

Folsyra och Adenom

Kan folsyrasupplementering minska risken för recidiv av kolorektala adenom?

Sofie Nyström och Anna Skogberg

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Elisabet Rothenberg
Examinator: Anna Winkvist
2011-05-25

Sahlgrenska akademien



Termlista

Adenokarcinom	Elakartad tumör i en körtel eller i slemhinnan
Adenom	Godartad körteltumör
Adjuvant	Understödjande
Benign	Godartad
Carcinogenes	Cancerutveckling
Cytostatika	Cellhämmare, medel som hindrar celledelning
Dysplasi	Missbildning, rubbning i utvecklingen
Histopatologi	Läran om sjukdomar och vävnadsförändringarna
Lesion	Skada eller sjuklig förändring i funktion eller organstruktur
Loko-regional	Återfall av tumör på platsen för eller i närheten av tidigare tumör*
Malign	Elakartad
Metastas	Dottertumör vid tumörsjukdom
Neoplasi	Nybildning av vävnad, tumörbildning
Palpation	Medicinsk undersökning med händer och fingrar
Polyp	Knopp- eller stjälkformad tumör från hud eller slemhinna
Purin	Byggstenar i DNA
Pyrimidin	Ingår i purin
Recidiv	Återfall
Valvula Bauhini	Klaffventil mellan tunn- och tjocktarm

Där inget annat anges är referensen "Medicinsk terminologi" [1]

**[2]*

Förkortningar

BMI	Body Mass Index
DNA	Deoxiribonukleinsyra,
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
RCT	Randomised Controlled Trial / Randomiserad kontrollerad studie
RNA	Ribonukleinsyra
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SNR	Svenska näringsrekommendationer
WHO	World Health Organization
5MTHF	5-metyltetrahydrofolat

Innehållsförteckning

TERMLISTA	2
Förkortningar.....	2
Innehållsförteckning	3
BAKGRUND	5
Kolorektalt adenom	5
Kolorektalcancer	5
Riskfaktorer, hereditet och prevention.....	5
Incidens och prevalens.....	5
Symptom, utredning och diagnos	6
Behandling.....	6
Folsyra	6
Rekommendationer	6
Sambandet mellan folat och kolorektalcancer	7
Problemformulering	7
Syfte	7
Frågeställning	7
METOD	8
Inklusionskriterier	8
Exklusionskriterier:	8
Datainsamlingsmetod	8
Databearbetning	8
Kvalitetsgranskning och analys	8
RESULTAT	10
Sammanställning av studier och resultat	11
DISKUSSION	14
Kvalitetsbedömning av studier	14
Population	14

BMI	14
Ålder	14
Kostintag	14
Bortfall och följsamhet	15
Metod.....	15
Dos	16
Tid.....	16
Intention-to-treat	16
Resultat	16
Biverkningar	17
Olika slags studier ger olika resultat	17
Konklusion.....	17
REFERENSER	18

Bakgrund

Cancer uppkommer på grund av mutationer i DNA vilket leder till okontrollerad celledelning. Cancerceller delar sig till skillnad från vanliga celler ohämmat och bildar till slut en tumör. Cancertumörer är alltid maligna och kan via blodet och lymfan sprida metastaser till andra organ [3].

Kolorektalt adenom

Kolorektalcancer börjar i 95 % av alla fall som ett adenom i kolon eller rektum [4]. Ett kolorektalt adenom är en typ av polyp, det vill säga en upphöjd förändring i slemhinnan. Det är samtidigt en benign tumör, vilken alltid bör avlägsnas. Av de fyra typer av polyper som kan uppkomma i kolon eller rektum klassificeras tre som adenom: tubulära; vilka har en skrovlig yta och är lättblödande, villösa; vilka kan bli upp till flera centimeter stora och utvecklar villi i tarmslemhinnan, samt tubulovillösa adenom; vilket är en blandning av de båda ovannämnda [5]. Beroende på adenomets storlek och histopatologiska karaktär varierar risken för att det ska innehålla cancerceller och utvecklas till en malign tumör från 0-30%. Risken är högst i villösa adenom större än två centimeter i diameter [4]. Avancerade adenom definieras i två studier som adenom ≥ 1 cm i diameter, villösa, tubulovillösa eller med hög grad av dysplasi [6, 7]. Eftersom adenom ofta är recidiverande [6], bör individer som tagit bort ett kolorektalt adenom följas upp med koloskopi under tre år [5].

Kolorektalcancer

Kolorektalcancer innefattar cancer i tjock- eller ändtarm. Enligt det nationella vårdprogrammet definieras sjukdomen som adenokarcinom mellan valvula Bauhini och rektum respektive adenokarcinom beläget med någon del inom 15 cm från anus [8]. Sjukdomen delas upp i fyra stadier i förhållande till hur långt den är gången då diagnos sätts. Ju tidigare sjukdomen upptäcks och kan behandlas desto bättre prognos. Den totala cancerrelaterade femårsöverlevnaden är 55–60% [4].

Risikfaktorer, hereditet och prevention

Individer med någon form av familjär adenomatös polypossjukdom löper upp till 100 % risk att insjukna i kolorektalcancer. Risken är även högre för personer med inflammatorisk tarmsjukdom jämfört med normalbefolkningen [9], samt för individer med två nära släktingar som redan insjuknat [8].

Incidensen är högst i länder med en typisk västerländsk kost [8]. Det finns därför anledning att misstänka ett samband mellan kostvanor och risk att utveckla sjukdomen. Kausaliteten och styrkan i detta samband är dock inte helt klarlagd. Enligt WHO finns ett samband mellan övervikt och fetma samt överdrivet intag av rött kött och ökad risk för kolorektalcancer. Medan högt intag av frukt och grönsaker eventuellt har en skyddande effekt [10].

Incidens och prevalens

Kolorektalcancer är den tredje vanligaste cancerformen i både Sverige och övriga världen [8]. År 2007 var prevalensen i Sverige 41 121 [11]. Risken att någon gång under livet drabbas av kolorektalcancer är i Sverige 5 % [4]. År 2009 insjuknade 6180 svenskar, 52 % män och 48 % kvinnor. Medelåldern för insjuknande är cirka 70 år [12], och av dem som diagnostiserades under 2009 var endast 5 % under 50 år [4]. Kolorektalcancer tycks drabba män och kvinnor i samma utsträckning. I Sverige diagnostiserades år 1980 2300 individer med koloncancer och 1200 med rektalcancer. År 2005 var siffrorna 3500 respektive 2000. Efter justeringar för

ökad folkmängd och livslängd syns en mycket liten ökning av incidensen, samtidigt som den åldersstandardiserade dödligheten har minskat [8].

Symptom, utredning och diagnos

Typiska symptom är ändrade avföringsvanor, slem och blod i avföring, anemi samt ofrivillig viktne­d­gång. Vid misstanke sker utredning med buk- och rektalpalpation, koloskopi och rektoskopi samt kolonröntgen. Det tas laboratorieprover och i vissa fall görs även en metastasutredning. För definitiv diagnos görs en biopsi [9].

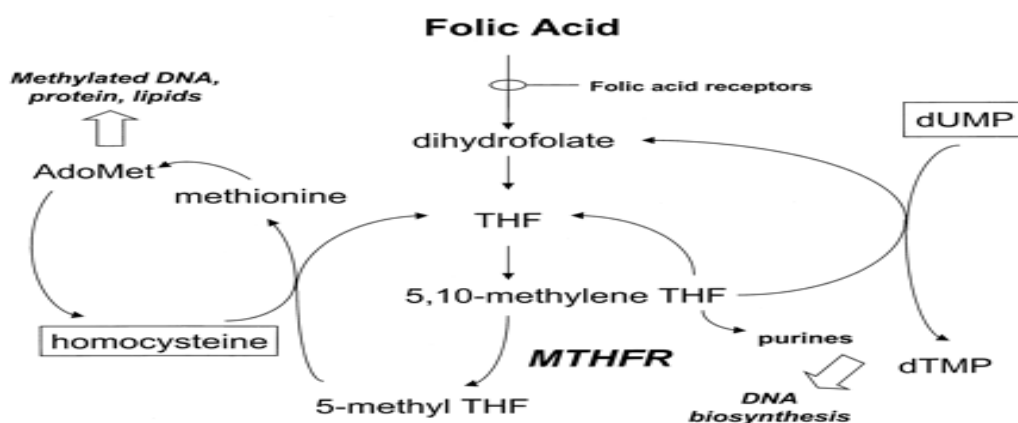
Behandling

Kirurgisk behandling i form av kurativ resektion utgör det enda sättet att bota sjukdomen. Vid rektalcancer minskar risken för lokala recidiv med preoperativ strålning, detta gäller dock bara vid avancerad sjukdom och inte heller vid koloncancer. Cytostika däremot används vid koloncancer som adjuvant postoperativ behandling för att eliminera metastaser som kan finnas i framförallt lever, lunga och lymfkörtlar. Cytostatikas effekt på rektalcancer är inte lika väl dokumenterad [8].

Folsyra

Folsyra är en syntetisk form av folat. De båda ämnena tillhör gruppen folater, vilka är vattenlösliga B-vitaminer. Folsyra har dubbelt så hög biotillgänglighet som folat vilket gör att den lättare absorberas i tarmen. I lever och plasma görs de båda om till den aktiva formen 5MTHF [11]. Kroppen behöver folsyra bland annat för bildningen av röda blodkroppar [13] och koenzymet tetrahydrofolat. Koenzymet medverkar vid överföringen av en-kol-grupper, till exempel metylgrupper, mellan olika ämnen (*Figur 1*). Denna process kallas DNA-metylering. Överföringen är även värdefull vid uppbyggnad av aminosyror, puriner och pyrimidiner vilka behövs för att bilda DNA och RNA [14].

Figur 1. Överblick över folsyrans metabolism [15].



Rekommendationer

Enligt SNR bör intaget av folsyra för vuxna vara 300 µg/dag [14]. För fertila kvinnor rekommenderas 400 µg/dag för att undvika neuralrörsdefekter hos ett foster vid en eventuell graviditet [16]. I USA och Kanada, men även i andra länder beriknas mjöl med folsyra för att minska risken för fosterskador. I Sverige sker ingen sådan berikning då det i SBU:s rapport från 2007 fastställdes att: ”obligatorisk berikning av mjöl inte entydigt kan rekommenderas på det vetenskapliga underlaget i denna rapport” [17]. Ett högt intag av folat från mat är inte

förenat med någon risk men supplementering med folsyra bör begränsas till 1000 µg/dag [16, 18]. Detta beslut är grundat på risken att maskera neurologiska symtom på B12 brist [18]. Studier har även hittat ometaboliserad folsyra i plasma vid folsyraintag på >400 µg/dag på grund av att enzymreduktionen av 5MTHF i tarmslemhinnan blivit mättad [19]. Vilken effekt denna folsyra har är oklart [18]. Enligt en review av CE Butterworth et al. kan människor tolerera nivåer på 5-10 mg folsyra utan toxicitet [20].

Sambandet mellan folat och kolorektalcancer

Observationsstudier har noterat en ökad risk för kolorektala adenom vid lågt folatintag [21, 22]. Även djurstudier har sett detta samband då höga folatintag haft en skyddande effekt i frisk vävnad [18]. Brist på folsyra kan yttra sig som cancertgenererande mekanismer så som förändrad celldelning, avvikelser i DNA metylering och fel i kromosomer och DNA [18, 21]. Förändrad celldelning påverkar främst de vävnader med snabb celldelning så som tarmslemhinnan [21]. Efter införandet av folsyraberikade livsmedel i USA 1996 sågs en ökning av antal insjuknade i kolorektalcancer med 4-6 fler fall/100 000 [23]. Djurstudier har också visat en tendens till ökning av risken för kolorektalcancer med folsyrasupplementering vid redan etablerade premaligna och maligna cellförändringar genom att påskynda utvecklingen och sjukdomsförloppet [24, 25].

Problemformulering

Då adenom är ett förstadium till kolorektalcancer och ofta ger upphov till recidiv har det gjorts randomiserade kontrollerade studier med folsyrasupplement för att undersöka sambandet mellan folsyra och adenom. Innebär ett ökat intag av folsyra minskad risk att utveckla kolorektala adenom hos individer som tidigare haft adenom i kolon eller rektum? På grund av en tvetydig bild från observations- och djurstudier är det motiverat att utvärdera och väga samman resultat från randomiserade kontrollerade studier i en översiktsartikel.

Syfte

Att studera om folsyrasupplementering kan minska risken att utveckla recidiv av kolorektala adenom.

Frågeställning

Kan folsyrasupplementering minska risken för recidiv av kolorektala adenom?

Metod

Denna översiktsartikel grundar sig på fyra studier. Hur litteratursökning, värdering och analysering gått till redovisas nedan.

Ordet recidiv förklaras av "Medicinsk terminologi" som återfall [1]. I denna översiktsartikel definieras "recidiv av kolorektalt adenom" som adenom som uppkommer i kolon eller rektum efter borttagande av tidigare kolorektalt adenom, oavsett lokalisering i kolon eller rektum.

Inklusionskriterier

- RCT.
- Deltagarna hade tidigare diagnostiserats med minst ett kolorektalt adenom, vilket avlägsnats.
- Effektmått: recidiv av minst ett kolorektalt adenom.
- Avsikt att intervention med folsyrasupplementering skulle pågå mer än ett år.
- Publicerad på engelska inom de senaste tio åren.

Exklusionskriterier:

- Djurstudier.
- Då huvudsyftet från början var att mäta något annat än folsyrans effekt.
- Där det tagits hänsyn till olika gentypers betydelse för folsyrametabolismen.
- Då endast interventionsgrupp eller kontrollgrupp, utöver folsyra, också fått supplement av något specifikt läkemedel eller vitamin.

Datainsamlingsmetod

Litteratursökning gjordes i databaserna Pubmed och Scopus. Sökningen redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Datainsamling

Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar
Pubmed	11-02-24	"colorectal adenoma" AND "folic acid"	Humans, English	41	3
Scopus	11-02-24	"colorectal adenoma" OR "coloncancer" AND "folic acid" OR "folate"	English, Article	98	1

Databearbetning

Vid sökning gick samtliga abstracts igenom för bedömning huruvida artikeln överensstämde med givna inklusions- och exklusionskriterier. Framgick det varken i titel eller i abstract lästes artikeln i fulltext. Efter de på förhand uppställda inklusionskriterierna, nämnda ovan, valdes fyra artiklar ut av Cole et al. [7], Jaszewski et al. [26], Logan et al. [6] och Wu et al [27].

Kvalitetsgranskning och analys

De fyra studier som föll inom inklusionskriterierna kvalitetsgranskades med "Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning" från SBU (Bilaga 1). Studierna

bedömdes gemensamt utefter ett sammanfattande evidensformulär från Göteborgs Universitet och tilldelades en gemensam evidensgradering enligt GRADE-systemet (Bilaga 2). Alternativen var hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+).

Resultat

Resultat av varje studie presenteras i Tabell 2. Övrig information om studierna, och förklaringar till vissa resultat följer nedan.

I studien av Wu et. al syntes en minskning av adenom för deltagare med låg halt plasmafolat ($\leq 7,5$ ng/ml) vid baseline i interventionsgruppen (IG) jämfört med kontrollgruppen (KG) (RR: 0.61 95% CI: 0.42 - 0.90 P=0.01). Interventionstiden förlängdes från tre år till fem och ett halvt eller sex år. 327 deltagare (177 i IG och 150 i KG), valde utökad studietid, varav 277 fullföljde.

I studien av Cole et al. delades deltagarna i både interventions- och kontrollgrupp in i tre grupper och fick under tre år även 81 mg aspirin, 325 mg aspirin eller placebo. Efter första koloskopin efter tre år fick de välja om de ville fortsätta studien ytterligare tre eller fem år, då endast med folsyra eller placebo.

I studien av Jaszewski et al. hade deltagare i interventionsgruppen <70 år färre adenom jämfört med deltagare ≥ 70 år, $P < 0.005$. Vad gäller deltagare ≥ 70 år diagnostiserades färre adenom i KG än IG, skillnaden var dock inte signifikant.

Deltagarna i studien av Logan et al. randomiserades till en av fyra grupper som fick folsyra, folsyra+aspirin, aspirin, eller placebo. Egenskaper vid baseline redovisas i studien för varje grupp medan resultaten redovisas för grupperna folsyra och folsyra+aspirin jämfört med aspirin och placebo.

Tabell 2

Sammanställning av studier och resultat

Författare, år	Wu et al, 2009	Cole et al, 2007	Jaszewski et al, 2008	Logan et al, 2008
Studiedesign	Dubbelblind RCT	Dubbelblind RCT	Dubbelblind RCT	Dubbelblind RCT
-studieperiod	Maj 1996 - mars 2004	Juli 1994 - oktober 2004	December 1998 –Juni 2005	December 1997 – juli 2005
-interventionstid, år	3-6,5	3-8	3	-3
Studieland	USA	USA, Kanada	USA	Storbritannien, Danmark
Antal (n)				
-randomiserades IG / KG	338 / 334	516 / 505	- / - Totalt 137	470 / 469
-föll bort % IG / KG Totalt	30% / 29% 29%	40% / 41% 40%	- / - 31%	32% / 35% 34%
Medelålder IG / KG	65 / 66	57 / 57	60 / 63	F 58 / AF 57 / A 58 / P 58
Medel-BMI IG / KG	25.7 / 25.8	27.5 / 27.4	31.6 / 29.8	-
Plasmafolat (ng / mL) IG / KG	9.7 / 9.3	10.5 / 10.4	14.5 / 11.4	-
Folatintag (µg / dag) IG / KG	428 / 446	320 / 325	185 / 163	F 309 / AF 312 / A 311 / P 298
Poweranalys	-	Ja	-	Ja
Intervention (mg folsyra/d) IG / KG	1 / placebo	1 / placebo	5 / placebo	0,5 / placebo
Run-in period	Nej	3 månader. Deltagare med >80% följsamhet randomiserades .	4 veckor. Deltagare med >90% följsamhet randomiserades.	Nej
Kontroll av följsamhet	Jämförelse av folatkoncentration vid baseline och halvtid hos 484 deltagare(varav 375 ingår i analysen).	Frågeformulär var fjärde månad. Plasmafolat mättes i slutet av första uppföljningsperioden.	Telefonkontakt var 90e dag och räkning av tabletter. Folatkoncentration i plasma mättes vid baseline och var sjätte månad.	Telefonkontakt var fjärde månad och räkning av tabletter.
Resultat av följsamhet	Plasmafolat steg mer hos IG än KG från baseline till halvtidskontroll (P<0.05).	87% och 71% tog tabletterna >6 d/v första uppföljningsperioden respektive andra.	-	76% tog, enligt egen rapportering, ≥95% av tabletterna.
Primärt effektmått	Recidiv av minst ett adenom.	Recidiv av minst ett adenom.	Färre antal recidiv av adenom jämfört med placebo.	Andel deltagare med minst ett recidiv av adenom.

Sekundära effektmått	Antal adenom, avancerade adenom.	Multipla adenom (≥ 3), avancerade adenom.	Antal adenom justerat efter ålder. Antal adenom justerat efter lokalisering. Avancerade adenom.	Antal adenom per (n). Andel deltagare som utvecklade avancerade adenom.
Uppföljning med koloskopi:	Ja	Ja	Ja	Ja
Resultat primärt effektmått, IG / KG	Antal (n) med adenom 62 / 72	Antal (n) med adenom (period 1) 221 / 206 (period 2) 127 / 113	Antal adenom per (n) $0.36 \pm 0,69 / 0.82 \pm 1.17$	Antal (n) med adenom 115 / 105
RR	0.87	(period 1) 1.04 (period 2) 1.13		1.07
95% CI	0.65- 1.16	(period 1) 0.90 - 1.20 (period 2) 0.93 - 1.37	0.06 – 0.84	0.85 - 1.34
P=	NS	(period 1) NS (period 2) NS	0.025	NS
Resultat sekundärt effektmått A, IG / KG	Avancerade adenom, 16 / 17	Avancerade adenom, (period 1) 57 / 42 (period 2) 35 / 21	Antal avancerade adenom per (n) - / - . Fler avancerade adenom i KG.	Avancerade adenom, 52 / 52
RR	1.03	(period 1) 1.32 (period 2) 1.67		0.98
95% CI	0.53 - 1.98	(period 1) 0.90 – 1.92 (period 2) 1.00 – 2.80		0.68-1.40
P=	NS	(period 1) NS (period 2) 0.05	0.02	NS

Resultat sekundärt effektmått B, IG / KG	Totalt antal adenom, -	Antal deltagare med multipla adenom, (period 1) 47 / 38 (period 2) 30 / 13		Antal adenom per (n), 0.38 / 0.39
RR	0.85	(period 1) 1.20 (period 2) 2.32		
95% CI	0.61 - 1.17	(period 1) 0.80 - 1.81 (period 2) 1.23 - 4.35		
P=	NS	(period 1) NS (period 2) 0.007		NS
Bevisvärde	Högt	Högt	Medelhögt	Högt

IG= Interventionsgrupp, KG= Kontrollgrupp, (n) =deltagare, RR= Relative Risk, CI= Konfidensinterval, -= Uppgift saknas, NS= Ej signifikant, F= Folsyragrupp, AF= Aspirin+folsyragrupp, A= Aspiringrupp, P= Placebogrupp

Diskussion

Syftet med denna översiktsartikel är att studera om folsyrasupplementering kan minska risken att utveckla recidiv av kolorektala adenom. I två av de fyra inkluderade studierna har interventionsgruppen färre recidiv av kolorektala adenom jämfört med kontrollgruppen. Skillnaden är dock endast signifikant i en av dessa. I de andra två är sambandet omvänt men inte signifikant.

Kvalitetsbedömning av studier

Vid bedömning av studier finns det alltid en risk för att avvägningar och tolkningar inte blir helt objektiva. Tre studier bedöms stora och välgjorda och anses därför ha ett högt bevisvärde. Studien av Jaszewski et al. bedöms ha ett medelhögt bevisvärde. Det är en omfattande RCT med tydlig resultatdel, som endast jämför folsyrasupplementering med placebo. Däremot är metoddelen relativt dåligt beskriven och det finns ej på förhand definierade sekundära effektmått. Studien saknar också poweranalys samt intention-to-treat-analys.

Population

BMI

Det finns ett konstaterat samband mellan övervikt och fetma och kolorektalcancer, huruvida detta är linjärt positivt är dock oklart. I studierna av Wu et al. respektive Cole et al. sågs ingen signifikant skillnad mellan deltagare med BMI >25 jämfört med BMI ≤25, respektive BMI >26,7 jämfört med BMI ≤26,7. I Logans studie saknas uppgift om vikt och BMI, vilket är en svaghet. I studien av Jaszewski et al. analyseras inte deltagarnas BMI.

Ålder

Medelåldern är relativt likvärdig i studierna, men spridningen i ålder tycks skilja sig åt. Den eventuella effekten av olika åldersspridning är svår att värdera utifrån befintligt underlag. I studien av Jaszewski et al. sågs en signifikant skillnad med färre adenom bland deltagare <70 (n=32) än ≥70 år (n=13) i IG. Sett till alla fullföljande deltagare ≥70 år i samma studie hade de i KG (n=6) färre adenom jämfört med IG (n=13), vilket möjligen skulle kunna tyda på att folsyra har mindre, eller till och med motsatt effekt för äldre personer. Det bör dock understrykas att denna studie är relativt liten, vilket begränsar generaliserbarheten i resultaten. I studierna av Wu et al. respektive Cole et al. sågs ingen skillnad i effekt av folsyra bland deltagare ≤66 år jämfört med >66 år, respektive <57 år jämfört med ≥57 år. Om det föreligger en skillnad där deltagare >70 år inte får en effekt av folsyra är det möjligt att detta inte framkommer i resultaten från Cole et al. eller Wu et al. De deltagare som befinner sig i det äldre åldersintervallet (>66 år respektive >57 år) kan vara under 70 år.

Kostintag

Enligt WHO finns ett samband mellan kostvanor och risken att utveckla kolorektalcancer [10]. Samtliga inkluderade populationer företräder västerländska kostvanor, vilket förvisso ändå kan innebära betydande skillnader i kostvanor och intag av specifika livsmedel. Alla studier redovisar uppskattat intag av folat, däremot är information om kostintag olika väl preciserat. Det är endast i studien av Wu et al. som en uppskattning av intag av rött kött redovisas, vilket inte skiljer sig mellan IG och KG. Eftersom högt intag av rött kött är en riskfaktor för kolorektalcancer hade det varit önskvärt att se samma uppskattning i övriga studier. Det gäller också intag av frukt och grönsaker, vilket inte redovisas i någon studie. I studien av Logan et al. finns ingen information om dietärt intag utöver folat och kalcium. I

Coles studie finns, utöver folat- och kalciumintag, endast information om multivitamin, alkohol och dagligt kaloriintag, vad gäller kost. I studien av Jaszewski et al. preciseras intag av olika näringsämnen men inte specifika livsmedelsgrupper. Att inte redovisa kostintag mer precist anses som svagheter i alla fyra undersökta studier.

Bortfall och följsamhet

I samtliga studier är bortfallet stort, främst orsakat av död, flytt till annan ort eller att deltagarna inte hunnit göra en uppföljande koloskopi. Följsamheten mättes på olika vis och det finns frågetecken kring hur väl behandlingen följts. Sammantaget inverkar detta negativt på studiernas kvalitet och därmed på styrkan i resultaten.

I studien av Jazewski et al. är bortfallet 31 %. Orsakerna uppges vara orelaterade till kolorektalcancer. Det är dock oklart om de deltagare som fullföljde behandlingen hade god följsamhet då detta inte redovisas.

I studien av Cole et al. är bortfallet 40 %, vilket är det största i de utvalda studierna. 26 % av deltagarna slutförde inte studien på grund av att de inte hann göra en ny koloskopi, vilket författarna till artikeln borde kommenterat. 20 % av deltagarna ville inte utöka behandlingstiden med ytterligare tre år. Det vore intressant att få ta del av skälen för detta om det till exempel berodde på att behandlingen var svår att följa. Följsamheten är endast baserad på mätning av plasmafolat efter första uppföljningsperioden och frågeformulär. Det framkommer också att 7 % av deltagarna i KG intog folsyrasupplement mer än fyra dagar/vecka i första uppföljningsperioden och motsvarande 18 % i andra uppföljningsperioden. Dock är det oklart hur stor del av dessa deltagare som avslutat sin behandling på eget bevåg men ändå räknades med på grund av intention-to-treat-analys. Oavsett storlek på dosen kan detta ha påverkat resultatet då de troligtvis hade högre plasmanivåer i slutet av studien, kanske i nivå med IG.

I studien av Logan et al. uppges orsakerna till bortfallen vara orelaterade till interventionen. Totalt utförde 91% av deltagarna en uppföljande koloskopi och 66 % uppges fullföljt behandlingen. Det är oklart vilka som avslutade behandlingen i respektive grupp och om det var aspirin, folsyra, båda verksamma behandlingarna eller endast placebo som avslutades.

I studien av Wu et al. är bortfallet 29 % varav totalt åtta deltagare upplevt symtom från tabletterna (en deltagare i IG och sju deltagare i KG). Resten av bortfallet är orelaterat till interventionen. Följsamhet mättes vid baseline och halvvägs genom studietiden vilket ger tveksamheter till hur följsamheten var under den senare halvan.

Metod

Endast två studier har utfört en poweranalys, men kriterierna för dessa är ej uppfyllda i något av fallen. Detta anses som svagheter i samtliga fyra studier. I studien av Cole et al. fick deltagare ur både IG och KG aspirin. Inför andra perioden avslutades denna behandling och endast folsyrasupplementering och placebo fortsatte. Då båda grupperna fick lika höga doser aspirin faller denna studie inom inklusionskriterierna. I studien av Logan et al. inkluderades och jämfördes deltagare som fått både aspirin och folsyra. Studien faller inom inklusionskriterierna då grupperna redovisades separat vid baseline. De båda studierna visar att aspirin kan ha en positiv effekt på recidiv av kolorektala adenom. Detta kan ha påverkat resultaten vilket därför har tagits i beaktande vid jämförelse med studier utan aspirin.

Dos

Deltagarna i IG i studien av Jaszewski et al. fick den högsta dosen folsyra/dag (5 mg), vilket motiveras med att lägre doser (0,4-1 mg) gett en reducerad relativ risk för neoplasi och att doser uppemot 15 mg/dag sällan associerats med biverkningar [20]. I Logans studie hänvisas valet av dos (0,5 mg), till två andra studier som menar att detta är en relevant mängd i förhållande till verkan och säkerhet. En högre dos är i jämförelse med en lägre, mindre känslig för påverkan av ytterligare folatintag, med avseende på det totala dagsintaget. Jämförelse av studiernas resultat hade underlättats om interventionsgrupperna fått samma mängd folsyra per dag. Huruvida dosens storlek är avgörande för om supplementering kan minska risken för kolorektala adenom är svårt att uttala sig om från befintligt underlag. Det är dock värt att notera att i den grupp som fått högst dos ses en signifikant skyddande effekt.

Tid

I studien av Wu et al. så väl som Cole et al. utökades behandlingstiden på grund av resultat i en studie av Giovannucci et al. [28]. I den studien sågs inte några fördelar med folsyra (i en multivitamintablett) i förhållande till koloncancer förrän efter fem år, och skillnaden var signifikant först efter 15 år. Om detta är överförbart till Cole och Wu's studier framgår inte. I Logans studie avslutade deltagarna behandlingen om ett nytt adenom diagnostiserades innan behandlingstidens slut (max tre år). Detta betyder att behandlingstiden kan ha varit betydligt kortare än i övriga studier. I studien av Jaszewski et al. där interventionen pågick under tre år, påvisas en positiv signifikant effekt av folsyran. I Coles studie ses efter tre till åtta år en negativ effekt av folsyran. Det kan endast spekuleras i ett eventuellt negativt resultat i Jaszewskis studie om den pågått under ytterligare tre år. Det uppstår svårigheter att jämföra effekterna eftersom behandlingstiderna varierat både inom och mellan studierna.

Intention-to-treat

Tre av fyra studier har gjort en intention-to-treat-analys. I studien av Jaszewski et al. som hade lägst antal deltagare gjordes inte detta, vilket ökar risken för bias och att resultaten blivit falskt positiva.

Resultat

Valt effektmått har varit antal recidiv av kolorektala adenom. I tre studier skiljde sig detta inte signifikant mellan grupperna, dock tenderade IG i två studier att ha något färre antal recidiv. Studien av Jaszewski et al. visade en signifikant skillnad men där var antalet som fullföljde studien lågt jämfört med de andra studierna och dosen betydligt högre. Vid sammanvägning av aktuella resultat finns ingen evidens för att folsyrasupplementering ger minskad risk för recidiv av adenom i kolon eller rektum.

Övriga resultat som presenteras i studierna är bland annat antalet recidiv av avancerade eller multipla adenom. I studien av Cole et al. sågs fler avancerade såväl som multipla (≥ 3) adenom i IG i andra uppföljningsperioden. Detta kan tyda på behandlingstidens längd har betydelse för hur många som hinner utveckla recidiv av adenom. Det behövs ytterligare vetenskapligt underlag för att fastställa om folsyrasupplementering i mer än tre år ger en ökad risk för avancerade eller multipla adenom.

Resultaten i undersökta studier är motstridiga och det går bara att spekulera i orsaken, men faktorer som skillnader i ålder, folsyraintag, folatstatus, bortfall, följsamhet och durationer påverkar förstås. Kan folatstatus vid baseline påverka effekten av folsyrasupplementeringen? En viktig aspekt i sammanhanget är eventuell berikning av livsmedel med folsyra i studielandet. Att studierna är utförda i både länder med som utan obligatorisk berikning leder

till varierande intag och folsyrastatus vid baseline, vilket är viktigt att beakta vid tolkning av studierna. Studierna av Jaszewski et al., Wu et al. och Cole et al. är utförda i USA samt Kanada och initierades efter att folsyraberikning av livsmedel hade införts. Folsyrastatus var vid baseline högre i studien av Jaszewski et al. jämfört med övriga studier. De har dock inte undersökt huruvida folsyrastatus har påverkat resultaten. I studien av Cole et al. sågs ingen signifikant skillnad när deltagarna delades in i subgrupper baserat på folsyrastatus vid baseline. Däremot noteras det i studien av Wu et al. en signifikant minskad risk för recidiv hos deltagare som hade låg folsyrastatus ($\leq 7,5\text{ng/ml}$) vid baseline. Studien av Logan et al. är utförd i Storbritannien och Danmark som inte hade infört folsyraberikning när studien utfördes. Det finns inga uppgifter om folsyrastatus vid baseline, men intaget av folat från mat har uppskattats. Det framgår dock inte hur det uppskattats och om man även har räknat med intaget av folsyra från berikade livsmedel. Ingen analys har gjorts med avseende på hur intaget av folat från mat påverkat resultatet. Det är möjligt att folsyrastatus vid baseline påverkar hur deltagarna svarar på folsyrasupplementeringen och i sin tur påverkar risk för eventuella recidiv.

Biverkningar

Då SNR avråder från ett folsyrintag över 1 mg/dag är det intressant att se om studierna noterar några skillnader i antal biverkningar mellan IG och KG. Ingen studie har mätt nivåer av ometaboliserad folsyra i plasma. I studien av Cole et al. diagnostiserades fler deltagare i IG med prostatacancer, vilket var den enda signifikanta skillnaden beträffande biverkningar. Vid baseline var könsfördelningen lika i denna studie. I studierna av Logan et al. och Wu et al. ses ingen signifikant skillnad och i studien av Jaszewski et al. har inga biverkningar redovisats.

Olika slags studier ger olika resultat

I observationsstudier har det noterats en minskad risk för kolorektalcancer vid högt intag av folat [26], vilket dock inte bekräftats i kontrollerade studier. Observationsstudierna har studerat folatintag från mat. Kanske innehåller livsmedel som är rika på folat även ämnen, till exempel fibrer, som bidrar till minskad risk för insjuknande. Observationsstudierna har ofta lång uppföljningstid, vilket kan vara nödvändigt för att se en positiv effekt av folatintag. En längre period med högt intag av folsyrasupplement tycks dock snarare ha en negativ effekt enligt studien av Cole et al. I observationstudierna är också intaget av folat lägre än intaget av folsyrasupplement i de kontrollerade studierna. Även detta kan vara en bidragande orsak till de olika resultaten.

Konklusion

Utifrån en sammanställning av befintliga studier verkar inte folsyrasupplementering ge minskad risk för recidiv av kolorektala adenom. Evidensen bedöms enligt GRADE som måttlig (+++).

Endast studien med högst dos påvisade ett positivt samband mellan folsyrasupplementering och minskad risk för kolorektala adenom. Övriga tre studier visade inga samband. En av dessa visade dock ett negativt samband med ökad risk för avancerade och multipla adenom, efter tre år.

Då den sammantagna bilden av resultaten är splittrad är det svårt att, utifrån befintligt underlag, värdera om det är lämpligt att utföra ytterligare studier för att fastställa samband mellan folsyrasupplementering och risk för kolorektala adenom.

Referenser

1. Lindskog, B., *Medicinsk terminologi*, in *Medicinsk terminologi*. 2008, Nordstedts Akademiska Förlag: Stockholm.
2. SBU. *Ordlista och förkortningar*. 2003 2011-05-10]; Available from: http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/stralbehandling_2003/vol_1/ordlista.pdf.
3. Cancerfonden. *Om cancer - frågor och svar*. 2010 [cited 2011-05-13; Available from: <http://www.cancerfonden.se/sv/Om-Cancerfonden/Fragor-och-svar/Vanliga-fragor-om-cancer>.
4. Socialstyrelsen, *Nationella riktlinjer för kolorektalcancersjukvård*. 2007.
5. Ihre, T. *Rektala och anala tumörer, benigna*. 2010 2011-04-18]; Available from: http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=1267.
6. Logan, R.F., et al., *Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas*. *Gastroenterology*, 2008. **134**(1): p. 29-38.
7. Cole, B.F., et al., *Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2007. **297**(21): p. 2351-9.
8. Pålman, L., Cedermark, B., Bohe, M., Dahlberg, M., Öjerskog, B., Hallböök, O., *Kolorektal cancer, Nationellt vårdprogram*. 2008: Umeå.
9. Svensson, C. *Kolorektal cancer*. 2011 2011-04-18]; Available from: http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=792.
10. WHO. *Cancerprevention*. 2011 2011-04-29]; Available from: <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>.
11. Cancerfonden, *Cancer i siffror, 2009*. 2009.
12. Karolinska, U. *Kolorektal cancer*. 2011 2011-04-26]; Available from: <http://www.karolinska.se/Verksamheternas/Kliniker--enheter/Onkologiskt-centrum/Vardprogram-Kvalitetsregister/Kolorektalcancer/>.
13. Livsmedelsverket. *Folat, Folsyra*. 2010 2011-04-21]; Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Vad-innehaller-maten/Vitaminer/Folat-folsyra/>.
14. Abrahamsson, L., Andersson, A., Becker, W., Nilsson, G., *Näringslära för högskolan*. 5e ed. 2006, Stockholm: Liber.
15. Wiemels, J.L., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. **98**(7): p. 4004-9.
16. Becker W, L.N., Pedersen AN, Aro A, Fogelholm M, Thorsdottir I, et al, *Nordic Nutrition Recommendations 2004*. 4e ed. 2004: Norden.
17. SBU, *Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter*. 2007.
18. EFSA, *EFSA meeting report: Folic acid: An update on scientific development*. 2009.
19. Sweeney, M.R., J. McPartlin, and J. Scott, *Folic acid fortification and public health: report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appear in serum*. *BMC Public Health*, 2007. **7**: p. 41.
20. Butterworth, C.E., Jr. and T. Tamura, *Folic acid safety and toxicity: a brief review*. *Am J Clin Nutr*, 1989. **50**(2): p. 353-8.
21. Giovannucci, E., *Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review*. *J Nutr*, 2002. **132**(8 Suppl): p. 2350S-2355S.
22. Kim, Y.I., *Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications*. *J Nutr Biochem*, 1999. **10**(2): p. 66-88.

23. Mason, J.B., et al., *A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(7): p. 1325-9.
24. Kim, Y.I., *Role of folate in colon cancer development and progression.* J Nutr, 2003. **133**(11 Suppl 1): p. 3731S-3739S.
25. Kim, Y.I., *Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer?* Am J Clin Nutr, 2004. **80**(5): p. 1123-8.
26. Jaszewski, R., et al., *Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: a randomized chemoprevention trial.* World J Gastroenterol, 2008. **14**(28): p. 4492-8.
27. Wu, K., et al., *A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma.* Am J Clin Nutr, 2009. **90**(6): p. 1623-31.
28. Giovannucci, E., et al., *Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study.* Ann Intern Med, 1998. **129**(7): p. 517-24.