

Publisert: 27.9.2016

Metotreksat, revmatoid artritt og munnhelse.

Med utgangspunkt i tannkjøttplager som mulig bivirkning av metotreksat, illustrerer denne artikkelen hvor mye vi fremdeles ikke vet om samspillet mellom legemidler, sykdom og fysiologi.

RELIS mottok nylig en bivirkningsmelding hvor pasienten tilsynelatende fikk gingivitt etter opstart av metotreksat mot revmatoid artritt (RA). Gingivitt er den mildeste formen for periodontal sykdom og er vanligvis reversibel med enkle orale hygienetiltak (1). Gingivitt er også registrert som en sjelden bivirkning av metotreksat (2).

Revmatoid artritt og sammenheng med periodontitt

Den autoimmune sykdommen RA har lenge vært assosiert med tannkjøtt sykdommen periodontitt, som er inflammasjon i vevet som omgir og støtter tennene. Faktisk lanserte Hippokrates for over to tusen år siden tanntrekking som kur for artritt. Den eksakte forbindelsen mellom RA og periodontitt er fremdeles ikke klarlagt, men pasienter med RA har både økt risiko for inflammasjon i tannkjøttet og økt risiko for at tilstanden blir alvorlig. Mye tyder på en felles patologisk mekanisme for de to sykdommene, og fokus på munnhelse hos RA-pasienter synes å være viktigere enn tidligere antatt (3-6).

I desember 2015 lanserte «National rheumatoid arthritis society» i Storbritannia en informasjonsside på internett hvor det anbefales mer fokus på munnhelse for pasienter med RA. Dette er viktig ettersom pasienter med høy sykdomsaktivitet synes å ha økt risiko for sykdom i tannkjøttet, og ubehandlet gingivitt kan lede til alvorlig periodontitt med ytterligere komplikasjoner for tenner og kjeve (7). Tilsvarende anbefalinger er ikke funnet i lett tilgjengelige norske kilder for behandling av pasienter med RA (8, 9). Både Legemiddelhåndboken og Norsk elektronisk legehåndbok anbefaler dog at behandlingen bør være et samarbeid mellom flere konkrete grupper helsepersonell, uten at tannleger er nevnt i den forbindelse.

Metotreksats virkningsmekanismer

Opprinnelig ble metotreksat utviklet som behandling mot ulike kreftsykdommer, men da i en betraktelig høyere dose enn ved behandling av RA. Det er godt kjent at metotreksat i behandling av kreftsykdommer hemmer DNA-syntese og cellevekst ved å blokkere intracellulær omdannelse av folsyre (2). På grunn av denne virkningsmekanismen er det hurtigvoksende celler, som maligne kreftceller, legemiddelet er mest effektivt mot. Tilsvarende er det cellyper som naturlig er hurtigvoksende som er mest utsatt for bivirkninger av behandlingen, det vil si celler i benmargen, håret og på overflaten av gastrointestinaltraktus. Dette kan resultere i bivirkninger som leukopeni, anemi, hårtap samt gastrointestinal betennelse og sårdannelse (2, 10).

Pasienter med revmatoid artritt (RA) behandles ofte med metotreksat, enten som monoterapi eller i kombinasjon med biologiske legemidler. Metotreksat har uttalt antiinflammatorisk effekt, men overraskende nok er virkningsmekanismen bak denne effekten ikke kjent (2, 10, 11). En hypotese er at metotreksat induserer adenosin-frigivelse, og at adenosin har antiinflammatorisk effekt ved å virke på adenosinreseptorer. En frigjørelse av adenosin vil kunne forklare bivirkninger av metotreksat som ikke kan forklares ved hjelp av folsyreantagonismen. Dette gjelder for eksempel levertoksisitet og effekter i CNS som søvnighet og somnolens (11).

Oppsummering

Sammenhengen mellom metotreksat, RA og periodontitt illustrerer hvor mye vi ikke vet om legemidler, sykdom og fysiologi. Når vi ikke kjenner de eksakte virkningsmekanismene til legemidlene vi behandler pasienter med, og det i tillegg er mulig at bivirkninger egentlig er sykdom med felles patologisk mekanisme som den vi behandler, blir vurdering av årsakssammenhengen mellom legemiddel og bivirkning utfordrende. Derfor er det viktig å ha i minne at jo flere bivirkningsmeldinger som meldes, dess mer vil vi lære og desto mer sannsynlig er det at vi fremtiden kan unngå unødvendige plager hos pasientene.

Referanser

1. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Tannkjøttbetennelse, gingivitt og periodontitt. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Sist oppdatert: 04. oktober 2015).
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Methotrexate Pfizer. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 25. april 2016).
3. Venkataraman A, Almas K. Rheumatoid Arthritis and Periodontal Disease. An Update. N Y State Dent J 2015; 81(5): 30-6.
4. Kaur S, Bright R et al. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2014; 44(2): 113-22.
5. Kaur S, White S et al. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. J Dent Res 2013; 92(5): 399-408.
6. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. Joint Bone Spine 2010; 77(6): 537-41.
7. The National Rheumatoid Arthritis Society. New patient advice resource launched. Br Dent J 2015; 219(12): 565.
8. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Revmatoid artritt (RA). <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 10. juni 2016).
9. Norsk elektronisk legehåndbok. Revmatoid artritt (RA). <http://www.legehandboka.no/> (Sist oppdatert: 29. april 2016).
10. McEvoy GK, editor. Methotrexate. The AHFS Drug Information (online). <http://www.medicinescomplete.com/> (15. september 2016).
11. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? Clin Exp Rheumatol 2010; 28(5 Suppl 61): S21-3.