

Antibiotika ger ökad högersidig tjocktarmscancer

Det finns ett tydligt samband mellan att äta antibiotika och att få en ökad risk att drabbas av cancer i tjocktarmen inom de närmaste fem till tio åren. Det kan nu forskare vid Umeå universitet slå fast efter en studie av 40 000 cancerfall. Antibiotika påverkar bakteriefloran i tarmen, vilket tros vara en orsak till den ökade cancerrisken.

”Resultaten understryker att det finns flera skäl att vara restriktiv med antibiotika”, skriver här **Sophia Harlid** och **Bethany Van Guelpen**, cancerforskare vid Umeå universitet.

Tjock- och ändtarmscancer är en cancerform som är starkt kopplad till livsstil, och incidensen har under många år varit ökande. Vikten av att upptäcka tjock- och ändtarmscancer tidigt är tydligt belagd, men behovet av att bättre förstå den underliggande etiologin, samt vilka riskfaktorer som påverkar och hur vi kan förändra dem för att effektivt minska ökningen, är fortfarande en angelägen prioritering.

Bland de påverkbara riskfaktorer som anses välbelagda när det gäller tjock- och ändtarmscancer ses fram-

förallt faktorer kopplade till en stillasittande livsstil och övervikt/fetma med hög konsumtion av rött och processat kött och låg konsumtion av fibrer (framförallt från frukt och grönt). Bakteriesammansättningen

i tarmen tros vara ytterligare en viktig faktor. Vi vet till exempel att bakteriefloran hos individer med tjock- och ändtarmscancer skiljer sig från floran hos friska, men däremot har det varit svårt att veta om det är

risk för



••• tjock- och ändtarmscancer

bakterierna som skapar en miljö som främjar tumörutveckling, eller om det är tumörens inverkan på mikromiljön som attraherar eller underlättar för vissa typer av bakterier.

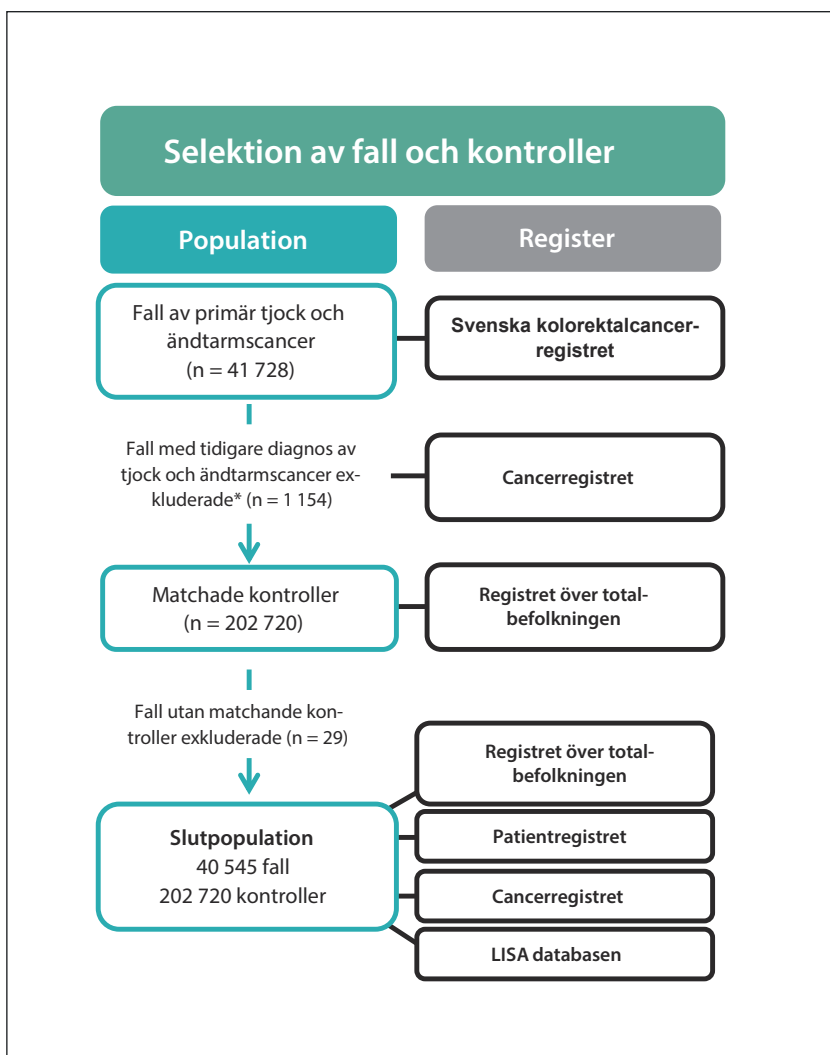
ÄNDRAD BAKTERIESAMMANSÄTTNING

Antibiotikaanvändning är en faktor som tydligt kan kopplas till förändrad bakteriesammansättning i tarmen¹. Ett flertal studier har tidigare undersökt den direkta kopplingen mellan tarmcancerrisk och antibiotikaanvändning, men de flesta har varit relativt små och haft svagheter, till exempel avsaknad av detaljerad information om cancers lokalisering eller stadium och stor generalisering av de olika antibiotikagrupperna²⁻⁴. Vi genomförde därför en svensk registerstudie för att undersöka möjliga associationer mellan antibiotikaanvändning och risken att senare bli diagnostiserad med tjock- eller ändtarmscancer. Information insamlades från framförallt svenska kolorektalcancerregistret, registret över totalbefolkningen och läkemedelsregistret⁵. Denna studie var möjlig att genomföra då läkemedelsregistret vid studiens start hade funnits i över tio år, vilket gav oss tillräckligt lång uppföljningstid för att kunna identifiera möjliga effekter av antibiotikaanvändning.

För att utvärdera antibiotikas effekt på risken att utveckla tjock- och ändtarmscancer använde vi oss av en matchad fall-kontroll-design. Via svenska kolorektalcancerregistret identifierades alla individer med primär tjock- och ändtarmscancer som insjuknat mellan 2010 och 2016. För varje fall valdes fem slumpmässiga kontroller ut från registret över totalbefolkningen. Kontrollerna matchades till fallen baserat på ålder, kön och län. Alla kontroller var fria från cancer vid sitt respektive falls diagnosdatum. För den färdiga studiepopulationen (bestående av 40 545 fall och 202 720 kontroller) samlades data in på läkemedelsanvändning, socioekonomiska faktorer, samt utnyttjande av specialistvård och sjukhusinläggningar (Figur 1).

KLASSIFICERING AV ANTIBIOTIKA

Antibiotikaanvändning klassificerades baserat på total användningstid under studieperioden, som varade från star-



Figur 1. Flödesschema över selektion av fall och kontroller samt registeruttag.

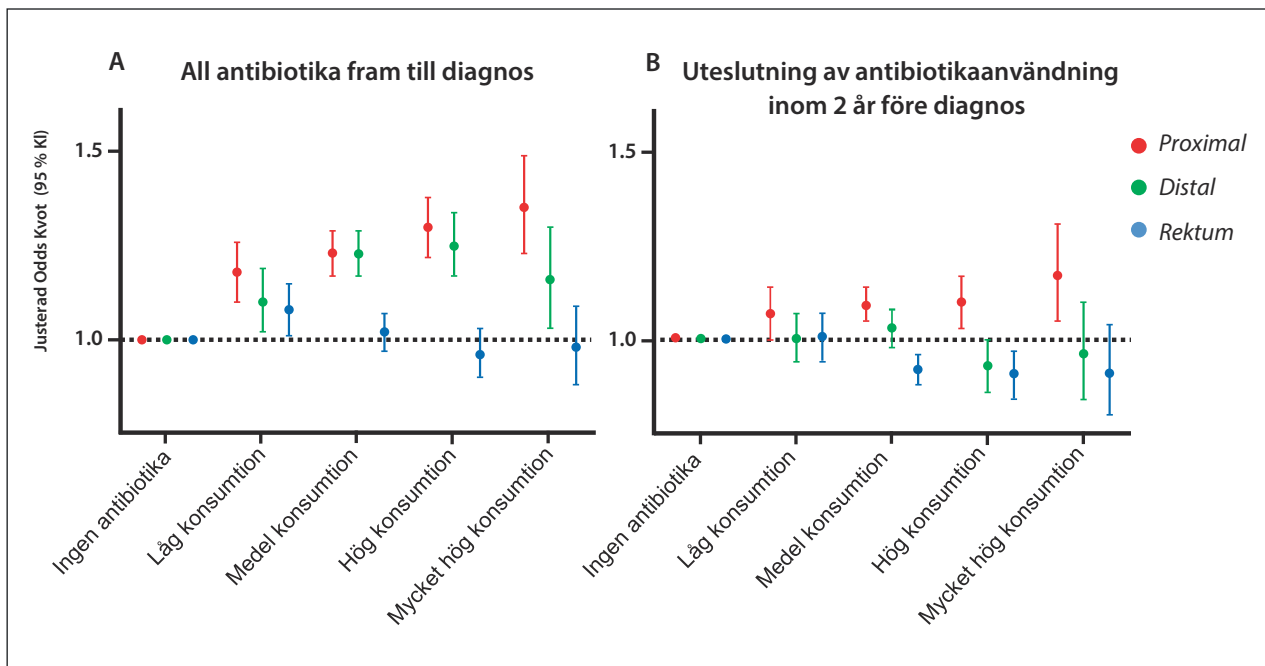
* SCRCR startade 1995 för rektalcancer och 2007 för tjocktarmscancer, fall som fått diagnos före detta kan därmed felaktigt ha klassats som primära även om det egentligen rört sig om ett återfall.

I våra första analyser såg vi en tydlig riskökning för tjock- och ändtarmscancer bland de patienter som använt antibiotika under studieperioden jämfört med de som inte använt antibiotika. Risken ökade också med ökande användning.

ten av läkemedelsregistret (juli 2005) till och med varje falls diagnosdatum. För kontrollerna användes tiden till deras respektive falls diagnosdatum. Vi delade upp deltagarna i fem grupper: Ingen antibiotika under perioden, låg konsumtion (1–10 dagar, motsvarande ungefär ett till två typiska recept),

medelhög konsumtion (11–60 dagar), hög konsumtion (61–180 dagar) samt mycket hög konsumtion (>180 dagar). Sedan använde vi oss av en statistisk analys som tar hänsyn till matchningen mellan fall och kontroller, konditional logistisk regression, för att beräkna oddskvoter och konfidensintervall

••• tjock- och ändtarmscancer



Figur 2. Risk för tjock- och ändtarmscancer uppdelat efter lokalisering i tarmen (proximal, distal eller rektum). A) All utskrivna antibiotika är inkluderad, B) Endast antibiotika utskrivna minst 2 år före diagnos är inkluderad.

Alla analyser är justerade för socioekonomiska faktorer, nyttjande av specialistsjukvård samt inläggningar på sjukhus. KI: Konfidensintervall

inom varje grupp. Alla analyser justerades för socioekonomiska faktorer och nyttjande av sjukvård före diagnos. Vi delade även upp cancer efter tumörens lokalisering i tarmen för att först skilja på högersidig (proximal) tjocktarmscancer, vänstersidig tjocktarmscancer och ändtarmscancer, samt senare även mer detaljerad lokalisering.

SÅG TYDLIG RISKÖKNING

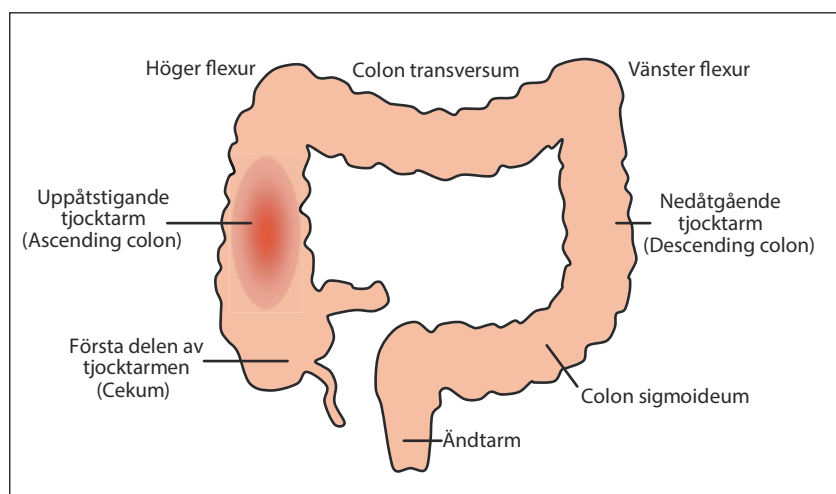
I våra första analyser såg vi en tydlig riskökning för tjock- och ändtarmscancer bland de patienter som använt antibiotika under studieperioden jämfört med de som inte använt antibiotika. Risken ökade också med ökande användning. Dock kan individer som insjuknat i tjock- och ändtarmscancer, på grund av sin ännu odiagnostiserade cancer, ha fått antibiotika utskrivet oftare under perioden närmast deras diagnos jämfört med personer som inte fick cancer. För att ta hänsyn till denna så kallade revers-kausaltitet genomförde vi ett känslighetstest där all antibiotikaanvändning inom två år före diagnos uteslöts. Då var kopplingen mellan antibiotika och cancer inte längre signifikant. Däremot kvarstod risken för högersidig (proximal) tjocktarmscancer. För rektalcancer sågs nu en

svagt minskad risk (Figur 2). Vid en ännu mer detaljerad indelning av tarmen fann vi att den ökade risken framförallt var koncentrerad till den uppåtstigande delen av tjocktarmen, colon ascendens (Figur 3).

SKILLNADER MELLAN MÄN OCH KVINNOR

Vi delade även upp analyserna både mellan olika former av antibiotika och mellan män och kvinnor för att kunna bedöma om risken skilde sig baserat på

detta. När det gällde olika typer av antibiotika fann vi att framförallt kinoloner, sulfonamider och trimetoprim tycktes öka risken, men skillnaderna mellan olika antibiotikasorter var generellt små. Vi såg även heller inga starka skillnader mellan antibiotika som främst påverkar aeroba bakterier jämfört med de som påverkar både aeroba och icke-aeroba bakterier. När det gäller skillnader mellan män och kvinnor såg vi dock tydliga skillnader i risk,



Figur 3. Detaljerad indelning av tjocktarmen. När tjocktarmen delades in ytterligare fann vi att antibiotika framförallt ökade risken för cancer i den uppåtstigande delen av tarmen (markerad på bilden).

••• tjock- och ändtarmscancer

framförallt för ändtarmscancer. Här var den skyddande effekten som vi tidigare observerat i den icke-stratifierade analysen begränsad till kvinnor. Riskökningen i högra sidan av ändtarmen återfanns hos båda könen, men var något mer uttalad hos män. Ingen skillnad i risk sågs för vänstersidig tjocktarmscancer.

En av studiens underliggande hypoteser är att antibiotika ökar risken för tjocktarmscancer genom att påverka bakteriesammansättningen i tarmen. Dock kan observationsstudier, som denna, inte ge några direkta svar på om det finns orsakssamband mellan antibiotikaanvändning, ändrad mikroflora, och ökad cancerrisk. Vi testade istället om vi indirekt kunde stärka denna hypotes genom att analysera data från individer som använt ett antibakteriellt medel för att förebygga urinvägsinfektioner (methenamine hippurate), som inte påverkar bakterierna i tarmen. Detta ämne visade sig inte ha någon effekt alls på risken för tjock- och ändtarmscancer.

VAD BETYDER RESULTATEN?

Den här studien är den största som hittills genomförts och inkluderar information om antibiotikaanvändning från fler än 40 000 fall av tjock- och ändtarmscancer och fler än 200 000 kontroll-individer. Den stora storleken på studien gjorde det möjligt för oss att dela upp individer efter bland annat var deras cancer var lokaliserad, vilken typ av antibiotika de tagit samt om de var män eller kvinnor.

Det tydligaste fyndet från studien är att antibiotika endast tycks öka risken för högersidig tjocktarmscancer. Något som visats i en tidigare studie⁴ och som vi därmed kan verifiera. Vi kunde även göra ytterligare detaljerade indelningar av tarmen och fann att risken var absolut mest ökad i den uppåtstigande (ascending) delen av tjocktarmen på höger sida (Figur 3). Denna del av tarmen har generellt högre bakteriell aktivitet samt högre nivåer av korta fettsyror, än vänstersidiga tjocktarmen och ändtarmen. Detta gör också att högersidiga tarmen skulle kunna vara mer känslig för förändringar i bakteriesammansättning än andra delar av tjocktarmen. Antibiotika skulle också kunna

främja tillväxten av potentiellt carcinogena bakterier som *Fusobakterier* och *Enterobakterier* vilka kan invadera tarmslemhinnan och leda till bildandet av biofilmer, något som återfinns i närmare 90 procent av högersidig tjocktarmscancer⁶.

Den minskade risk för ändtarmscancer som observerades hos kvinnor har tidigare föreslagits bero på att antibiotika förhindrar patogena effekter av sexuellt överförbara sjukdomar som till exempel *Chlamydia*, då sådana infektioner skulle kunna öka risken för ändtarmscancer^{4,7}. Dessa infektioner kan också lättare sprida sig från könsorganen till ändtarmen hos kvinnor jämfört med hos män.

HÖG KVALITET PÅ REGISTER

Utöver den stora studiestorleken som kan uppnås genom de svenska nationella registren är även deras höga kvalitet internationellt erkänd som en stor styrka för denna typ av forskning⁸. Dock finns även flera begränsningar med registerbaserade studier. Som exempel kan nämnas att vår studie inte hade tillgång till vanliga riskfaktorer för tjock- och ändtarmscancer som kroppsstorlek, kost och fysisk aktivitet hos individerna. Vi saknade dessutom information om antibiotika som givits inom sjukvården till exempel intravenöst, eller som profylax före en operation. Vi har försökt ta hänsyn till vissa av dessa faktorer genom att justera våra analyser för användande av vård, men även den justeringen har begränsningar.

Sammanfattningsvis styrker vår studie sambandet mellan intag av antibiotika och en ökad risk för högersidig tjocktarmscancer. Våra resultat ger ny viktig information gällande lokal-specifik cancerutveckling och bidrar med indirekt stöd för hypotesen att antibiotikas effekt på tarmcancer är en konsekvens av förändringar i bakteriesammansättningen.

REFERENSER

1. Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, Stavropoulou E, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Effects of Antibiotics upon the Gut Microbiome: A Review of the Literature. *Biomedicines*. 2020;8(11).
2. Dik VK, van Oijen MG, Smeets HM, Siersema PD. Frequent Use of Antibiotics Is Associated with Colorectal Cancer Risk: Results of a Nested Case-Control Study. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(1):255-64.
3. Cao Y, Wu K, Mehta R, Drew DA, Song M, Lochhead P, et al. Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma. *Gut*. 2017.
4. Zhang J, Haines C, Watson AJM, Hart AR, Platt MJ, Pardoll DM, et al. Oral antibiotic use and risk of colorectal cancer in the United Kingdom, 1989-2012: a matched case-control study. *Gut*. 2019;68(11):1971-8.
5. Lu SSM, Mohammed Z, Haggstrom C, Myte R, Lindquist E, Gylfe A, et al. Antibiotics Use and Subsequent Risk of Colorectal Cancer: A Swedish Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*. 2021.
6. Dejea CM, Wick EC, Hechenbleikner EM, White JR, Mark Welch JL, Rossetti BJ, et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(51):18321-6.
7. Chumduri C, Gurumurthy RK, Zadora PK, Mi Y, Meyer TF. Chlamydia infection promotes host DNA damage and proliferation but impairs the DNA damage response. *Cell Host Microbe*. 2013;13(6):746-58.
8. Laugesen K, Ludvigsson JF, Schmidt M, Gissler M, Valdimarsdottir UA, Lunde A, et al. Nordic Health Registry-Based Research: A Review of Health Care Systems and Key Registries. *Clin Epidemiol*. 2021;13:533-54.

BETHANY VAN GUELPEM, MD, PHD, BITR. UNIVERSITETSLEKTOR, ST ONKOLOGI, DOCENT EXPERIMENTELL PATOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, BETHANY.VANGUELPEM@UMU.SE



SOPHIA HARLID, PHD, FORSKARE, DOCENT MOLEKYLÄR EPIDEMIOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, SOPHIA.HARLID@UMU.SE

