summarized in One Comprehensive Study)
Population Features	-Low 5-MTHF in CSF -25/28 had FRAAs -0/28 age-matched controls had FRAAs -Multi-faceted neurological symptoms including epilepsy -6 with Autism -8 with seizures	FOLR1 Mutations leading to loss of function of Folate Receptor Alpha and Cerebral Folate Transport Deficiency -Developmental Delay – 100% -Cognitive Impairment > 90% -Movement Disorder > 90% -Seizures > 90% -Speech Impairment > 65% -Hypomyelination on MRI > 90%
Treatment	Leucovorin 0.5-1 mg/kg/day	Various doses of oral, intramuscular, and intravenous Leucovorin
Result	-Normalization of the 5-MTHF levels in the CSF at 6 months -Symptom improvement	-Normalization of the 5-MTHF -Improvement on imaging -Improvement up to reversal of symptoms
	Ramaekers VT, Rothenberg SP, Sequeira JM, Opladen T, Blau N, Quadros EV, Selhub J. Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. N Engl J Med. 2005 May 12;352(19):1985-91. doi: 10.1056/NEJMoa043160. PMID: 15888699.	Goldman ID. FOLR1-Related Cerebral Folate Transport Deficiency. 2024 Jan 11. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.

Population Size	72 Patients	71 Patients
Population Features	Low 5-MTHF in CSF Neurological symptoms 10 patients w/FORL1 mutations -Developmental Regression -Ataxia -Cerebral Atrophy	Low 5-MTHF in CSF 35/71 – Abnormal amines and pterins in CSF Causes included: FOLR1 defects, Rett syndrome, Kearns-Sayre syndrome
Treatment	N/A	19 Patients in study received leucovorin treatment at varying doses
Result	N/A	Symptom improvement – most notably was seizure reduction
	Grapp M, Just IA, Linnankivi T, Wolf P, Lücke T, Häusler M, Gärtner J, Steinfeld R. Molecular characterization of folate receptor 1 mutations delineates cerebral folate transport deficiency. Brain. 2012 Jul;135(Pt 7):2022-31. doi: 10.1093/brain/aw122. Epub 2012 May 13. PMID: 22586289.	Pérez-Dueñas B, Ormazábal A, Toma C, Torrico B, Cormand B, Serrano M, Sierra C, De Grandis E, Marfa MP, García-Cazorla A, Campistol J, Pascual JM, Artuch R. Cerebral folate deficiency syndromes in childhood: clinical, analytical, and etiologic aspects. Arch Neurol. 2011 May;68(5):615-21. doi: 10.1001/archneurol.2011.80. PMID: 21555636.

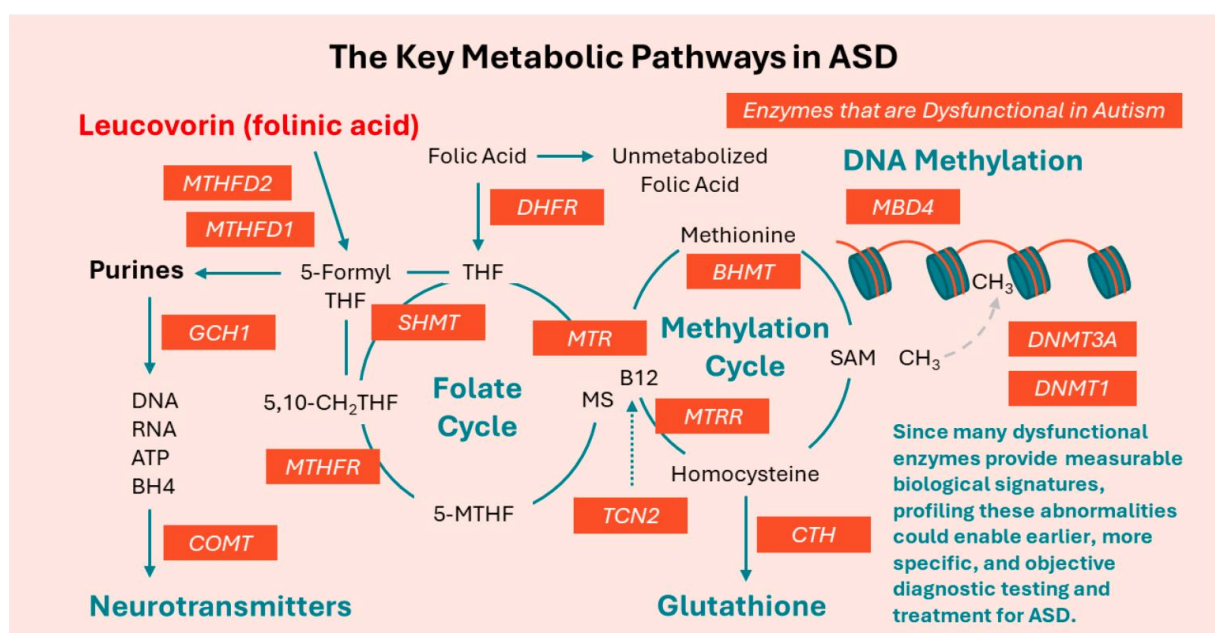
Also See Case Summary Table from Wang Q, Yang J, Yu C, Deng Y, Wen Q, Yang H, Liu H, Luo R. Case Report: Cerebral folate deficiency caused by *FOLR1* variant. Front Pediatr. 2024 Sep 12;12:1434209. Table: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/11424398/bin/Table1.pdf>

Anhang B – Die Ursachen des zerebralen Folatmangels (CFD) bei ASS

Der Folatstoffwechsel kann durch verschiedene, oft überlappende Mechanismen beeinträchtigt werden, darunter Immunfunktionsstörungen (83%), mitochondriale Dysfunktion (43%) und genetische Varianten (14%). Die Prozentwerte ergeben zusammen mehr als 100%, da manche Kinder mehrere dieser Störungen gleichzeitig aufweisen (16). Der Folatrezeptor-Alpha (FR α) wird durch das FOLR1-Gen kodiert. Mutationen in diesem Gen führen zu einem zerebralen Folatmangel (CFD), da der Rezeptor häufig nicht korrekt funktioniert. FOLR1-Mutationen sind jedoch äußerst selten. Deutlich häufiger treten genetische Veränderungen auf, die die Funktion der Mitochondrien beeinträchtigen und dadurch indirekt zu einem CFD beitragen können. Am häufigsten entsteht ein CFD durch nicht-genetische Autoantikörper (FRAA) gegen den Folatrezeptor (83% der Fälle).



Auch unter einer Behandlung mit Leucovorin können andere metabolische Faktoren die Wirksamkeit bei Patienten mit ASS beeinflussen. Das unten dargestellte Schema der zentralen Stoffwechselwege, die bei ASS gestört sind, verdeutlicht, warum die individuelle Wirkung der Behandlung von den jeweiligen genetischen Varianten und biochemischen Besonderheiten der Betroffenen abhängig ist.



Appendix B - Current FDA-Approved Medications for Autistic Individuals Compared to Leucovorin

For the Treatment of Irritability and Aggression in ASD:

Risperidone (Risperdal)

Drug/Trial	Risperidone Trial 1	Risperidone Trial 2
Dosages	0.5-3.5 mg/day	0.02 – 0.06 mg/kg/day
Treatment Group(s)	49 children ages 5-17	27 children ages 5-12
Placebo Group(s)	52 children ages 5-17	28 children ages 5-12
Total Patients	101 children (26 dropped out, 75 finished)	55 children (10 dropped out, 45 finished)
Duration	8 weeks	8 weeks

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020588s046lbl.pdf

Aripiprazole (Abilify)

Drug/Trial	Aripiprazole Trial 1	Aripiprazole Trial 2
Dosages	2mg, 5mg, 10mg, 15mg	5mg, 10mg, 15mg
Treatment Group(s)	43 children ages 6-17	161 children ages 6-17
Placebo Group(s)	55 children ages 6-17	57 children ages 6-17
Total Patients	98 children (8 dropped out, 90 finished)	218 children (5 dropped out, 213 finished)
Duration	8 weeks	8 weeks

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf

Leucovorin

Drug/Trial	Leucovorin – Open-Label Waitlist Controlled Trial	Leucovorin – Double-Blind, Placebo-Controlled Trial
Dosages	2mg/kg/day, max 50mg	2mg/kg/day, max 50mg
Treatment Group(s)	23 children ages 2-15	23 children ages 3-14
Placebo Group(s)	26 children (Waitlist control)	25 children ages 3-14
Total Patients	49 children (4 dropped out, 44 finished)	48 children (5 dropped out, 43 finished)
Duration	Average 4 months	12 weeks
Published Results	Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ, Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. <i>Mol Psychiatry</i> . 2013 Mar;18(3):369-81. doi: 10.1038/mp.2011.175. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22230883; PMCID: PMC3578948.	Frye, R., Slattery, J., Delhey, L. <i>et al</i> . Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. <i>Mol Psychiatry</i> 23 , 247–256 (2018). https://doi.org/10.1038/mp.2016.168

Drug/Trial	Leucovorin – Placebo-Controlled, Randomized Trial	Leucovorin – Placebo-Controlled, Randomized Trial
Dosages	2mg/kg/day	2mg/kg/day, max 50mg +Risperidone in both groups
Treatment Group(s)	9 children	33 children ages 4-12
Placebo Group(s)	10 children	33 children ages 4-12
Total Patients	19 children	66 children (11 dropped out, 55 finished)
Duration	12 weeks	10 weeks
Published Results	Renard E, Leheup B, Guéant-Rodriguez RM, Oussalah A, Quadros EV, Guéant JL. Folinic acid improves the score of Autism in the EFFET placebo-controlled randomized trial. <i>Biochimie</i> . 2020 Jun;173:57-61. doi: 10.1016/j.biochi.2020.04.019. Epub 2020 May 7. PMID: 32387472.	Batebi N, Moghaddam HS, Hasanzadeh A, Fakour Y, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Folinic Acid as Adjunctive Therapy in Treatment of Inappropriate Speech in Children with Autism: A Double-Blind and Placebo-Controlled Randomized Trial. <i>Child Psychiatry Hum Dev</i> . 2021 Oct;52(5):928-938. doi: 10.1007/s10578-020-01072-8. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33029705.

Drug/Trial	Leucovorin – Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Leucovorin – Randomized, Blind, Placebo-Controlled Trial
Dosages	2mg/kg/day, max 50mg	2mg/kg/day, max 50mg
Treatment Group(s)	40 children ages 2-10	50 children ages 3-6
Placebo Group(s)	40 children ages 2-10	30 children ages 3-6
Total Patients	80 children (2 dropped out, 78 finished)	80 children (4 dropped out, 76 finished)
Duration	24 weeks	12 weeks
Published Results	Panda PK, Sharawat IK, Saha S, Gupta D, Palayullakandi A, Meena K. Efficacy of oral folinic acid supplementation in children with autism spectrum disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. <i>Eur J Pediatr</i> . 2024 Nov;183(11):4827-4835. doi: 10.1007/s00431-024-05762-6. Epub 2024 Sep 7. PMID: 39243316.	Zhang C, Chen Y, Hou F, Li Y, Wang W, Guo L, Zhang C, Li L, Lu C. Safety and Efficacy of High-Dose Folinic Acid in Children with Autism: The Impact of Folate Metabolism Gene Polymorphisms. <i>Nutrients</i> . 2025 May 7;17(9):1602. doi: 10.3390/nu17091602. PMID: 40362912; PMCID: PMC12073535.

References

1. Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ, Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2013 Mar;18(3):369-81. doi: 10.1038/mp.2011.175. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22230883; PMCID: PMC3578948.
2. Frye RE, Slattey J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippet M, Sailey A, Wynne R, Rose S, Melnyk S, Jill James S, Sequeira JM, Quadros EV. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry*. 2018 Feb;23(2):247-256. doi: 10.1038/mp.2016.168. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27752075; PMCID: PMC5794882.
3. Batebi N, Moghaddam HS, Hasanzadeh A, Fakour Y, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Folinic Acid as Adjunctive Therapy in Treatment of Inappropriate Speech in Children with Autism: A Double-Blind and Placebo-Controlled Randomized Trial. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2021 Oct;52(5):928-938. doi: 10.1007/s10578-020-01072-8. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33029705.
4. Panda PK, Sharawat IK, Saha S, Gupta D, Palayullakandi A, Meena K. Efficacy of oral folinic acid supplementation in children with autism spectrum disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2024 Nov;183(11):4827-4835. doi: 10.1007/s00431-024-05762-6. Epub 2024 Sep 7. PMID: 39243316.
5. Renard E, Leheup B, Guéant-Rodriguez RM, Oussalah A, Quadros EV, Guéant JL. Folinic acid improves the score of Autism in the EFFET placebo-controlled randomized trial. *Biochimie*. 2020 Jun;173:57-61. doi: 10.1016/j.biochi.2020.04.019. Epub 2020 May 7. PMID: 32387472.
6. Zhang, C.; Chen, Y.; Hou, F.; Li, Y.; Wang, W.; Guo, L.; Zhang, C.; Li, L.; Lu, C. Safety and Efficacy of High-Dose Folinic Acid in Children with Autism: The Impact of Folate Metabolism Gene Polymorphisms. *Nutrients* 2025, 17, 1602. Doi: 10.3390/nu17091602
7. Approval of Previously Withdrawn New Drug Application for WELLCOVORIN (Leucovorin Calcium) Tablets. FDA on 9/24/2025. <https://www.federalregister.gov/documents/2025/09/24/2025-18510/approval-of-previously-withdrawn-new-drug-application-for-welcovorin-leucovorin-calcium-tablets>
8. GSK to submit label update for Wellcovorin (leucovorin) at US FDA's request. 9/22/2025. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-to-submit-label-update-for-welcovorin-leucovorin-at-us-fda-s-request/>
9. Goldman ID. FOLR1-Related Cerebral Folate Transport Deficiency. 2024 Jan 11. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599286/>
10. Frye RE, McCarty PJ, Werner BA, Scheck AC, Collins HL, Adelman SJ, Rossignol DA, Quadros EV. Binding Folate Receptor Alpha Autoantibody Is a Biomarker for Leucovorin Treatment Response in Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med*. 2024;14(1):62. doi: 10.3390/jpm14010062. PMID: 38248763; PMCID: PMC10820361.
11. Frye RE, Lane A, Worner A, Werner BA, McCarty PJ, Scheck AC, Collins HL, Adelman SJ, Quadros EV, Rossignol DA. The Soluble Folate Receptor in Autism Spectrum Disorder: Relation to Autism Severity and Leucovorin Treatment. *J Pers Med*. 2022 Dec 8;12(12):2033. doi: 10.3390/jpm12122033. PMID: 36556254; PMCID: PMC9786140.
12. Frye RE, Cohen IL, Sequeira JM, Hill Z, Espinoza A, Brown WT, Mevs C, Marchi E, Flory M, Jenkins EC, Velinov MT, Quadros EV. Transgenerational Effects and Heritability of Folate Receptor Alpha Autoantibodies in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2025 Aug 26;26(17):8293. doi: 10.3390/ijms26178293. PMID: 40943215; PMCID: PMC12428755.
13. Frye RE, McCarty PJ, Werner BA, Rose S, Scheck AC. Bioenergetic signatures of neurodevelopmental regression. *Front Physiol*. 2024 Feb 19;15:1306038. doi: 10.3389/fphys.2024.1306038. PMID: 38449786; PMCID: PMC10916717.
14. Boles RG, Bar O, Boles PT, Hill ZR, Frye RE. De Novo Variants Predominate in Autism Spectrum Disorder. *Genes (Basel)*. 2025 Sep 17;16(9):1099. doi:10.3390/genes16091099. PMID: 41010044.
15. Rossignol, D.A.; Frye, R.E. Correction: Rossignol, D.A.; Frye, R.E. Cerebral Folate Deficiency, Folate Receptor Alpha Autoantibodies and Leucovorin (Folinic Acid) Treatment in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pers. Med*. 2021, 11, 1141. *J Pers Med* **2022**, 12, doi:10.3390/jpm12050721.
16. Potic A, Perrier S, Radovic T, Gavrilovic S, Ostojic J, Tran LT, Thiffault I, Pastinen T, Schiffmann R, Bernard G. Hypomyelination caused by a novel homozygous pathogenic variant in FOLR1: complete clinical and radiological recovery with oral folinic acid therapy and review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Jul 13;18(1):187. doi: 10.1186/s13023-023-02802-6. PMID: 37443037; PMCID: PMC10339608.