

Medikamentell behandling av IBD og risiko for utvikling av kolorektal cancer.

**En norsk kohortstudie ved Aker
Universitetssykehus, Akershus
Universitetssykehus og Rikshospitalet.**



**Prosjektoppgave høsten 2009
Med.stud.: Silje Beate Belstad
Veileder: Morten H. Vatn
Biveileder: Stephan Brackmann**

1. Innholdsfortegnelse

1. Innholdsfortegnelse	2
2. Abstract	3
3. Bakgrunn	4
4. Materiale og metode	8
4.1 Studiepopulasjon	8
4.1.1. Rekruttering av indekspasienter	8
4.1.2. Rekruttering av kontrollpasienter	8
4.2. Innsamling av data	9
4.3. Fullstendighet av materialet	10
4.4. Analyse av data og statistikk	10
4.5. Etikk	10
5. Resultater	11
5.1. Medikamenter	11
5.2. Type IBD	12
5.3. Alder ved IBD	12
5.4. Antall koloskopier	12
5.5. Multivariat analyse	12
6. Diskusjon	13
7. Konklusjon	15
8. Figurer og Tabeller	
8.1.1. Figur 1: Rekruttering av indekspasienter	16
8.1.2. Figur 2: Rekruttering av kontrollpasienter	17
8.1.3. Figur 3: Alder ved debut av IBD i indeks- og kontrollgruppen	17
8.1.4. Figur 4: Antall koloskopier i indeks- og kontrollgruppe	18
8.2.1. Tabell 1: Distribusjon av ulike faktorer mellom indeks- og kontrollgruppe	19
8.2.2. Tabell 2: Resultater fra logistisk regresjonsanalyser	20
9. Kilder	21

2. Abstract

Background: The risk of colorectal cancer (CRC) is increased among patients with inflammatory bowel disease (IBD). The aim of the present study was to investigate the association between medical treatment of IBD and the risk of developing CRC in a cohort of patients, adjusted for relevant factors.

Methods: A cohort of patients with the diagnosis of IBD, collected at three hospitals in Oslo prior to 2005 were matched against the CRC files of the Norwegian Cancer Registry. A control group of patients (n=271) who did not develop CRC, was matched against patients with CRC (n=66) by date of birth, gender and years of follow up.

Results: Medical treatment and number of colonoscopies were not significant risk factors for CRC. CRC was more likely to occur in patients with UC than CD (OR= 0,180, 95% CI: 0,074-0,440, $p<0,001$). For every yearly increase in age at diagnosis of IBD, the risk of CRC was reduced by a factor of 0,933 ($p<0,001$).

Conclusions: The results of this study, which used data likely to be representative of the general IBD-population in Norway, showed increased risk of CRC in UC compared to CD, but no reduced risk of CRC in IBD when treated with 5-Aminosalicylates. Future studies should focus on larger and more prolonged studies in an attempt to clarify the role of anti-inflammatory treatment in the prevention of CRC in IBD.

3. Bakgrunn

Kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD) er kronisk betennelsestilstand i tarmen. Selv om sykdommen naturlig har et svingende forløp, kreves vanligvis medisiner for at den skal gå i remisjon. Det er to hovedtyper av kronisk inflammatorisk tarmsykdom, Morbus crohn (Crohn's disease; CD), som kan ramme hele gastrointestinal traktus, og ulcerøs kolitt (UC), som kun affiserer tykktarmen. Ved CD har man en flekkvis utbredelse av inflammasjonen med skarp overgang mellom affiserte og uaffiserte områder. UC kan affisere rektum alene (proktitt), kan bre seg videre proksimalt til å involvere sigmoideum og colon descendens (venstresidig kolitt), eller kan affisere hele kolon (pankolitt). CD og UC kan ligne hverandre når det kommer til kliniske manifestasjoner, histologi og radiologiske funn; i 10 % av tilfellene med kolitt er det ved diagnostidspunktet ikke mulig å skille mellom UC og CD.

Risiko for CRC ved IBD

Pasienter med IBD har økt risiko for å utvikle kolorektal cancer (1,2). Kolorektal cancer er dødsårsak i 15 % av tilfeller med IBD (1). Sammenhengen mellom inflammasjon og kreft er best dokumentert når det gjelder ulcerøs kolitt og ble allerede beskrevet første gang så tidlig som i 1920-årene(3). Senere er det også funnet sammenheng mellom Crohns sykdom og kreftutvikling(3). Risikoen for CRC hos pasienter med IBD øker med 0,5-1 % årlig, fra 8-10 år etter diagnostidspunktet (1). Etter 30 år med sykdommen er den kumulative risikoen 18 % (6). En metaanalyse fra 2001 av Eaden et al, som inkluderer 116 studier fra over hele verden, viser at prevalensen av CRC ved UC er ca 3,7 % totalt og 5,4 % hos de med pankolitt(2). CRC risikoen hos pasienter med Crohns i kolon er lik den for ulcerøs kolitt (6).

Risikofaktorer for CRC ved IBD

Risikofaktorer for utvikling av kolorektal cancer er lang sykdomsvarighet (6), utbredt tarmsykdom (13), ung alder ved diagnostidspunktet (13), tilstedeværelse av primær skleroserende cholangitt (PSC)(15), familiehistorie med sporadisk CRC (14) og grad av inflammasjon i tarmen over tid (1,5).

Eadens meta-analyse av publiserte studier som rapporterer CRC-risiko hos Ulcerøs kolitt-pasienter viser at risikoen er 2 % etter 10 år, 8 % etter 20 år og 18 % etter 30 år med sykdommen(2). Tidligere trodde man at CRC sjelden forekom tidligere enn 7 år etter

diagnosetidspunktet for IBD. Systematisk undersøkelse har imidlertid vist at CRC tidlig i sykdomsforløp ved IBD er høyere enn forventet (3, 4).

Ekbom et al. viste i en populasjonsbasert kohort med 3117 UC-pasienter at risikoen for kreft reduseres med 50 % for hver økning i aldersgruppene <15år, 15-29år, 30-39år, 40-49år, 50-59år og >60år(13), ved debut av diagnose.

I samme studie fant man ved proktitt ingen signifikant økt risiko, ved venstresidig kolitt steg den til 2,8 ganger det forventede, mens ved totalkolitt var risikoen 14 ganger så høy som forventet(13). CRC-risikoen hos pasienter med CD i kolon er antatt å være lik den for Ulcerøs kolitt(1). Crohns pasient med kun affeksjon av tynntarm ser ikke ut til å ha økt risiko for CRC(2).

Primær skleroserende kolangitt(PSC) er en idiopatisk tilstand med fibrose og inflammasjon i intra- og ekstrahepatiske galleganger. PSC sammen med IBD gir en spesielt høy risiko for CRC. En studie fra Sverige viste at den kumulerte insidensen for CRC hos UC pas med PSC var 33 % etter 20 år(15).

En svensk populasjonsbasert kohort med 19 876 pasienter med UC eller CD, viser at pasienter med UC og CD med førstgradslektning med CRC har en relativ økt risiko på, henholdsvis 2,5 og 3,7, for å utvikle CRC(14).

Profylaktisk proctokolektomi er den eneste behandlingen som med sikkerhet forebygger kreftutvikling. I tillegg ønsker man å forebygge kreftutvikling ved regelmessige koloskopier og medikamentell behandling. Selv om profylaktisk total-proctokolektomi etter 7-10 år med kolitt vil kunne forhindre kreftutvikling i de fleste tilfeller, vil dette føre til mange unødvendige kolektomier og endret livskvalitet hos pasientene. Derfor har det vært av stor interesse å forebygge kreftutvikling ved systematisk koloskopioppfølging og medikamentell behandling(2).

Nytten av koloskopioppfølging har ikke vært vurdert i randomiserte, prospektive studier(3) Det er ingen evidens for at oppfølgingskoloskopi forlenger overlevelse hos pasienter med utbredt kolitt(1).

I de senere årene har det vært lagt vekt på medikamentell behandling for å hindre utvikling av kreft ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom. 5-aminosalisylatpreparater(5-ASA) har vært mye brukt i behandling av IBD på grunn av deres effektive virkning ved å inducere og opprettholde klinisk remisjon. Forøvrig har 5-ASA produkter en gunstig bivirkningsprofil. En rekke undersøkelser har lagt vekt på den kreftreduserende effekten av 5-aminosalisylatpreparater (7,8,10,16). I tillegg til den betennelsesdempende virkningen kan den beskyttende virkningen være relatert til hemning av molekylære mekanismer i carcinogenesen(3).

Analyser av St. Mark's Hospital oppfølgingsdatabase, som er den største prospektive databasen på IBD og cancerutvikling, fant at bruk av mesalamine i minst 10 år var assosiert med en beskjeden reduksjon i CRC risiko, men denne effekten var ikke statistisk signifikant(7).

En prospektiv kasus- kontroll studie fra England viste at risikoen for kreft sank dersom man regelmessig hadde brukt 5-ASA 2 år før cancerdiagnosen, sammenlignet med uregelmessig bruk(8). Denne studien fant også at regelmessig bruk av 5-ASA 2 år før cancer korrelerte godt med bruk av 5-ASA i årene før.

I noen studier har det blitt funnet at den kreftreduserende effekten av 5-ASA er doseavhengig (16,17). Bruk av 5-ASA dose, tilsvarende mesalamine på 1,2 g/dag eller mer er assosiert med en 72-81 % reduksjon i risiko for CRC. Med økende totaldose av 5-ASA blir risikoen for CRC ytterligere redusert(16).

Mens de aller fleste studier viser økt CRC risiko hos pasienter med IBD, har en populasjonsbasert studie fra Danmark ikke vist økt risiko(20). Selv om Danmark har hatt en meget høy kolektomirate, har det vært foreslått at årsaken til fravær av økt CRC risiko i Danmark ikke skyldes tidlig kolektomi, men en utbredt praksis for å sette IBD-pasienter på langtidsbehandling med 5-ASA.

Selv om flere studier viser at 5-ASA reduserer risikoen for CRC, er en ikke kommet til fullstendig enighet om dette. Det er ikke utført randomiserte kontrollerte studier(RCT) og konklusjoner fra observasjonsstudier er blandet(10). Hittil har dette ikke blitt undersøkt i Norge.

Vi ønsket å analysere hvorvidt medikamentell behandling med 5-ASA-preparater reduserer risikoen for utvikling av tykktarmskreft hos IBD pasienter i Norge og om andre konfunderende faktorer modulerer effekten. En kohort med IBD-pasienter fra Akershus Universitetssykehus, Aker Universitetssykehus og Rikshospitalet ble matchet med koloncancerdatabasen til Kreftregisteret. Pasienter diagnostisert med CRC fra denne kohorten, ble matchet med hensyn til alder og kjønn med kohortpasienter som ikke hadde utviklet tykktarmskreft.

4. Materiale og metode

4.1 Studiepopulasjon

4.1.1 Rekruttering av indekspasienter

Alle pasienter som hadde vært elektronisk registrert med UC, CD eller ikke-infeksiøs kolitt (ICD-9 og ICD-10 kode) ved Rikshospitalet i perioden 28. februar 1973 til 30. april 2005 (n=3285), ved Akershus Universitetssykehus i perioden 12. desember 1985 til 9. februar 2004 (n=4795) og pasienter fra den prospektive registrerte IBD kohorten fra Aker Universitetssykehus (1987-2004, n=1010), samt fem pasienter identifisert med CRC ved IBD før 1973 ved Rikshospitalet ble matchet mot CRC-filene ved det norske kreftregisteret. Av de 9090 pasientene med en mulig IBD diagnose, var 370 pasienter registrert ved Kreftregistret med neoplasme i kolorektum.

Pasientenes demografi, koloskopibeskrivelser, histologisvar og løpende journalnotater ble revurdert, og parafinpreparater fra kolektomi og endoskopi ble re-analysert. Hos 74 pasienter ble diagnosen adenokarsinom i kolon ved enten UC eller CD bekreftet. Fire pasienter kan ha hatt relevant diagnose, men en av dem avsto fra å delta i studien. For de tre andre var ikke biopsien tilgjengelig for re-analyse. Seks pasienter hadde fått CRC diagnosen forut for IBD diagnosen, og ble derfor ekskludert. I tillegg ble en pasient ekskludert grunnet mangel på oppfølgingsdata. Da indekspasientene ble satt opp mot kontrollpasientene, ble en indekspasient ekskludert grunnet manglende kontrollpasienter. Dette resulterte i totalt 66 indekspasienter (Illustrert figur 1).

4.1.2 Rekruttering av kontrollpasienter

Kontrollpasientene ble plukket ut fra 9090 pasienter i grunnkohorten som ikke var registrert med neoplasme i Kreftregistret. Hver indekspasient ble matchet med hensyn til kjønn og fødselsdato mot 10 kontrollpasienter. Type IBD, diagnosetidspunkt og siste kontakt med sykehus ble registrert for samtlige pasienter. Journalnotater og endoskopi, samt histologibeskrivelser ble gransket hos pasienter med minst 10 års oppfølging fra diagnosetidspunktet. Pasienter med infeksiøs kolitt ble ekskludert. 36 pasienter ble ekskludert grunnet manglende samtykke. Én kontrollpasient ble ekskludert fordi det viste seg at vedkommende ikke hadde IBD etter gjennomgang av histologi- og koloskopibeskrivelser.

Den endelige kontrollpopulasjonen omfattet 271 pasienter, herav 197 fra Rikshospitalet og 75 fra Akershus Universitetssykehus (Illustrert i figur 2).

4.2 Innsamling av data

Journalnotater, inklusive koloskopi-, biopsi- og operasjonsbeskrivelser, for indekspasientene og kontrollpasientene ble systematisk gjennomgått. For å få et komplett materiale, ble det sendt ut brev med informasjon om studien og samtykke fra pasientene til andre sykehus og til leger som pasientene hadde vært i kontakt med.

- *Type IBD*, ulcerøs kolitt (UC) eller Crohn's sykdom (CD).
- *Diagnosetidspunkt for IBD*, definert ved den datoen man ved koloskopi eller operasjon diagnostiserte IBD.
- *Alder ved IBD diagnose*, beregnet ut ifra fødselsdato og IBD-diagnosetidspunktet.
- *Antall koloskopier* fra IBD diagnosetidspunktet inntil CRC for indekspasientene og inntil siste oppfølgingstidspunkt for kontrollpasientene.
- *Dato for CRC*, definert ved den datoen man ved koloskopi med biopsi eller operasjon diagnostiserte CRC.
- *Definisjon av tidspunkt 2 år før CRC diagnosen*, ble regnet ut for hver indekspasient. For kontrollpasientene ble antall år med IBD inntil 2 år før CRC hos indekspasientene lagt til alder ved IBD-diagnosetidspunktet for de tilhørende kontrollpasientene.
- *Intervall IBD-2 år før CRC*, antall år fra IBD diagnosen ble satt inntil 2 år før CRC.
- *Medikamentbruk*- Medikamentell behandling med Salazopyrin, 5-ASA, Prednisolon og Imurel ble registrert i løpet av 2 års-perioden før CRC diagnosen og etter tilsvarende varighet av IBD hos kontrollpasientene. Bruken av medikamenter ble registrert som:
 - nei - medikamentet ble brukt kun ved behov, i mindre enn 4 uker eller ikke i det hele tatt, eller som:
 - ja - medikamentet ble brukt i perioder eller kontinuerlig.

4.3 Fullstendighet av data

Alder ved debut av IBD, kjønn og type IBD ble registrert hos samtlige indeks- og kontrollpasienter. Antall koloskopier ble registrert hos 65/66 (99 %) indekspasienter og hos 245/271 (90,4 %) kontrollpasienter. Hos 179/337 (53,1 %) av pasientene kunne det registreres data på bruk av Salazopyrin 2 år før opptreden av cancer, hvorav 59/66 (89,4 %) indekspasienter og 120/271 (44,3 %) kontrollpasienter.

Hos 176(52,2 %) av pasientene kunne det registreres data på bruk av 5-ASA, hvorav 57/66 (86,4 %) indekspasienter og 119/271 (43,9 %) kontrollpasienter.

Behandling med Salazopyrin eller 5-ASA kunne registreres hos 179/337 (53,1 %) pasienter, hvorav 59/66 (89,4 %) i indeks- og 120/271 (44,3 %) i kontrollgruppen.

Data på bruk av Prednisolon 2 år før cancer kunne registreres hos 174(51,6 %), hvorav 56/66 (84,8 %) indekspasienter og 118/271 (43,5 %) kontrollpasienter.

Hos 172(51,0 %) kunne det registreres data på bruk av Imurel 2 år før cancer, hvorav 54/66 (81,8 %)indekspasienter og 118/271 (43,5 %) kontrollpasienter.

4.4 Analyse av data og statistikk

For analyse av data ble SPSS 16,0 benyttet. Ved kontinuerlige variabler ble grupper sammenlignet med en uavhengig t-test, ved kategoriske variabler brukte vi Pearson chi-square eller Fisher`s exact test. Alder og konfunderende faktorer som påvirker risikoen for CRC ble vurdert i betinget logistiske regresjonsanalyser.

4.5 Etikk

Prosjektet er tilrådet fra regional etisk komité. Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD) og datatilsynet har gitt konsesjon for databehandling. Samtykkeerklæring ble sendt ut til samtlige indeks- og kontrollpasienter. Pasientene som ikke samtykket ble ekskludert fra studien. For døde pasienter ble det gitt dispensasjon fra taushetsplikten av Sosial- og Helsedepartementet (SHD) til å innhente informasjon fra journalene.

5. Resultater

5.1 Medikamenter

Salazopyrin

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter som ble behandlet med salazopyrin i observasjonsperioden i indeksgruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p=0,46$). Risikoestimatet var ikke statistisk signifikant ved bruk av salazopyrin som enkeltfaktor i en kondisjonert logistisk regresjonsmodell: OR 1,08, 95 % KI 0,54-2,18, $p=0,82$.

5-ASA

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter som ble behandlet med 5-ASA i observasjonsperioden i indeksgruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p=0,88$). Risikoestimatet var ikke statistisk signifikant ved bruk av 5-ASA som enkeltfaktor i en kondisjonert logistisk regresjonsmodell: OR 0,915, 95 % KI 0,38-2,20, $p=0,84$.

Salazopyrin eller mesalazin

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter som ble behandlet med kombinasjonen enten salazopyrin eller 5-ASA i observasjonsperioden i indeksgruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p=0,57$). Risikoestimatet var ikke statistisk signifikant ved bruk av salazopyrin eller 5-ASA som enkeltfaktor i en kondisjonert logistisk regresjonsmodell: OR 1,03, 95 % KI 0,52-2,02, $p=0,94$.

Prednisolon

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter som ble behandlet med prednisolon i observasjonsperioden i indeksgruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p=0,23$). Risikoestimatet var ikke statistisk signifikant ved bruk av prednisolon som enkeltfaktor i en kondisjonert logistisk regresjonsmodell: OR 1,64, 95 % KI 0,74-3,65, $p=0,23$.

Imurel

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter som ble behandlet med Imurel i observasjonsperioden i indeksgruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p=0,25$).

Risikoestimatet var ikke statistisk signifikant ved bruk av Imurel som enkeltfaktor i en kondisjonert logistisk regresjonsmodell: OR 0,28, 95 % KI 0,03-2,52, $p=0,25$.

5.2 Type IBD

Det var statistisk signifikant forskjell i type IBD i indeksgruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p<0.001$), se tabell1. Hos CD pasienter var det mindre risiko for CRC sammenlignet med UC pasienter; OR= 0,18; 95 % CI: 0,074-0,440, $p<0.001$.

5.3 Alder ved IBD

Gjennomsnittsalder ved IBD debut hos indeksgruppen var 28,9 år og hos kontrollgruppen 32,0 år (Figur 3) ($p=0,04$). Risikoestimatet var statistisk signifikant ved alder ved IBD som enkeltfaktor i en kondisjonert logistisk regresjonsmodell: OR 0,93, 95 % KI 0,90-0,97, $p<0.001$.

5.4 Antall koloskopier

Gjennomsnitt antall koloskopier hos indekspasienter var 5,58, mens det hos kontrollpasientene var 6,70 (Figur 4). Det var ikke statistisk signifikant forskjell i antall koloskopier i observasjonsperioden i indeksgruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p=0,28$). Risikoestimatet var ikke statistisk signifikant ved antall koloskopier som enkelt faktor i en kondisjonert logistisk regresjons modell: OR 0,97, 95 % KI 0,92-1,03, $p=0,33$.

5.5 Multivariat analyse

Ved type IBD, alder ved IBD og bruk av 5-ASA eller Salazopyrin som faktorer i en multivariat kondisjonert logistisk regresjons modell var risikoestimatet statistisk signifikant for type IBD (OR 0,167, 95 % KI 0,053-0,522, $p=0,002$), mens det ikke var statistisk signifikant for alder ved IBD (OR 0,998, 95 % KI 0,947-1,052, $p=0,934$) og bruk av 5ASAorSala (OR 1,304, 95 % KI 0,617-2,754, $p=0,48$).

6. Diskusjon

I denne studien har vi undersøkt om medikamentell behandling med 5-ASA-preparater, justert for relevante konfunderende faktorer, reduserer risikoen for kolorektal cancer ved IBD.

Våre resultater viste ingen signifikant redusert risiko for CRC ved bruk av sulfasalazin, mesalazin eller kombinasjonen av de to medikamentene. Heller ikke behandling med prednisolon eller azathioprin viste seg å være assosiert med endret risiko for CRC.

En stor epidemiologisk studie fra England (8) som undersøkte medisinbruk to år før cancerdiagnose viste at regelmessig bruk av 5-ASA-preparater var assosiert med en lavere risiko for CRC sammenliknet med uregelmessig bruk, og at mesalazin var assosiert med en større reduksjon i risiko for CRC enn sulfasalazin. En kasus-kontroll studie (9) fra USA fant ingen reduksjon i risiko for CRC når de så på bruk av 5ASA ett år før cancer. For denne studien ble det påpekt at observasjon av medikamentbruk kun 1 år før cancerdiagnose er en svakhet ved undersøkelsen. En optimal epidemiologisk studie bør registrere medikamentbruk over en lengre periode for å kunne si noe om forholdet mellom 5ASA og forebygging av CRC. Vi valgte likevel å se på medikamentbruk 2 år før cancer på bakgrunn av at førstnevnte studie fra England hadde vist at medikamentbruk 2 år før cancer korrelerer godt med bruken i årene før.

Fravær av signifikant forskjell i bruk av medikamentene mellom indeks- og kontrollgruppen kan forklares med ufullstendige data. Hos indekspasientene kunne vi ikke registrere data om behandling med sulfasalazin eller mesalazin hos kun et lite antall 10,6 %, mens hos kontrollpasientene manglet dette hos hele 55,7 %. Med et mer fullstendige materiale kan det tenkes at vårt resultat ville blitt annerledes.

Antall journalnotater for kontrollpasienten var like høyt som for indekspasientene, men som nevnt var medikamentbruk sjeldnere registrert i journalen hos kontrollpasientene. En mulig forklaring kan være at indekspasientene har vært sykere og at medikamentbruken hos kontrollpasientene har vært reelt lavere enn hos indekspasientene. Variabler som antall koloskopier, bruk av prednisolon og bruk av azathioprin kan indirekte si noe om sykdomsaktiviteten. Pasienter med høyere sykdomsaktivitet vil sannsynligvis bli hyppigere koloskopert og bruke mer prednisolon og azathioprin. Imidlertid fant vi ingen statistisk signifikant forskjell mellom indeks- og kontrollgruppene for de nevnte variablene ovenfor. Vi kan dermed ikke konkludere med at større sykdomsaktivitet hos indeksgruppen er årsaken til

bedre journalføring av medikamentbruk. Våre resultater gir heller ikke støtte til at anti-inflammatorisk behandling ved IBD virker kreftforebyggende.

Resultatene viser at alder ved debut av IBD er en signifikant risikofaktor for CRC. Vi fant en invers sammenheng mellom variablene; desto yngre pasienten er ved debut av IBD, desto større risiko for utvikling av CRC. For hver årlige økning i alder, reduseres risikoen for CRC med en faktor på 0,93. Resultatene samsvarer med resultatene fra en svensk populasjonbasert studie av Ekbohm et al.(13). Et interessant funn er at når man kontrollerer for bruk av 5-aminosalisylsyre 2 år før CRC, viser ikke lenger alder ved IBD seg å være en signifikant risikofaktor i vår studie. Dette kan være betinget i at man reduserer antall pasienter i modellen da man ikke hadde medikamentdata til alle pasienter, men det kan også tyde på at risiko for cancer ved debut av sykdommen i ung alder nøytraliseres av behandling med 5-aminosalisylsyre.

Type IBD er en signifikant risikofaktor for CRC ved IBD i denne kohorten. Resultatene viser at pasienter med CD har lavere risiko for å utvikle CRC enn pasienter med UC. UC er en kjent risikofaktor ved CRC, bekreftet i mange tidligere studier (2,3). Også når det kontrolleres for bruk av 5-aminosalisylsyre 2 år før cancer og alder ved IBD viser fortsatt CD redusert risiko for CRC sammenlignet med UC. Dette tyder på en sikker forskjell av CRC-risiko mellom CD og UC.

Resultatene viser ingen sammenheng mellom antall koloskopier og utvikling av CRC og vi kan derfor ikke bekrefte tidligere funn som tyder på at økt antall koloskopier virker beskyttende mot utvikling av cancer. Begrensningen i dette materialet er at kohorten ikke er komplett i forhold til antall koloskopier, og det mangler data for 8 % av pasientene.

En videre begrensning ved denne studien er det retrospektive studiedesignet. Da pasienter ofte har vært i kontakt med flere sykehus i løpet av sykdomsperioden, er det vanskelig å få et komplett sett av journalnotater. Et annet problem er at medikamentbruken har vist seg å være ufullstendig registrert i pasientjournalene. Dette kan ha resultert i en type-2-feil i forhold til antall koloskopier og medikamentforbruk.

En styrke ved vår studie(prospektiv reanalyse) er at vi på forhånd bestemte oss for alle variablene vi ville undersøke. En ren prospektiv undersøkelse ville likevel vært bedre egnet til en komplett analyse av definerte årsaksfaktorer av betydning for utvikling av CRC ved IBD.

Fordelen med det designet vi har valgt er at det er mindre tidkrevende i forhold til antall oppfølgingsår og pasienter enn det et prospektivt kontrollert studium ville ha krevet.

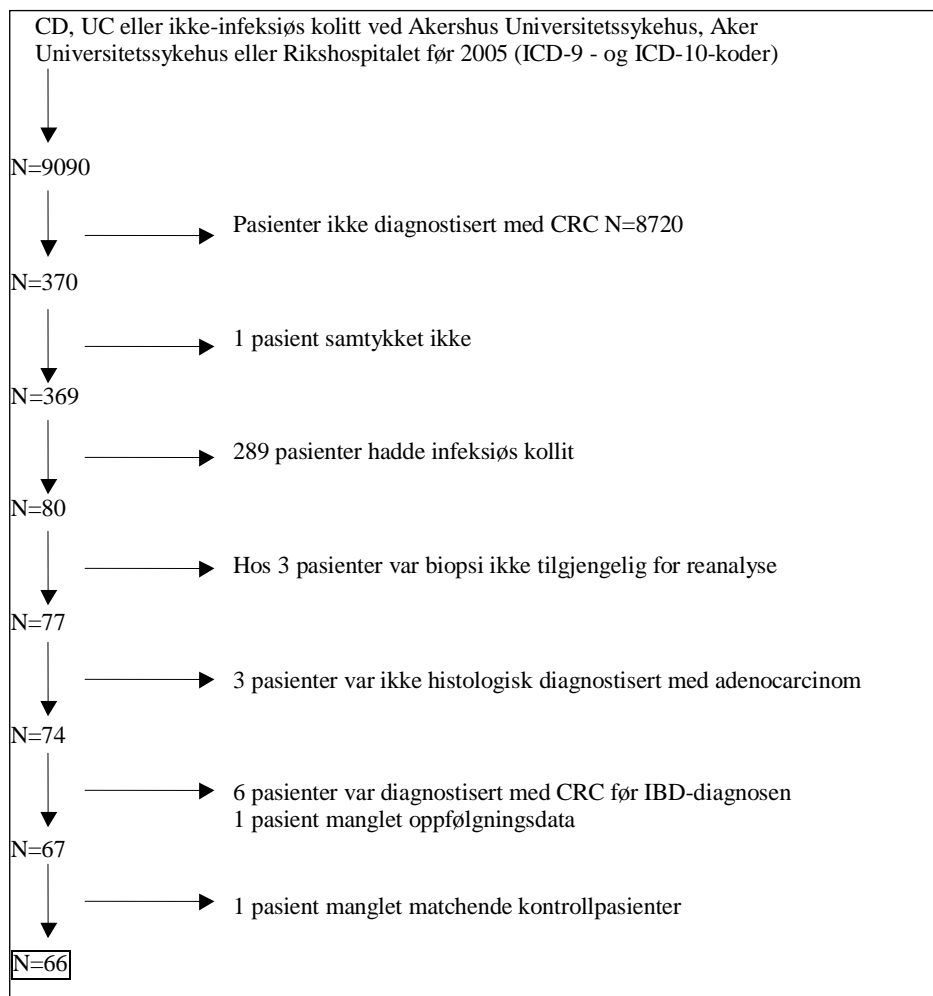
En styrke ved vår studie er at den selekterte populasjonen kan anses som tilnærmet representativ for den generelle IBD-populasjonen i Norge. Selv om studien i utgangspunktet ikke er populasjonsbasert, så er sannsynligheten for at en IBD-pasient ikke har vært i kontakt med et sykehus i løpet av sitt sykdomsforløp svært liten. Dessuten er bruk av private sykehus eller poliklinikker lite utbredt i Norge. Kohorten er rekruttert fra en populasjon av pasienter som har hatt minst en konsultasjon med diagnosekode IBD i et av de tre sykehusene som er med i studien og deretter matchet mot Kreftregisterets data fra hele landet. Den er følgelig sykehusbasert, men vi anser effekten av en eventuell seleksjonsbias som liten.

7. Konklusjon

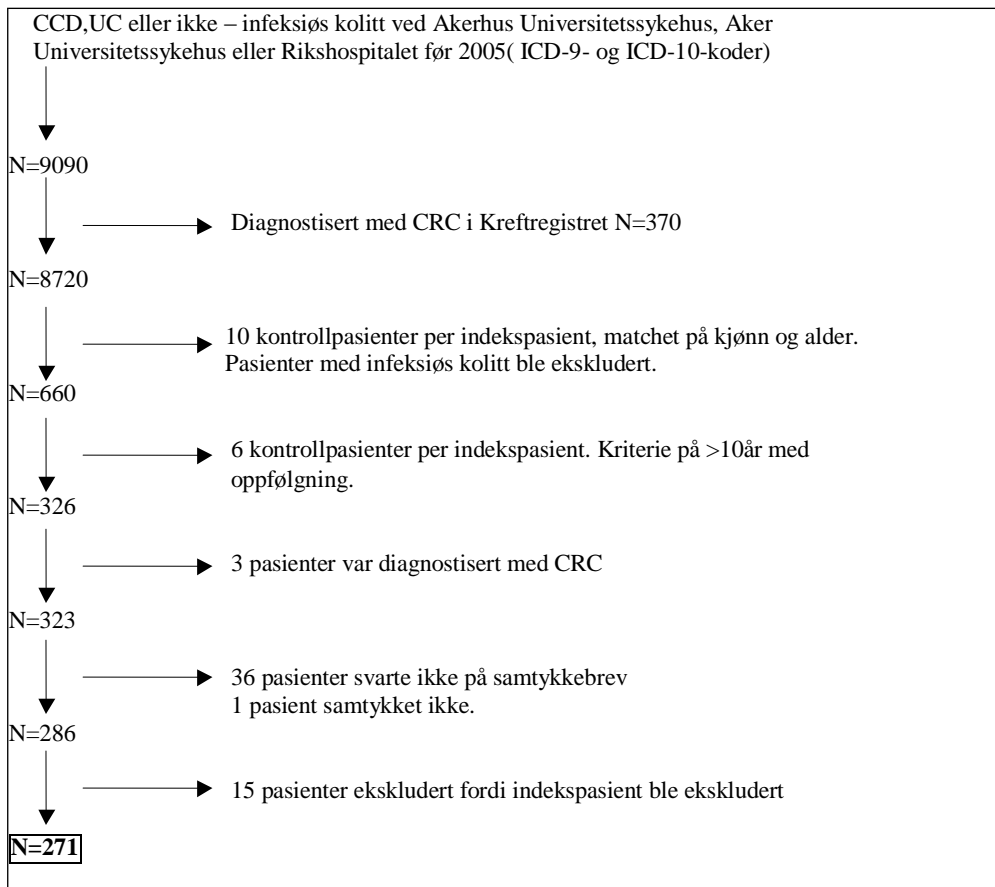
Resultatet av denne studien, hvor kohorten er tilnærmet representativ for den generelle IBD-populasjonen i Norge, viser økt risiko for CRC ved ulcerøs kolitt sammenlignet med Crohn's sykdom. Det er ingen redusert risiko for CRC ved IBD ved behandling med 5-aminosalisylpreparater. Videre studier bør gjøres hvor man prospektivt undersøker medisinbruk hos IBD-pasienter over en lengre periode.

8. Figurer og Tabeller

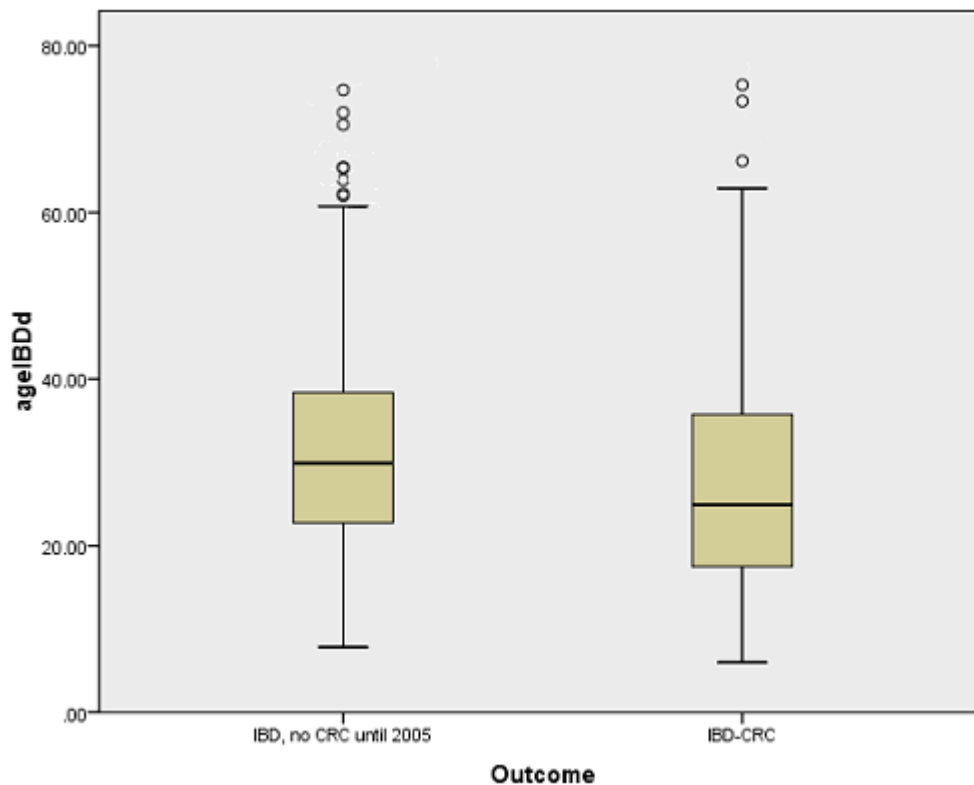
8.1.1. Figur 1: Rekruttering av indekspasienter(CRC ved IBD)



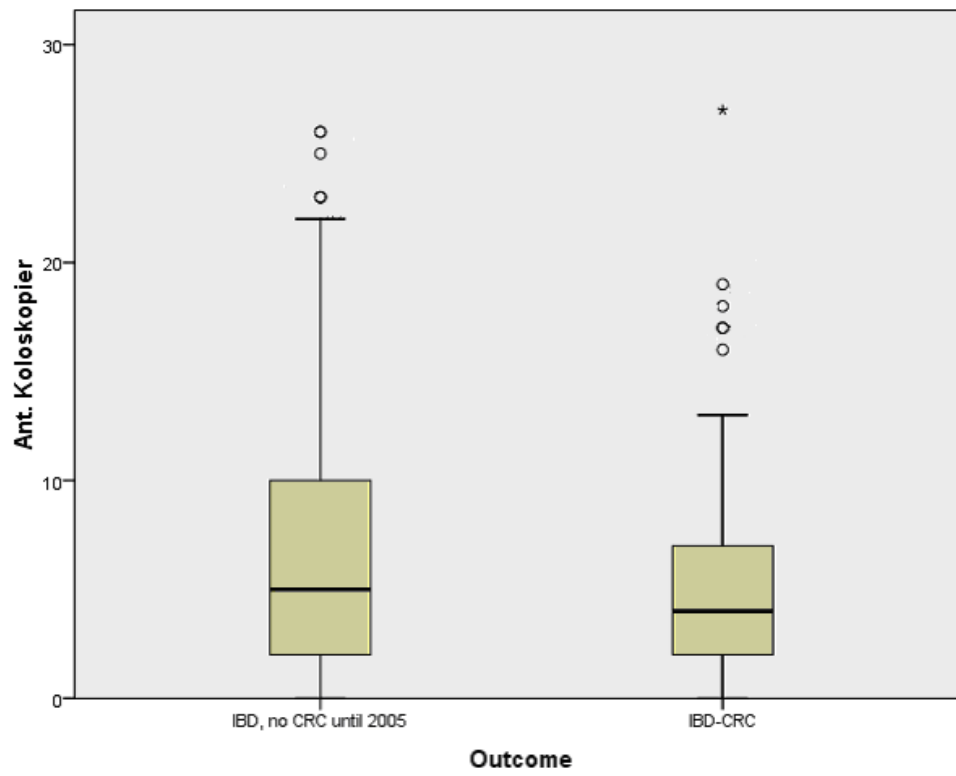
8.1.2. Figur 2: Rekruttering av kontrollpasienter(IBD uten CRC)



8.1.3. Figur 3: Alder ved debut av IBD i indeks(CRC ved IBD)- og kontrollgruppen(IBD uten CRC)



8.1.4. Figur 4: Antall koloskopier i indeks(CRC ved IBD)- og kontrollgruppe(IBD uten CRC)



8.2.1. Tabell 1: *Kjønnsfordeling og medikamentforbruk hos indeks(CRC ved IBD)- og kontrollgruppe(IBD uten CRC).*

Faktor	Indeks (n=66)		Kontroll (n=271)	
	n	%	n	%
<i>Kjønn</i>				
mann	50	76,0	207	76,0
kvinne	16	24,0	64	24,0
<i>Type IBD</i>				
UC	60	91,0	172	63,5
CD	6	9,0	99	36,5
<i>5ASA</i>				
Ja	10	15,2	22	8,1
Nei	47	71,2	97	35,8
Mangler data	9	13,6	152	56,1
<i>Salazopyrin</i>				
Ja	28	42,4	50	18,5
Nei	31	47,0	70	25,8
Mangler data	7	10,6	151	55,7
<i>5ASA/Salazopyrin</i>				
Ja	38	57,6	72	22,6
Nei	21	31,9	48	17,7
Mangler data	7	10,6	151	55,7
<i>Prednisolon</i>				
Ja	17	25,8	26	9,6
Nei	39	59,1	92	33,9
Mangler data	10	15,1	153	56,5
<i>Imurel</i>				
Ja	2	3,0	10	3,7
Nei	52	78,8	108	39,9
Mangler data	12	18,2	153	56,4

7.2.2. Tabell 2: Resultater fra logistiske regresjonsanalyser av risikofaktorer for utvikling av CRC ved IBD

Variabler	Univariabel logistisk regresjon				Multivariabel logistisk regresjon			
	B	OR	95 % CI	P-verdi	B	OR	95 % CI	P-verdi
Salazopyrin	0,084	1,088	0,542-2,181	0,812	I.I.			
5ASA	-0,089	0,915	0,381-2,196	0,842	I.I.			
Salazopyrin eller 5ASA	0,026	1,026	0,521-2,023	0,940	0,265	1,304	0,617-2,754	0,487
Prednisolon	0,494	1,638	0,735-3,652	0,227	I.I.			
Imurel	-1,285	0,277	0,030-2,519	0,254	I.I.			
Alder ved IBD	-0,069	0,933	0,900-0,967	<0,001	-0,002	0,998	0,947-1,052	0,934
Type IBD	-1,714	0,180	0,074-0,440	<0,001	-1,790	0,167	0,053-0,522	0,002
Antall koloskopier	-0,027	0,974	0,923-1,027	0,329	I.I.			

I.I.: Ikke inkludert

9. Kilder

1. Herszenyi L, Micheller P, Tulassay Z: Carcinogenesis in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis* 2007; 25: 267-269
2. Xie J, Itzkowitz SH: Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008 January 21; 14(3):378-389
3. Henriksen M, Moum B: Kolorektal kreft ved inflammatorisk tarmsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2696-2699
4. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Langmark F, Clausen OPF, Aadland E, Fausa O, Rydning A, Vatn MH: Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(1): 46-55
5. Rubin DT, Parekh N: Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Molecular and Clinical Considerations. *Current Treatment Options In Gastroenterology* 2006; 9: 211-220
6. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535
7. Rubin DT, Cruz-Correa MR, Gasche C, Jass JR, Lichtenstein GR, Montgomery EA, Riddell RH, Rutter MD, Ullman TA, Velayos FS, Itzkowitz S: Colorectal Cancer Prevention in Inflammatory Bowel Disease and the Role of 5-Aminosalicylic Acid: a Clinical Review and Update. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 265-275
8. Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HGM: 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005; 54: 1573-1578
9. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, Ullmann TA, Rubin DT: 5-Aminosalicylic Acid Therapy and the Risk of Colorectal Cancer among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 367-371
10. 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: 1345-1353
11. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M: Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003 Dec;98(12):2784-8
12. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ: Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology*. 2006 Jun;130(7):1941-9

13. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO: Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. *N Engl J Med.* 1990 Nov 1; 323(18):1228-33.
14. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, Ekobom A: Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001 May; 120(6):1356-62.
15. Kornfeld D, Ekobom A, Ihre T: Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut.* 1997 Oct; 41(4):522-5.
16. Rubin, D.T., et al.: Aminosalicylate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4: 1346-50.
17. Eaden J: Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 18: 15-21.
18. Munkholm P, Loftus E, et al.: Prevention of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Value of Screening and 5-Aminosalicylates. *Digestion*, 2006; 73: 11-19.
19. Bernstein C, Eaden J, et al.: Cancer Prevention in Inflammatory Bowel Disease and the Chemoprophylactic Potential of 5-Aminosalicylic Acid. *Inflammatory Bowel Diseases*; 8: 356-361.
20. Langholz E, Munkholm P, et al.: Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1992; 103: 1444-51.