

Hvernig á að skammta fólínsýru með lágskammta-metótrexatmeðferð?



Elín I. Jacobsen

lyfjafræðingur,
verkefnastjóri
Miðstöðvar
lyfjaupplýsinga
Landspítala

elinjac@landspitali.is



**Einar S.
Björnsson**

meltingarlæknir og
formaður lyfjanefndar
Landspítala

einarsb@landspitali.is

Höfundar taka fúslega við athugasemdum frá lesendum um pistlana og önnur lyfjatengd efni.

Metótrexat virkar í lágum skömmtum sem sjúkdómshemjandi lyf á iktsýki, sóragigt og sóra í húð. Lyfið er fólínsýruantagónisti og er efnafræðilega skylt fólínsýru og fólíníksýru en þrátt fyrir að hafa verið í notkun í meira en 30 ár er nákvæmur verkunarmáti við þessum sjúkdómum þó ekki að fullu þekktur. Metótrexat í lágum skömmtum hemur hvatann díhýdrófólatredúktasa og hamlar þannig umbroti fólínsýru í tetrahýdrófólínsýru. Þetta getur leitt til skorts á fólínsýru í líkamanum og hömlun á myndun DNA og nýmyndun frumna. Í vefjum þar sem frumuskipting er ör, svo sem beinmerg, húð, munn- og þarmaslímhúð, er mikið næmi fyrir metótrexati. Talið er að metótrexat hemji fleiri fólatháða hvata í frumum sem hafi áhrif á bólgusvar. Önnur tilgáta er að metótrexat hafi áhrif á bólgusvar með áhrifum á umbrot hómócysteins. Þá er talið að metótrex-

at hafi áhrif á cýtókína og stuðli jafnvel að frumuáti (*apoptosis*) bólgufurma (*activated lymphocytes*).¹

Aukaverkanir vegna metótrexats hafa áhrif á meðferðarhældni og leiða oft til þess að meðferð er hætt.² Má nefna sár í munn, óþægindi frá meltingarvegi, áhrif á beinmerg og brengluð lifrarpróf. Hvernig fólínsýra hefur áhrif til að draga úr aukaverkunum metótrexats er ekki þekkt en margar rannsóknir hafa verið gerðar á mögulegum verndandi áhrifum fólínsýru á aukaverkanir metótrexats. Jafnframt hafa rannsóknir reynt að leggja mat á það hvort fólínsýra dragi úr virkni metótrexats í lágum skömmtum á iktsýki og sóra í húð.^{3,4}

Niðurstöður þessara rannsókna hafa verið mismunandi og sumar sýnt jákvæð áhrif á aukaverkanir á meltingarveg og lifrarpróf á meðan aðrar sýna engan mun á fólínsýru og lyfleysu. Ekki hefur tekist að sýna fram á verndandi áhrif fólínsýru á beinmerg. Flestar rannsóknir hafa sýnt örlítið hærri skammta af metótrexati hjá þeim sem eru á fólínsýru miðað við lyfleysu.¹⁻³ Óljóst er hvort það skýrist af því að fólínsýra kalli á örlítið hærri skammta eða að hærri skammtar þolist með fólínsýru.

Í yfirlitgrein frá Cochrane² var reynt að leggja mat á áhrif fólínsýru og fólíníksýru á aukaverkanir lágskammta-metótrexats á meltingarfæri og blóð í þeim tilgangi að veita læknum og sjúklingum færi á meta hvernig best væri að nota þau með metótrexati. Yfirlitið náði til allra tvíblindra, slembaðra samanburðarrannsókna með lyfleysu. Í þeim rannsóknum þar sem áhrif fólínsýru á virkni og aukaverkanir metótrexats hafa verið rannsakaðar hefur fólínsýra ýmist verið gefin 5 mg einu sinni í viku, daginn eftir metótrexatskammt eða 1-5 mg daglega nema á þeim degi sem me-

tótrexat er tekið og virtist skammtastærð ekki hafa áhrif.⁴

Cochrane ályktar að niðurstöður renni stoðum undir verndandi áhrif fólínsýru á aukaverkanir metótrexats á meltingarveg og slímhúðir. Ekki var hægt að draga ályktanir af áhrifum fólata á aukaverkanir á blóð né heldur á lifrarpróf. Ekki var talið að niðurstöður bentu til þess að fólínsýra dragi úr áhrifum metótrexats.

Margir íslenskir gigtarlæknar hafa tileinkað sér leiðbeiningar sænska gigtarlæknafélagsins en þar er mælt með að gefa 5 mg fólínsýru einu sinni til tvisvar í viku 24 klst eftir metótrexatgjöf.⁵

Samantekt

Það er ekkert eitt rétt svar því hvaða skammt af fólínsýru skal nota með lágskammtametótrexat-meðferð. Ef til vill getur meðferð með fólínsýru á sama tíma minnkað aukaverkanir metótrexats á meltingarveg og slímhúðir.

Heimildir

1. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004; 43: 267-71.
2. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000951.
3. Prey S, Paul C. Effect of folic or folic acid supplementation on methotrexate associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009; 160: 622-8.
4. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 924-5.
5. Guidelines for the Pharmaceutical Management of Rheumatoid Arthritis. Swedish Society of Rheumatology. svenskreumatologi.se/kunder/srf/sites/default/files/49/Guidelines_for_the_Pharmaceutical_Management_of_Rheumatoid_Arthritis.pdf - 21. Júní 2012.