

IBD ÖKAR STARKT – ÄNNU OKLART VARFÖR

Ungefär 0,5–1 procent av den svenska befolkningen har i dag inflammatorisk tarmsjukdom; en sjukdom som är kronisk och drabbar alla åldrar.



ANNIKA BRINKBERG LAPIDUS,
med dr, överläkare, Mag-
tarmcentrum, Ersta sjukhus,
Stockholm
annika.lapidus@
erstadiakoni.se

De första epidemiologiska studierna av inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) utfördes i Storbritannien på 1960-talet. Sedan dess har många studier publicerats. Från tidiga studier med ofta långa observationstider kan trender utläsas, medan studier publicerade under 2000-talet mer ger en bild av den aktuella förekomsten av IBD runt om i världen. Förekomsten av IBD skiljer sig markant mellan olika geografiska områden [1]. Utöver faktiska skillnader kan även studieupplägg, demografiska förhållanden, diagnostiska metoder och förekomst av infektiösa tarmsjukdomar påverka de olika resultaten.

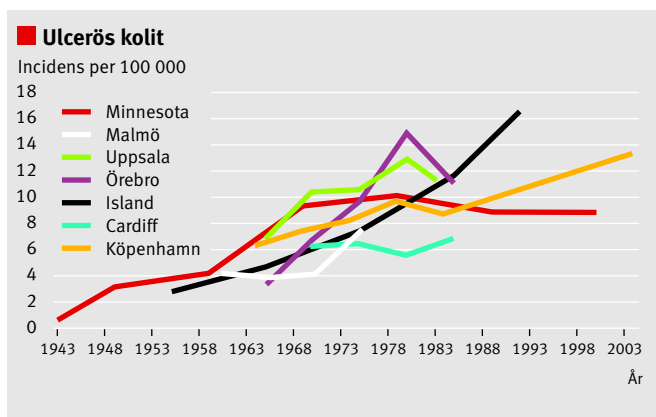
Inflammatorisk tarmsjukdom har tidigare främst omfattat ulcerös kolit och Crohns sjukdom. En ökande andel patienter med mikroskopisk kolit, dvs kollagen kolit och lymfocytär kolit, har emellertid diagnostiserats under de senaste decennierna. Därutöver tillkommer 10–15 procent av patienter med sk oklassificerbar kolit, där man inte säkert kan avgöra huruvida patienten har Crohns sjukdom eller ulcerös kolit.

Tidstrender i globalt perspektiv

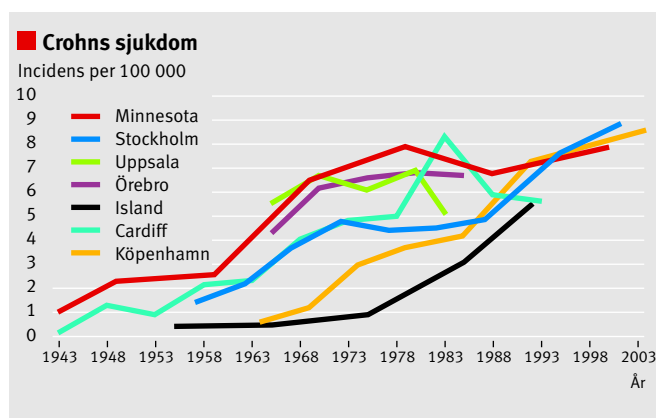
Utvecklingen för ulcerös kolit tycks föregå Crohns sjukdom med 10–15 år, och incidensen har hittills varit högre för ulcerös kolit än för Crohns sjukdom. Trenden för IBD i Skandinavien, norra Europa och Nordamerika kan i stora drag sammanfattas som en stadig incidensökning under 1960- och 1970-talen, med en efterföljande avplaning med inslag av en lätt minskning av ulcerös kolit och en ökning av Crohns sjukdom under 1980-talet (Figur 1 och 2).

Detta kan exemplifieras med norra Frankrike, där incidensen av ulcerös kolit minskade 17 procent samtidigt som incidensen av Crohns sjukdom ökade 23 procent mellan 1988 och 1999. I Island och Danmark har däremot en påtaglig ökning skett för såväl ulcerös kolit som Crohns sjukdom de senaste 10–15 åren; i Köpenhamn var den årliga incidensen 2003–2004 13,4 för ulcerös kolit och 8,6 för Crohns sjukdom.

Den högsta incidensen av Crohns sjukdom har tidigare noterats i Aberdeen (Skottland), Manitoba (Kanada) och Minnesota (USA), men 2004 var den årliga incidensen 16,5 per 100 000 invånare i Canterbury i Nya Zeeland. Detta är ett



Figur 1. Incidensutveckling av ulcerös kolit.



Figur 2. Incidensutveckling av Crohns sjukdom.

trendbrott mot tidigare sk nord-sydgradient med hög incidens av inflammatorisk tarmsjukdom i geografiskt nordligt belägna platser.

Redan 1993–1995 noterades en minskande nord-sydgradient i Europa. När incidensen av IBD jämfördes inom Europa befanns incidensen av ulcerös kolit vara 40 procent högre i Nordeuropa än i Sydeuropa (11,8 respektive 7,0) [2]. Den högsta incidensen av ulcerös kolit fanns i Island, där 24 nya fall per 100 000 invånare konstaterades per år. Den lägsta incidensen av ulcerös kolit uppvisade ett center beläget i södra Portugal med 1,7 nya årliga fall per 100 000 invånare. Beträffande Crohns sjukdom var incidensen 80 procent högre i Nordeuropa jämfört med Sydeuropa (7,0 respektive 3,9). Den lägsta incidensen av Crohns sjukdom fanns i Ionnanina i Grekland

SAMMANFATTAT

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) omfattar ulcerös kolit, Crohns sjukdom och mikroskopisk kolit.

Insjuknandet sker i alla åldrar, men oftast i yngre medelåldern vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom och i övre medelåldern vid mikroskopisk kolit.

Incidensen har ökat påtagligt

de senaste decennierna, och IBD har blivit mer vanlig i bl a Asien.

I Stockholm har incidensen av IBD hos barn och incidensen av Crohns sjukdom bland vuxna ökat reellt.

I Sverige har uppskattningsvis 0,5–1 procent av befolkningen IBD.

FAKTA. Incidens – prevalens

Incidens = $\frac{\text{Antal nya sjukdomsfall under viss tid (oftast 1 år)}}{\text{Medelfolkmängd} \times \text{observationsperiodens längd}}$ ¹

Prevalens = $\frac{\text{Antal sjuka individer vid en viss tidpunkt}}{\text{Antal individer i befolkningen vid den tidpunkten}}$

¹ I denna artikel är incidensen uttryckt som årligt antal fall per 100 000 individer.

(0,9), samtidigt som man märkligt nog fann en 4 gånger så hög incidens på Kreta.

Lågincidensländer rapporterar ökande incidens

Utöver fortlöpande rapporter från centra där man har en tradition för epidemiologiska studier har under senaste decenniet uppgifter kommit från länder där IBD tidigare varit ovanligt. Trots geografisk närhet varierar incidensen i Östeuropa. Från Rumänien rapporteras mycket låga incidenstal av både ulcerös kolit och Crohns sjukdom, medan Ungern och Kroatien har nästan motsvarande antal nya fall som i norra Europa [1].

Eftersom regelrätta epidemiologiska studier är svåra att utföra i Asien, får man förlita sig på rapporter om ett totalt ökande antal fall av IBD. De få incidensstudier som är gjorda kommer från Japan, Korea och Hongkong. För 15–20 år sedan var incidensen av ulcerös kolit låg, och få patienter hade Crohns sjukdom i dessa länder. På senare år har en påtaglig incidensökning skett. Incidensen av IBD har ökat 7–10 gånger i Japan och 10–25 gånger i Korea, men trots detta är incidensen fortfarande betydligt lägre än i västvärlden. I Hongkong ökade incidensen bland kineser 3 gånger mellan slutet på 1980-talet och början på 2000-talet. Från övriga Kina rapporteras i den kinesiska litteraturen emellertid enbart ett numeriskt antal ökande fall av IBD de senaste åren. En mindre incidensökning av IBD har även skett i Malaysia, Singapore och norra Indien, men antalet fall av IBD är fortfarande lågt i Thailand [3–5].

De få studier som är gjorda i Latinamerika visar fortfarande en låg incidens av IBD, med undantag från Puerto Rico där en dryg fördubbling av incidensen skedde i slutet på 1990-talet [1].

I Mellanöstern är förekomsten av IBD fortfarande låg, fränsett bland judar i Israel. Askenasiska judar, med ursprung från Europa, har där högre incidens av inflammatorisk tarmsjukdom än sefardiska judar, med ursprung från Spanien och Afrika. Fortfarande har askenasiska judar i Israel dock lägre incidens än askenasiska judar i USA och norra Europa.

Medianålder vid diagnos har ökat

Inflammatorisk tarmsjukdom debuterar oftast i yngre medelåldern, men insjuknandet kan ske i alla åldrar. Den högsta åldersspecifika incidensen finns bland 15–30-åringar. Ulcerös kolit debuterar ofta vid en något högre ålder än Crohns sjukdom. Medianåldern vid diagnos av såväl ulcerös kolit som Crohns sjukdom har påtagligt ökat över tid, vilket delvis kan förklaras med en ökad incidens bland äldre, men också av en generell högre ålder vid diagnos. Några studier har påvisat en sk second peak med hög åldersspecifik incidens bland 60–70-åringar, och flera studier har visat att det finns en hög incidens av ulcerös kolit hos framför allt äldre män.

Incidensskillnader mellan kvinnor och män har förändrats

Crohns sjukdom tycks vanligen drabba kvinnor i något högre

utsträckning än män, men det finns också studier som inte kunnat påvisa någon skillnad mellan könen. Vid ulcerös kolit hos vuxna har en förändring skett över tid. Vid genomgång av 56 tidigare epidemiologiska studier fann man att kvoten man/kvinnor bland de patienter som diagnostiserats mellan 1930 och 1990 ökade från ca 0,5 till ca 1,3. Bland barn var förekomsten av ulcerös kolit något högre bland pojkar än bland flickor utan någon förändring över tid. Ett flertal senare studier har också verifierat detta fenomen, och således förefaller ulcerös kolit numera vara mer förekommande hos män än hos kvinnor.

Det finns emellertid även vid denna sjukdom studier som inte kunnat påvisa någon skillnad mellan kön. I den tidigare nämnda europeiska studien var incidensen av ulcerös kolit bland 25–34-åringar likartad hos män och kvinnor. Med ökande ålder kvarstod en hög åldersspecifik incidens bland män, medan däremot incidensen bland kvinnor minskade med stigande ålder.

Vid Crohns sjukdom påvisades ca 25 procent högre incidens bland 15–34-åriga kvinnor än bland män i samma ålder, men inte i övriga åldersgrupper.

Utvecklingen i Sverige visar incidensökning bland barn

Sverige har bra förutsättningar för epidemiologiska studier, vilket har visat sig i ett utfall av flera incidensstudier av ulcerös kolit och framför allt Crohns sjukdom. Incidensen av ulcerös kolit ökade i samtliga studier under 1970-talet, men därefter minskade incidensen i Örebro och Uppsala under början av 1980-talet [6, 7], i motsats till Malmö där incidensökningen fortsatte. Trots olika incidensutveckling var studierna relativt väl överensstämmande med en årlig incidens av 11–13 nya fall per 100 000 invånare under 1980-talet. Incidensökningen kan till största del tillskrivas ett ökat antal patienter med ulcerös proktit.

Antalet nya fall av Crohns sjukdom i Sverige ökade under 1960-talet och början av 1970-talet, men under 1980-talet var incidensen tämligen stabil. Incidensen under 1980-talet var högre i Örebro och Uppsala med 6,6 respektive 6,1 nya fall per 100 000 invånare och år än i Stockholm och Norrland där incidensen var 4,6 respektive 4,9.

I Stockholm ökade emellertid incidensen av Crohns sjukdom påtagligt med 70 procent från slutet på 1980-talet till början på 2000-talet. Den årliga medelincidensen under 1996–2001 var 8,9 nya fall per 100 000 invånare. Denna ökning tillskrivs ett ökat antal patienter med Crohns sjukdom i kolon. I Stockholm ökade andelen patienter med enbart kolo- rektal Crohns sjukdom från 15 procent på 1960-talet till 52 procent på 1990-talet. Antalet patienter med ileocekal sjukdom var oförändrat [8]. Några siffror på ulcerös kolit under samma tidsperiod finns tyvärr inte att tillgå som jämförelse.

Även bland barn har man sett en påtaglig incidensökning. Den årliga incidensen av Crohns sjukdom bland barn under 17 år i norra Stockholm ökade från 2,4 till 5,4 nya fall per 100 000 invånare mellan 1990–1992 och 1996–1998 [9]. Samtidigt minskade incidensen för ulcerös kolit och oklassificerbar kolit från 3,9 till 3,0 nya fall per 100 000 invånare. En annan studie, täckande 57 procent av den pediatrika populationen i Sverige, av barn i åldern 15 år eller yngre som insjuknat i inflammatorisk tarmsjukdom mellan 1984 och 1995 påvisade

»Förändrade miljöfaktorer kan ha bidragit till det förändrade epidemiologiska mönstret över tid.«

»En möjlig orsak som föreslagits är den sk hygienhypotesen ...«

ingen incidensökning av Crohns sjukdom (1,2–1,3), men däremot av ulcerös kolit (1,4–3,2).

Mikroskopisk kolit – i takt med endoskopins intåg

Mikroskopisk kolit omfattar kollagen kolit och lymfocytär kolit. Diagnosen ställs utifrån mikroskopisk undersökning av biopsier, och följaktligen upptäcktes sjukdomarna i takt med att endoskopin introducerades. Kollagen kolit beskrevs 1976, medan lymfocytär kolit beskrevs först 1989.

Få epidemiologiska studier har gjorts, men i Örebro har man kartlagt utvecklingen av kollagen kolit mellan 1984 och 2004 och av lymfocytär kolit mellan 1993 och 2004 [10]. Under dessa tidsperioder ökade incidensen av kollagen kolit från 0,8 till 6,1 nya fall per 100 000 invånare. Motsvarande ökning för lymfocytär kolit var 3,1 till 5,7, och således fanns ingen större incidensskillnad mellan sjukdomarna i slutet på 1990-talet.

Incidensen av kollagen kolit i Minnesota i USA är motsvarande den i Örebro. Däremot insjuknade dubbelt så många personer i lymfocytär kolit som i kollagen kolit under tidsperioden 1997–2001. I Island är incidensen något lägre, men inte så låg som rapporterats från två centra i Spanien och Frankrike.

Kollagen kolit förekommer oftare hos kvinnor än hos män, men vid lymfocytär kolit syns ingen skillnad mellan kön. I motsats till ulcerös kolit och Crohns sjukdom sker insjuknandet oftast i medelåldern.

Två prevalensstudier har gjorts i Sverige

Endast två prevalensstudier av inflammatorisk tarmsjukdom har utförts i Sverige, närmare bestämt i Örebro [7] och Stockholm [8]. Prevalensen av ulcerös kolit och Crohns sjukdom var 234 respektive 146 per 100 000 invånare i Örebro den 31 december 1987. Prevalensen av Crohns sjukdom i Stockholm var 213 per 100 000 invånare den 1 januari 2002.

Prevalensen av mikroskopisk kolit i Minnesota var 103 per 100 000 invånare (39 för kollagen kolit och 64 för lymfocytär kolit) den 31 december 2001.

Flera möjliga faktorer bakom ökningen av IBD

Efter en avtagande incidensutveckling under 1980-talet har

incidensen av ulcerös kolit och Crohns sjukdom åter ökat under senare delen av 1990-talet. Ökningen sker både i områden med tidigare låg incidens och i västvärlden. Den relativt nya sjukdomsgruppen mikroskopisk kolit är också i ökande.

Medelåldern vid diagnos har ökat, delvis på grund av en ökad andel äldre patienter men också på grund av generell högre ålder vid diagnos. Den tidigare könsfördelningen vid inflammatorisk tarmsjukdom har successivt utjämnats, men det kvarstår en viss övervikt av yngre kvinnor med Crohns sjukdom, en viss övervikt av män med ulcerös och en övervikt av kvinnor med kollagen kolit. Sjukdomsutbredningen vid Crohns sjukdom har förändrats över tid, med en ökande andel patienter med enbart kolorektal sjukdom.

Varför inflammatorisk tarmsjukdom har ökat är oklart. Orsaken till IBD är fortfarande okänd. Troligtvis är den multifaktoriell med en kombination av immunologiska, mikrobiella och yttre faktorer, som bidrar till sjukdomsuppkomst hos en predisponerad individ.

Förändrade miljöfaktorer kan ha bidragit till det förändrade epidemiologiska mönstret över tid. En möjlig orsak som föreslagits är den sk hygienhypotesen [11]. Med förbättrade sanitära förhållanden och minskad exponering för bakterier i barndomen skulle risken för att senare insjukna i inflammatorisk tarmsjukdom öka. Detta skulle kunna förklara ökningen av IBD i tidigare lågincidensländer.

Rökning ökar risken för Crohns sjukdom och minskar risken för att insjukna i ulcerös kolit. Teoretiskt skulle därför såväl incidensutvecklingen bland män och kvinnor som den ökande andelen kolorektal Crohns sjukdom kunna tillskrivas förändrade tobaksvanor.

Andra möjliga etiologiska faktorer som tidigare har diskuterats är bl a Mycobacterium paratuberculosis, ökat intag av raffinerat socker, tidigare genomgången appendektomi och mikroembolier/vaskuliter.

Ökad medvetenhet om sjukdomarna, ökad tillgång till sjukvård och bättre diagnostiska metoder har troligtvis också bidragit till incidensökningen.

Oavsett orsaken till den ökande incidensen har vi ett ökat antal patienter att omhänderta. Uppskattningsvis har 0,5–1 procent av befolkningen i Sverige för närvarande en inflammatorisk tarmsjukdom. Sammantaget med att sjukdomarna är kroniska, ibland med ett allvarligt förlopp, och drabbar alla åldrar uppfyller inflammatorisk tarmsjukdom kriterierna för att vara en ny folksjukdom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol.* 2006;12(38):6102-8.
- Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996;39(5):690-7.
- Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(3):260-70.
- Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, Ooi CJ, Ogata H, Fiocchi C. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21(4):408-13.
- Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3167-82.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology.* 1991;100(2):350-8.
- Lindberg E, Jörnerot G. The incidence of Crohn's disease is not decreasing in Sweden. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26(5):495-500.
- Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990–2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol.* 2006;12(1):75-81.
- Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekbom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *Gut.* 2003;52(10):1432-4.
- Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(11):1525-34.
- Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2008;14(2):165-73.