

Nonsteroidale antiinflammatoriske farmaka og forebyggelse af kolorektalcancer og andre former for cancer

INTERNATIONAL FORSKNING

Henrik Toft Sørensen, Bente Nørgård, Søren Friis, Søren Laurberg, Jørgen H. Olsen & Ole Kronborg

Kolorektalcancer rammer ca. 3.300 danskere om året. Et lignende billede tegner sig i andre industrialiserede lande, og alene i Storbritannien ses ca. 30.000 nye tilfælde pr. år og i USA 135.000. Der er årligt ca. 400.000 dødsfald på verdensplan af kolorektalcancer. Der findes sjældent kurative behandlingsmetoder for avancerede stadier af sygdommen, og forebyggelse af kolorektalcancer er derfor vigtig.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) har formentlig en cancerforebyggende effekt mod kolorektalcancer. Hovedparten af de terapeutiske effekter af NSAID, såvel som deres bivirkninger, skyldes en reversibel hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX), som er et nøgleenzym i prostaglandinsyntesen. Der er fundet to isoformer af dette enzym, hvoraf COX-2 er fundet udtrykt i inflammatorisk væv, præmaligne læsioner (f.eks. kolorektale adenomer) og coloncancer. De biologiske mekanismer bag den anti-karcinogene effekt er ikke kendt i detaljer (1, 2), men der er eksperimentel evidens for, at den cancerforebyggende effekt af NSAID i det mindste delvist skyldes hæmning af COX-2-enzymet. Effekten er gældende for både konventionelle NSAID-præparater og de nyere COX-2-selektive inhibitorer.

Der foreligger en betydelig evidens for en anti-karcinogen effekt ved behandling med NSAID og COX-2-selektive inhibitorer hos patienter med arvelig familiær colonpolypose, der er forbundet med en stærkt øget risiko for kolorektalcancer. I 1991 fremsatte *Rosenberg et al* således på baggrund af et case-kontrolstudie hypotesen om, at acetylsalicylsyre har en forebyggende effekt mod kolorektalcancer (3). Studiet viste, at risikoen for kolorektalcancer hos regelmæssige brugere af acetylsalicylsyre var halveret sammenlignet med ikkebrugeres risiko. Siden er der gennemført en række kohorte- og case-kontrolstudier, som støtter hypotesen (1, 4). Flertallet af disse studier omfatter acetylsalicylsyre og i mindre omfang andre NSAID-præparater. Man har ikke fundet en tilsvarende effekt ved behandling med paracetamol, hvilket styrker antagelsen om, at de fundne sammenhænge er kausale og ikke betinget af den underliggende sygdom, som den smertestillende medicin er givet for (1).

Der er fortsat megen usikkerhed om, hvilken dosis og behandlingsvarighed, der er nødvendig for at opnå en anti-karcinogen effekt af NSAID-brug (1). Sporadisk brug synes ikke at være forbundet med nedsat risiko, og i nogle studier indikeres det, at det kræver mange års regelmæssig brug at opnå en effekt. I *The Nurses' Health Study*, som er et kohortestudie, der omfatter 88.756 kvinder, påvist det således, at den nedsatte risiko for kolorektalcancer ikke var statistisk signifikant før efter ti års brug (5), mens andre studier har peget på en effekt

ved kortere behandlingstid. Det eneste forsøg, hvor effekten mellem acetylsalicylsyre og kolorektalcancer er blevet undersøgt, er *the Physician Health Study* i USA. Dette placebokontrollerede forsøg, som inkluderede 22.071 mandlige læger, var designet specifikt til at evaluere effekten af acetylsalicylsyre på forebyggelse af akut myokardieinfarkt og betakarotin i forebyggelse af cancer (1). Studiet var inkonklusivt, idet der ikke fandtes nogle klare forskelle på hyppigheden af kolorektalpolypper eller cancer mellem grupperne efter 12 års followup. Studiet er vanskeligt at fortolke, da det ikke var designet med henblik på at studere kolorektalcancer, og den anvendte dosis på 325 mg har muligvis ikke været tilstrækkelig til cancerprofylakse. Endvidere var prævalente cancertilfælde på starttidspunktet inkluderet i studiet. Der er også stigende evidens for, at regelmæssig NSAID-brug også påvirker risikoen for andre cancerformer i mave-tarm-kanalen (1, 2, 4). Der er udført færre studier, og studierne har begrænset statistisk styrke. Et gennemgående fund er, at der er en invers sammenhæng mellem NSAID-brug og risikoen for at få øsofagus- og ventrikelcancer. I undersøgelsen *America's Cancer Society Mortality Cohort Study* viste man en 50% reduktion i mortalitet af ventrikelcancer blandt personer, som brugte acetylsalicylsyre 16 dage eller mere pr. måned (1). Senest er der i flere case-kontrolstudier vist lignende tendenser for pancreascancer.

I flere undersøgelser har man påvist en nedsat risiko for brystcancer i relation til brugen af NSAID, men resultaterne er ikke konsistente (1). Det er også vanskeligt at drage konklusioner omkring brug af NSAID og ovariecancer, idet der i studier også har vist sig en vis evidens for, at paracetamol har en sammenhæng med en reduceret risiko. Der foreligger kun få resultater for sammenhænge mellem brug af NSAID og risikoen for at få andre former for cancer, herunder modstridende rapporter om urinvejscancer og lungecancer.

Konklusion

Der er evidens for, at aspirin og andre NSAID-præparater har en forebyggende effekt mod cancer i mave-tarm-kanalen. Dette er specielt veldokumenteret for colon- og rectumcancer. Effekten på risikoen for cancer uden for mave-tarm-kanalen er mere sparsomt belyst. En øget forståelse af en potentiel cancerprotektiv effekt af NSAID udgør et vigtigt forskningsområde, som gør en mulig effektiv cancerprofylakse for udvalgte risikogrupper realistisk inden for en overskuelig tid. Specielt bliver det vigtigt at veje evt. gavnlige effekter op mod de kendte bivirkninger af NSAID-behandling.

Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Klinisk Epidemiologisk Afdeling,
Aalborg Sygehus, Klinisk Epidemiologisk Afdeling,
Kræftens Bekæmpelse, Institut for Kræftepidemiologi, København,
Århus Universitetshospital, Århus Amtssygehus, Kirurgisk Afdeling L, og
Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A.

Litteratur

1. Baron JA, Sandler RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and cancer prevention. *Annu Rev Med* 2000;51:511-23.
2. Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001;1:11-21.
3. Rosenberg L, Palmer JR, Zanbe Do et al. A hypothesis: non-steroidal drugs reduce the incidence of large bowel cancer. *JNCI* 1999;83:355-8.
4. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic pharmacologic and clinical issues. *JNCI* 2002;94:252-66.
5. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-14.

KOMMENTARER OG KORRESPONDANCER

DC-konvertering

Jeg har en kommentar til kasuistikkerne: »Klinisk hjertestop efter akut DC-konvertering af atrieflagren« (1) og »Asystoli efter synkroniseret DC-konvertering« (2) samt en leder publiceret i samme nummer (3). Begge kasuistikker drejer sig om patienter, som får konverteret en supraventrikulær arrytmie – henholdsvis atrieflagren og atrieflimren med asystoli som komplikation – den ene med dødelig udgang. I (1) var patienten inden proceduren akut medtaget, dyspnøisk og kredsløbspåvirket, i (2) var konverteringen elektiv. Der diskuteres i (1) forskellige årsager til fænomenet: forudgående antiarytmisk behandling eller teoretisk mulighed for at konverteringen foregik usynkroniseret. I (2) nævnes en generel risiko ved *direct current* (DC)-konvertering med høj effekt og en øget risiko ved syg sinusknude-syndrom.

Min kommentar er, at anæsthesimetoden ved DC-konvertering også bør inddrages som en risikofaktor. I (1) var der til en 64-årig kredsløbspåvirket mand givet 300 mg thiopental og 1 mg alfentanil, hvilket meget vel kan være en medvirkende årsag til totalt kredsløbssvigt, som kan udløse asystoli. I (2) var der givet propofol 130 mg og alfentanil 0,5 mg til en »adipøs 63-årig kvinde«. Hun fik ifølge kasuistikken sinusrytme i 5-8 minutter efter »langvarig asystoli« med genoplivning. Tidsforløbet fremgår ikke i detaljer. Patienternes vægt fremgår ikke, så jeg kan ikke tillade mig at vurdere dosis, men jeg kan påpege den ofte oversete risiko, der er ved at give høje induktionsdoser til små indgreb. Jeg har i min kliniske hverdag jævnligt set anæstesiologer give, hvad der svarer til »intubationsdosis« af sovemiddel og analgetikum til også akut hjertesyg patienter med efterfølgende ret lang tid til normal respiration og kredsløb – og jeg har jævnligt set bradykardi og klinisk dårlig cirkulation som resultat. Både thiomebumal og propofol har negativ inotrop effekt, og alfentanil øger tendens til bradykardi. Efter min overbevisning er $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ »intubationsdosis« af sovemiddel nok til at »tage opmærksomheden« ved DC-konverteringen (og intet analgetikum), hvorved patienterne bevarer spontan respiration og normalt kredsløb – og der er ingen »huskeanæstesier«.

Nyborg
Finn Korsgaard

Litteratur

1. Diederichsen ACP, Christensen I. Klinisk hjertestop efter akut »direct current«-konvertering af atrieflagren. *Ugeskr Læger* 2003;165:585-6.

2. Larsen MS, Nielsen PE. Asystoli efter synkroniseret DC-konvertering. *Ugeskr Læger* 2002;164:2045-6.
3. Hildebrandt PR. Atrieflimren: konvertering til sinusrytme? *Ugeskr Læger* 2002;164:2013.

Korrespondancen har været forelagt *Per Rossen Hildebrandt*, der ikke har kommentarer.

Redaktionen

Artsnavne

I Ugeskriftet den 10. februar 2003 anvendes i korrespondancen på side 700 konsekvent følgende skrivemåde for musefyusbakterien: *Salmonella* Typhimurium.

Med henblik på fremtidige artikler mv. hvori der forekommer navne på bakterier og/eller andre organismer, gør jeg opmærksom på, at bakteriens navn bør skrives *Salmonella typhimurium*. Dels skal både slægtsnavn (her *Salmonella*) og artsepitet (her *typhimurium*) kursiveres, dels skal sidstnævnte skrives med småt, altså minuskler hele vejen igennem.

I øvrigt morede jeg mig, sikkert sammen med mange andre – ikke mindst dem fra provinsen – over trykfejlen »Hovenstadens Sygehusfællesskab«, side 741 i samme nummer.

Frederiksberg
Søren Nørby

Svar:

Typhimurium er ikke et artsnavn, men en serotype. Den korrekte betegnelse er *Salmonella enterica* serotype Typhimurium, som så kan forkortes *Salmonella* Typhimurium eller *S. Typhimurium* (1).

København
Kåre Mølbak

Litteratur

1. Brenner FW, Villar RG, Angulo FJ et al. *Salmonella* nomenclature. *J Clin Microbiol* 2000;38:2465-7.

AKADEMISKE AFHANDLINGER

Henning Bay Nielsen:

Arterial desaturation during exercise in man: implication for O₂ uptake and work capacity

Doktordisputatsen baserer sig på syv tidligere publicerede arbejder og en oversigt. Afhandlingen udgår fra Anæstesiafdelingen, H:S Rigshospitalet, og er udført i samarbejde med Copenhagen Muscle Research Centre, H:S Rigshospitalet.

Under fysisk arbejde defineres hypoxæmi som en reduktion af PaO₂ med mere end 1 kPa og/eller en SaO₂ under 95%. Når blodgasser korrigeres for stigningen af kropstemperaturen er desaturation et konsistent fund under maksimal ergometerroning. Således er arteriel desaturation mest udtalt ved slutningen af et maksimalt arbejde, mens reduktionen af PaO₂ indtræder allerede ved dets begyndelse.