



Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

Øst
Tlf. 23 01 64 11

Sør
Tlf. 23 07 53 80

Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Spørsmål til RELIS

RELIS har fått flere henvendelser etter at en nylig publisert norsk studie viste økt kreftrisiko hos pasienter som får tilskudd av folsyre. Hva er konsekvensene for pasienter som får folat/lavdose metotreksatbehandling, kvinner som forsøker å bli gravide i måneder/år eller andre som tar folattilskudd over lengre tid?

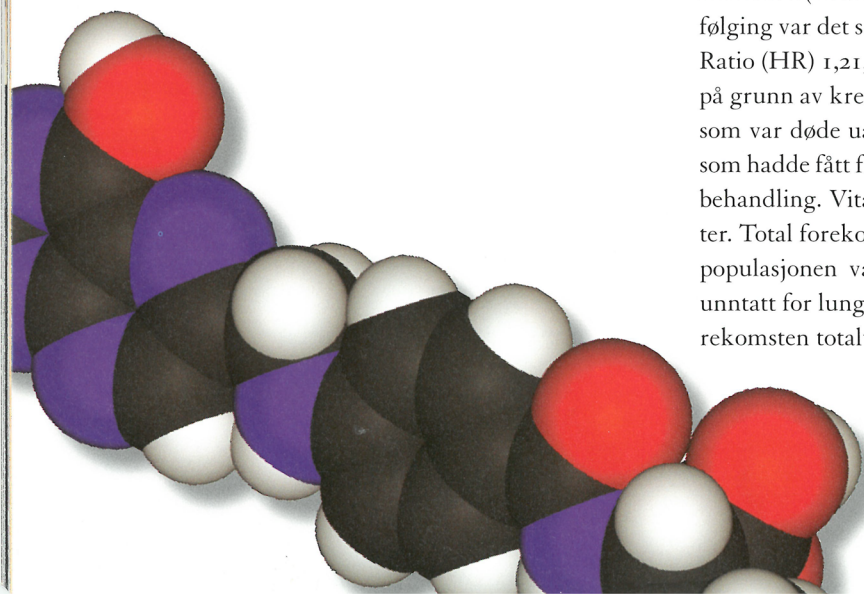
Tilskudd av folsyre og kreftrisiko

Økt kreftrisiko ved folattilskudd

Studien av Ebbing og medarbeidere ble publisert i JAMA i november 2009, og er en oppfølgingsstudie av to tidligere studier der hensikten var å se om reduksjon i homocysteinnivået hos pasienter med iskemisk hjertesykdom ved hjelp av folsyre var forbundet med positiv effekt på hjertesykdommen. Forfatterne fant ingen terapeutisk gevinst, men derimot en ikke-signifikant økning i forekomsten av kreft hos pasienter behandlet med folsyre. Studien som nå er publisert hadde til hensikt å undersøke sistnevnte observasjon nærmere. Totalt 6837 pasienter med iskemisk hjertesykdom ble behandlet med B-vitaminer i perioden 1998–2005, og 6261 ble videre fulgt opp til utgangen av 2007. Omlag 1700 pasienter i hver gruppe fikk daglig en av følgende behandlinger:

- 0,8 mg folsyre + 0,4 mg B₁₂ + 40 mg B₆
- 0,8 mg folsyre + 0,4 mg B₁₂
- 40 mg B₆
- placebo

I følge forfatterne viste oppfølgingsstudien at median serumkonsentrasjon av folat var mer enn seksdoblet hos de som fikk folsyre. Etter 39 måneders (median) behandling og ytterligere 38 måneders (median) oppfølging var det signifikant flere som hadde fått en kreftdiagnose (Hazard Ratio (HR) 1,21, 95 prosent KI 1,03–1,41), signifikant flere som var døde på grunn av kreft (HR 1,38, 95 prosent KI 1,07–1,79), og signifikant flere som var døde uansett årsak (HR 1,18, 95 prosent KI 1,04–1,33) blant de som hadde fått folsyre + vitamin B₁₂ enn blant de som ikke hadde fått slik behandling. Vitamin B₆ var ikke assosiert med noen signifikante effekter. Total forekomst av kreft og fordelingen på ulike typer kreft i studiepopulasjonen var som forventet i den generelle norske befolkningen unntatt for lungekreft, der insidensen var økt med 25 prosent. Cancerforekomsten totalt var på 341 av 3411 pasienter hos de som hadde tatt fol-



syre og på 288 av 3426 pasienter hos de som hadde fått vitamin B₆ eller placebo. Forfatterne antar på bakgrunn av målte vitaminkonsentrasjoner at effektene er medierte av folat og ikke av vitamin B₁₂, men understreker at resultatene må bekreftes av studier på andre pasientpopulasjoner, fremfor alt i land der tilsetning av folat i ulike matvarer er vanlig (1). En lederartikkel til studien i JAMA viser til at totalforekomsten av kreft gikk ned i USA fra 2001 til 2005, mens tilskudd av folsyre i matvarer startet i 1998. Resultatene fra denne studien med relativt kort oppfølgingstid utelukker ikke at folsyretilskudd i mat kan ha gunstige langtidseffekter på folkehelsen (2).

Folattilskudd ved metotreksatbehandling

Lavdose metotreksatbehandling er indisert ved psoriasis og ved aktiv revmatoid artritt (3). Tilskudd av folsyre gis for å redusere bivirkningene av metotreksat, som ved lavdosebehandling særlig er gastrointestinale forstyrrelser samt økte leverfunksjonsverdier. Det er vist at folattilskudd reduserer bivirkningsforekomsten, og at pasienter som får folattilskudd i mindre grad enn de som ikke får det avslutter metotreksatbehandlingen. Tilskudd av folat påvirker ikke sykdomsaktiviteten hos pasienter med RA (4).

En av forfatterne av artikkelen som viste økt kreftforekomst hos pasienter som tar folattilskudd sier at forskerne er klar over at pasienter som står på metotreksat i dag anbefales å ta folsyre, og at funnene i deres studie ikke røkkes ved denne anbefalingen. Forskerne er imidlertid usikre på hvor god dokumentasjonen bak anbefalingen er, og har derfor bedt Kunnskapssenteret om å utrede indikasjonen for folattilskudd til pasientgrupper som i dag anbefales å ta folsyre (pers. medd.).

Folattilskudd før graviditet

Folattilskudd anbefales før befruktning og i første trimester for å redusere risikoen for nevralrørsdefekt hos barnet. For kvinner som planlegger graviditet, er rådet å begynne med folat en måned før forventet befruktning. I medicoppslag om studien til Ebbing og medarbeidere er det sagt at man bør unngå lengre tids behandling med folat. Kvinner som ikke blir gravide med en gang kan imidlertid komme til å bruke folat i en lang periode. Vi har vært i kontakt med Helsedirektoratet som er ansvarlig for rådene om folattilskudd til gravide. De er kjent med studien, som vil inngå i kommende vurderinger av kostholdsråd, men de offisielle anbefalingene er ikke endret pr. i dag. Det vises til at funnene gjelder en annen pasientgruppe med andre risikofaktorer, og lengre tids bruk av høyere doser folat enn det som er tilfelle for de fleste kvinner som er gravide eller som planlegger å bli det. Nye nasjonale kostholdsråd er ventet i

løpet av 2010, men det er for tidlig å si om Nasjonalt råd for ernæring vil gjøre noen endringer i gjeldende anbefalinger (Helsedirektoratet, pers. medd.).

Folattilskudd ved B₁₂-mangel

RELIS er spurt om preparater med innhold av blant annet folsyre til behandling av vitamin B₁₂-mangel bør unngås og erstattes av rene B₁₂-preparater. En av studiens medforfattere har i Dagens Medisin sagt at det bør vurderes om pasienten trenger flere B-vitaminer, eller om det holder med for eksempel B₁₂ (5). Pr. i dag er det ikke gjort endringer i terapianbefalinger med tanke på bruk av folsyre i preparater med vitamin B₁₂ til pasienter som har vitamin B₁₂-mangel.

Vurdering

En nylig publisert studie har vist signifikant økt forekomst av kreft, hovedsakelig lungekreft, samt økt dødelighet både relatert til kreft og totalt, hos pasienter med iskemisk hjertesykdom etter lengre tids behandling med folat og vitamin B₁₂. Resultatene fra denne studien kan imidlertid ikke generaliseres til andre pasientpopulasjoner, og er per i dag ikke bekreftet i andre studier. Inntil flere data foreligger anser vi ikke at det er grunnlag for å endre gjeldende retningslinjer om å gi tilskudd av folsyre til pasienter der dette er anbefalt i dag.

Referanser

1. Ebbing M, Bønaa KH et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. JAMA 2009; 302 (19): 2119–26.
2. Drake BF, Colditz GA. Assessing cancer prevention studies a matter of time. JAMA 2009; 302 (19): 2152–3.
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Metotrexat Teva. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 01.10.2008).
4. Aronson JK, editor. Meyler's side effects of drugs 2006; 15th ed.; vol.4: 2277.
5. Hanger MR. Usikkerhet etter folsyrealarm. Dagens Medisin. <http://www.dagensmedisin.no> (publisert 26. november 2009).

Tone Westergren

Cand. pharm.

RELIS Sør

Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Sofia Frost Widnes

Cand. pharm.

RELIS Vest

Haukeland Universitetssykehus

Trude Giverhaug

Elisabeth Nordahl Nordmo

Cand. pharm.

RELIS Nord-Norge

Universitetssykehuset i Nord-Norge