

Beskytter 5-aminosalicylsyre mod cancer coli ved colitis ulcerosa?

Overlæge Jan F. Fallingborg

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus,
Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling

Det har gennem mange år været kendt, at cancer coli forekommer hyppigere hos patienter med colitis ulcerosa end hos personer uden denne tarmsygdom. Cancer coli er en frygtet og livstruende lidelse, og det ville naturligvis være betydningsfuldt, hvis det var muligt at reducere risikoen for at få denne neoplasie. Nu har *Velayos et al* i en metaanalyse i *The American Journal of Gastroenterology* vist, at indtagelse af 5-aminosalicylsyre (ASA) er statistisk signifikant relateret til en reduceret risiko for udvikling af cancer coli [1]. I en leder samme sted konkluderes det, at eftersom der ikke kan forventes nye undersøgelser, som mere sikkert kan be- eller afkræfte denne effekt, kan vi allerede nu fortælle patienter med colitis ulcerosa, at »en 5-ASA om dagen holder canceren væk« [2].

Formålet med denne statusartikel er at se nærmere på holdbarheden af denne påstand.

Neoplasieudvikling ved colitis ulcerosa

Den grundlæggende teori bag udviklingen af cancer coli ved colitis ulcerosa er, at den kroniske inflammation inducerer dannelse af onkogene, som videre inducerer udviklingen af en neoplasie (Figur 1). 5-ASA har en dokumenteret effekt som inflammationshæmmer ved colitis ulcerosa, og det er derfor ikke uforståeligt, hvis antiinflammatorisk behandling – blandt andet med 5-ASA – ville reducere cancerisikoen. Man går dog længere i konklusionen, idet man på baggrund af in vitro-forsøg, hvori man har vist, at 5-ASA øger apoptosen, nedsætter celledelingshastigheden og inaktiverer frie radikaler, mener at kunne konkludere, at 5-ASA har en primær kemopræventiv effekt [2]. En sådan konklusion vil indebære, at hvis diagnosen colitis ulcerosa er stillet, bør patienten livslangt (eller i hvert fald indtil han eller hun er kolektomeret) tage 5-ASA, også selv om sygdommen er i ro, hvad enten dette skyldes en spontan bedring af tilstanden, eller en behandling med andet (f.eks. azathioprin, methotrexat og/eller rygning), som ikke har denne påståede kemopræventive effekt.

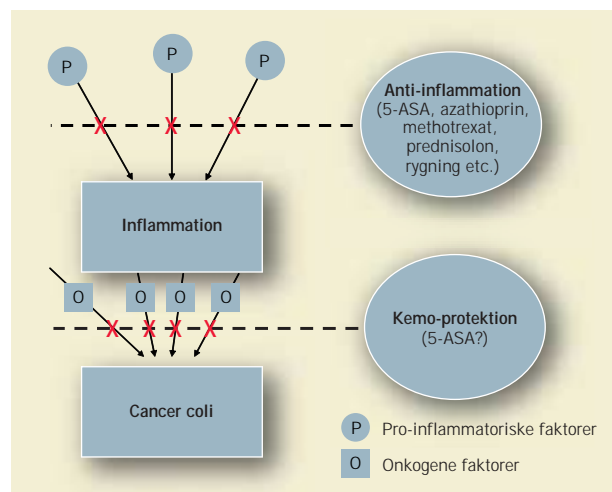
Metaanalysen

Analysen bygger på case-kontrol- og kohorteundersøgelser. *Velayos et al* [1] fandt efter en grundig litteratursøgning 180 publikationer vedrørende 5-ASA og kolorektal cancer. Efter

gennemgang og eksklusion baserer de deres endelige analyse på ni studier (tre kohorte- og seks case-kontrol-undersøgelser) med i alt 1.932 patienter inklusive 334 med cancer coli. Konklusionen på analysen er, at indtagelse af 5-ASA beskytter mod udvikling af cancer coli (odds-ratio (OR) 0,51; 95% konfidensinterval 0,38-0,69). Ud af de ni undersøgelser, som indgår i metaanalysen, er der fem, hvor resultaterne tyder på en beskyttende effekt af 5-ASA (Tabel 1).

Moody et al [3] opgjorde en tiårskohorte af patienter, som i perioden 1972-1981 fik stillet diagnosen colitis ulcerosa. I alt ti patienter fik cancer coli i observationsperioden. Det drejede sig om fem ud af 152 (3%), som tog salazopyrin, og fem ud af 16 (31%), som ikke tog salazopyrin. Denne forskel var statistisk signifikant. I undersøgelsen er der ikke undersøgt for konfounding, og materialet er meget lille.

Pinczowski et al [4] fandt i deres database, der indeholdt 3.112 patienter med colitis ulcerosa, 102, som havde fået cancer. Der blev fundet 196 alders- og kønsmatchede kontrolpatienter i databasen, og ud fra hospitalsjournalerne kunne det konstateres, at behandling med salazopyrin tilsyneladende havde en beskyttende effekt mod udviklingen af coloncancer (relativ risiko (RR) = 0,38). Desuden var der en tendens til, at rygning (RR = 0,15) og høj sygdomsaktivitet (RR = 0,80) også beskyttede mod cancer. Rygning kan mindske sygdomsaktiviteten ved colitis ulcerosa og dermed have en effekt, men det er en effekt på inflammationen og ikke en primær cancer-protectiv effekt. Det er heller ikke forståeligt, at høj sygdomsaktivitet skulle virke cancerbeskyttende, idet det er teorien, at



Figur 1. Skematisk figur af de teoretiske forskellige virkningsmekanismer for antiinflammatoriske og kemopræventive faktorer (X indikerer hæmning).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over de fem studier i metaanalysen [1], hvori det er blevet påvist tendens til beskyttende effekt af 5-ASA mod coloncancer.

Forfattere, år, ref.	Land	Design	Studieperiode	Cancerpatienter/ kontrolpersoner (n)
Moody <i>et al</i> , 1996 [3]	Storbritannien	Kohorte	1972-1992	10/165
Pinczowski <i>et al</i> , 1994 [4]	Sverige	Case-kontrol	1965-1983	102/196
Eaden <i>et al</i> , 2000 [5]	Storbritannien	Case-kontrol	1980'erne	102/102
Rubin <i>et al</i> , 2003 [6]	USA	Case-kontrol	Ikke anført	26/96
Van Staa <i>et al</i> , 2003 [7]	Storbritannien	Case-kontrol	Ikke anført	76/456

netop inflammation disponerer for neoplasieudviklingen. Patienter med høj sygdomsaktivitet har dog formentlig en større tendens til at opsøge læge og dermed få sygdommen behandlet. Dette vil nedsætte inflammationen og hermed cancerisikoen. Under alle omstændigheder viser disse tendenser, at der er forskel på sammensætningen af case- og kontrolgruppen, og den påviste nedsættelse af cancerisikoen kan derfor skyldes konfounding.

Eaden *et al* [5] fandt via diagnoseregistre på 19 hospitaler i England og Wales 102 patienter, der havde colitis ulcerosa og havde fået coloncancer. I en database over patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdhed fandt de 102 alders- og kønsmatchedede kontrolpatienter. Ud fra hospitalsjournalerne kunne de beregne, at følgende faktorer var signifikant korreleret med nedsat cancerisikoen: 5-ASA-indtagelse (OR = 0,25), systemisk steroidbehandling (OR = 0,26), koloskopi (OR = 0,22) og mere end to kontrolbesøg hos læge pr. år (OR = 0,10).

Også her er det vanskeligt at acceptere, at de påviste forskelle i OR skulle afspejle en primær cancerbeskyttende effekt af disse faktorer. Det er uforståeligt hvis systemisk steroidbehandling i sig selv skulle mindske risikoen for cancer, da denne behandling jo ofte gives til svært syge pankolitipatienter. Svær sygdomsaktivitet og pankolitis er jo netop faktorer, som har vist sig at være relateret til øget cancerisikoen. En forklaring kunne igen være, at de sygeste patienter opsøger læge, får behandlet sygdommen, og at det er den velbehandlede inflammation – eller kolektomi – som bevirker den nedsatte cancerisikoen. At det således er de mest kompliance patienter, som har mindsket cancerisikoen ville også kunne forklare, hvorfor koloskopier og lægebesøg tilsyneladende skulle have en cancerprotektiv effekt. Igen må man konkludere, at disse forskelle viser, at der er systematiske forskelle i gruppen af cases og gruppen af kontrolpersoner, og at den viste sammenhæng mellem 5-ASA-indtagelse og reduktion i cancerisikoen derfor kan skyldes konfounding.

Hverken Rubin *et al*'s [6] eller van Staa *et al*'s [7] arbejder er på nuværende tidspunkt publiceret som artikler, så det er for tidligt at forholde sig til dem.

På kongressen Digestive Disease Week i Chicago i maj 2005 blev der fremlagt yderligere to case-kontrol-undersøgelser om 5-ASA og beskyttelse mod cancer coli. I den ene undersøgelse [8] blev der inkluderet 364 cancer coli-patienter med in-

flammatorisk tarmsygdhed og en kontrolgruppe på 1.172 patienter uden cancer. Denne undersøgelse er således næsten lige så stor som alle de øvrige undersøgelser tilsammen. I denne undersøgelse fandt man, at andelen af 5-ASA-brugere i gruppen, som fik cancer var 43,1% mod 43,9% i gruppen, som ikke fik cancer, svarende til en OR på 1,0. I den anden undersøgelse [9] inkluderede man 52 patienter med kolorektal cancer og 122 matchede kontrolpersoner. Man fandt her en OR på 1,13 for at der udvikledes cancer hos patienter, som indtog salazopyrin, og 1,22 hos patienter, som indtog 5-ASA. Disse OR var ikke statistisk signifikante, men viste dog en uventet negativ tendens vedrørende cancerprofylaktisk effekt af 5-ASA-produkterne.

Konklusion

Resultaterne af Valayos *et al*'s metaanalyse indikerer, at der kan være en cancerprotektiv effekt af 5-ASA, men resultaterne kan skyldes konfounding, da case- og kontrolgrupperne er forskellige på betydende områder. En metaanalyse er et vigtigt redskab, når man skal opnå et samlet billede af evidensen af kliniske undersøgelser, men en metaanalyse er ikke stærkere end de undersøgelser, den bygger på. Randomiserede kontrollerede studier vil altid være at foretrække, men sådanne foreligger ikke i dette tilfælde og kommer formentlig aldrig. Case-kontrol-undersøgelser kan være fuldt ud tilfredsstillende, men case- og kontrolgrupperne skal være sammenlignelige, og konfounding bør i videst muligt omfang udelukkes. Hvis det er muligt må en metaanalyse, altså en enkelt stor undersøgelse, foretrækkes, da en sådan undersøgelse blandt andet ikke er så påvirkelig af publikationsbias. Den observerede sammenhæng mellem reduceret cancerisikoen og indtagelse af 5-ASA kan forklares ud fra medikamentets inflammationsdæmpende virkning, og det er derfor muligt, at der således ikke er behov for at postulere en direkte kemoprotektiv effekt af 5-ASA. Der er en større case-kontrol-undersøgelse på vej [8], og man bør afvente publikationen af denne, før det kan overvejes, om 5-ASA bør ordineres til colitis ulcerosa-patienter på indikationen: profylakse for cancer coli.

Korrespondance: Jan Falborg Fallingborg, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital. E-mail: u19017@aes.nja.dk

Antaget: 14. november 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Litteratur

1. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
2. Rubin DT, Lashner BA. Will a 5-ASA a day keep the cancer (and dysplasia) away? *Am J Gastroenterol* 2005;100:1354-6.
3. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:1179-83.
4. Pinczowski D, Ekbom A, Baron J et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107:117-20.
5. Eaden J, Abrams K, Ekbom A et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53.
6. Rubin DT, Djorjejevic A, Huo D, et al. Use of 5-ASA is associated with decreased risk of dysplasia and colon cancer (CRC) in ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2003;124:A-279.
7. Van Staa TP, Card T, Leufkens HG et al. Prior aminosalicylate use and the development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease (IBD): a large British epidemiological study [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2003;98:A-55.
8. Terdiman JP, Ullman T, Blumentals DT et al. A case-control study of 5-aminosalicylic acid in the prevention of colitis-related colorectal cancer [abstract]. *Gastroenterology* 2005;128:A-299.
9. Jess T, Loftus EV, Velayos FS et al. Risk factors for cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease [abstract]. *Gastroenterology* 2005;128: A-122.

Har den daglige vitaminpille betydning for den raske befolknings sundhed?

Læge Lars F. Ovesen

Hjerteforeningen, København

Resume

Omkring halvdelen af den danske befolkning indtager hver dag en multivitaminmineralpille (MVM), til trods for at indtaget af vitaminer og mineraler gennem kosten er tilstrækkeligt for stort set alle raske personer. I denne systematiske gennemgang, der omfatter prospektive undersøgelser af betydningen af MVM på sygdomsrisiko eller på andre somatiske eller mentale funktioner er der ikke fundet evidens for, at tilskud af vitaminer og mineraler har sundhedsmæssige gavnlige effekter hos den raske danske befolkning.

Den kombinerede multivitaminmineralpille (MVM) er meget populær blandt danskere. I undersøgelsen Danskernes kostvaner 2000-2002 fandt man således, at 44% af voksne og 64% af børn indtog MVM (Danmarks Fødevareforskning, upublicerede resultater). I den danske jod- og stofskifteundersøgelse (DanThyr) fra 1997 blev der fundet en tilsvarende andel af voksne MVM-brugere [1]. Der findes ingen data for indtaget af MVM blandt danske gravide. Der findes ingen opgørelser over, hvor mange penge danskere i gennemsnit bruger på MVM, men en (lavt sat) skønnet udgift på 0,2 kr. pr. »behandlingsdag« for halvdelen af befolkningen svarer til en samlet årlig udgift på godt 200 mio. kr. I andre undersøgelser har man fundet, at en typisk dansk familie i 2000 brugte 50-100 kr. om måneden på kosttilskud og naturlægemidler (upublicerede data fra Helsebranchens Leverandørforening).

Fødevarestyrelsen og Sundhedsstyrelsen anbefaler MVM til småtspisende personer, f.eks. efter sygdom, til personer, der spiser ensidigt, f.eks. pga. udtalt kræsenhed, og til personer,

som spiser specielle diæter, f.eks. personer på afmagringsdiæt eller vegetarer, samt til kvinder under graviditet og amning. Der er ingen officielle anbefalinger om MVM-tilskud til andre befolkningsgrupper, herunder børn og ældre.

Det vides ikke, hvorfor så mange danskere bruger MVM, men studier fra andre industrialiserede lande tyder på, at indtaget først og fremmest begrundes i ønsket om at kompensere for et utilstrækkeligt indtag gennem kosten, dette til trods for at kostundersøgelser viser, at indtaget af langt de fleste vitaminer og mineraler er tilstrækkeligt til at dække behovet hos næsten alle raske danskere. Andre grunde til at indtage MVM er ønsket om at forbedre sin generelle sundhed og sit generelle velvære og/eller at nedsætte risikoen for sygdom.

Med udgangspunkt i prospektive studier undersøges det i denne artikel, om indtag af MVM kan forventes at have gavnlige virkninger hos personer, som ikke lider af kroniske eller akutte sygdomme eller er på specielle diæter.

Metode

Nærværende gennemgang er begrænset til prospektive undersøgelser (kohorteundersøgelser og klinisk kontrollerede undersøgelser), hvor dagsdosis af indeholdte vitaminer og mineraler er mindre end fem gange (oftest en gang) de anbefalede tilførsler. Det skal dog bemærkes, at der i de fleste kohorteundersøgelser ikke oplyses om næringsstofindhold og -sammensætning i de undersøgte MVM-præparater. Gennemgangen omfatter endvidere kun studier, hvor sammenhængen mellem indtag og effekt er undersøgt hos den raske befolkning, som spiser en gennemsnitskost (gennemsnitskosten er her defineret som den kost, der spises ifølge nationale kostundersøgelser), og eksempelvis ikke hos raske populationer, som spiser specielle diæter, eller syge med nedsat fødeindtag eller specifikke mangeltilstande.