

Rygning – en risikofaktor for udvikling af reumatoid arthritis

Reservelæge Anne Friesgaard Christensen,
overlæge Hanne Merete Lindegaard & professor Peter Junker

Odense Universitetshospital, Medicinsk Afdeling C,
Reumatologisk Sektion

Resume

Reumatoid arthritis (RA) er en kronisk inflammatorisk ledsygdom med ukendt ætiologi. Både genetiske faktorer og miljøforhold indgår i patogenesen. På basis af søgning i MEDLINE, EMBASE og Cochrane er der foretaget en litteraturgennemgang vedrørende samspillet mellem rygning og RA. Tobaksrygning indebærer en let til moderat øget risiko for udvikling af RA. Denne effekt er mest udtalt hos personer med andre disponerende faktorer, herunder IgM-reumafaktor, anti-cyklisk citrullinerede peptider og *shared epitopes*. Effekten af rygning på forløbet af RA er utilstrækkeligt belyst.

Reumatoid arthritis (RA) er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, som ved utilstrækkelig behandling medfører irreversible leddestruktioner, ekstraartikulære manifestationer og overdødelighed. Sygdommen debuterer oftest i 40-50-års-alderen. I de yngre aldersgrupper er der en kvinde:mand-ratio på ca. 3:1, men ved senere debut udjævnes denne kønsforskel [1, 2]. Sygdommen forekommer hos cirka 0,8% af den voksne befolkning med en årlig incidensrate mellem 0,2 og 0,5 promille [1, 2]. Ætiologien er ukendt, men der er holdepunkt for, at både genetiske forhold og miljøfaktorer er af betydning [1]. De bedst dokumenterede genetiske risikomarkører for udviklingen af RA er visse subtyper af human leukocyt-antigen (HLA)-klasse II-alleler (*HLA-DRB1*-subtyper). *HLA-DRB1* findes i flere forskellige varianter (*shared epitopes* (SE)), der adskiller sig fra hinanden ved forskellige sekvenspolymorfier i den tredje hypervariable region af *DRB1*-genet. Forskellige SE er associeret til henholdsvis udvikling og/eller sværhedsgrad af RA [1].

Kvindekøn, nulliparitet, amning efter især første graviditet, fedme og visse infektioner synes at øge risikoen for RA [1]. Der er endvidere en række indikatorer for et aggressivt forløb

af RA. Disse faktorer omfatter høj sygdomsaktivitet og forekomst af lederosioner på diagnosetidspunktet, IgM-reumafaktor (RF)-positivitet og antistoffer rettet mod cyklisk citrullinerede peptider (anti-CCP) i serum [3, 4].

Rygning er en vigtig, modificerbar livsstilsfaktor med velkendte helbredssekvenser i form af blandt andet kronisk obstruktiv lungesygdom og kardiovaskulær morbiditet [5]. Der er i de senere år foretaget en række studier af sammenhængen mellem rygning og udviklingen eller forløbet af RA, men resultaterne er i nogen grad modstridende (**Tabel 1**, **Tabel 2** og **Tabel 3**). I dette arbejde gennemgår vi den foreliggende dokumentation for den mulige effekt af tobaksrygning på udviklingen og forløbet af RA.

Metode

Systematiske søgninger i MEDLINE den 1/5 2007 med søgeordene *rheumatoid arthritis* [Medical Subject Headings (MeSH)] AND *smoking* [MeSH] i perioden 1970-2007 gav 194 resultater. Ved fritextsøgning med samme søgeord fandt vi yderligere 256 artikler. Ikkeengelsksprogede studier (35), oversigtsarbejder (78), kommentarer/korrespondancer/ledere (18) blev ekskluderet. Artikler, der indgår i denne oversigt, vedrører tobaksrygning som en mulig risikofaktor for udviklingen og forløbet af RA bedømt ved radiologisk progression og sygdomsaktivitet. Der var i alt 45 studier, som opfyldte inklusionskriterierne. Der blev ikke inkluderet yderligere artikler på grundlag af en systematisk gennemgang af de inkluderede artiklers referencelister. Ved supplerende [MeSH] og fritextsøgninger med søgeordene *smoking AND HLA-DRB1 antigens*, *smoking AND cyclic citrullinated peptide AND smoking AND rheumatoid factor* blev der ikke fundet yderligere væsentlige artikler.

Søgning i EMBASE og Cochranedatabasen bidrog ikke med øvrige relevante artikler.

Artikler af særlig betydning samt artikler, der er citeret flere gange i litteraturen, er medtaget i litteraturgennemgangen. De artikler, der ikke er medtaget, afviger ikke resultatmæssigt fra de artikler, der er medtaget. En komplet referenceliste kan rekvireres hos forfatterne.

Rygning og risiko for udvikling af reumatoid arthritis

I både case-kontrol-studier [6-11] og kohortestudier [12-15] er der påvist en signifikant sammenhæng mellem rygning og udvikling af RA (Tabel 1). I de anførte studier er der vist en let til moderat øget risiko (oddsratio (OR) 1,2-3,8) for, at rygning på undersøgelsestidspunktet disponerer til udvikling af RA. I kun en enkelt undersøgelse synes rygning at være forbundet med en lavere risiko for RA (relativ risiko (RR) 0,61 (95% konfi-

Faktaboks

Tobaksrygning er en risikofaktor for udvikling af reumatoid arthritis (RA)

Effekten af tobaksrygning på forløbet af RA er mindre klar

Artiklen udbygger grundlaget for rygestopkampagner

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Risiko for udvikling af reumatoid arthritis i relation til rygning, oddsratio (95% konfidensinterval).

Reference	Mænd	Kvinder	Samlet
Vessey et al, 1987 [15]	–	A+G: 2,37 ^b	–
Hazes et al, 1990 [16]	–	A: 0,53 (0,35-0,8) A+D: 0,61 (0,42-0,89)	–
Hernandez-Avila et al, 1990 [17]	–	A+D: 1,3 (0,9-2,1) ^a B+D: 1,5 (0,9-2,3) ^a	–
Symmons et al, 1997 [10]	–	–	A+D: 0,95 (0,56-1,6) C+D: 1,66 (0,95-3,1)
Karlson et al, 1999 [14]	–	A+D: 1,32 (1,19-1,46) ^{ac} B+D: 1,06 (0,99-1,13) ^a	–
Uhlig et al, 1999 [11]	A+D: 2,38 (1,45-3,92)	A+D: 1,14 (0,8-1,62)	A+D: 1,46 (1,1-1,94)
Criswell et al, 2002 [13]	–	A+D+F: 2,2 (1,4-3,3) ^a B+D+F: 1,3 (0,8-2,0) ^a	–
Stolt et al, 2003 [9]	A: 1,3 (0,7-2,4) B: 1,4 (0,8-2,5) C: 1,4 (0,8-2,3)	A: 1,4 (1,0-2,0) B: 1,2 (0,9-1,7) C: 1,3 (1,0-1,7)	–
Padyukov et al, 2004 [7]	A+D: 1,8 (0,9-3,3) ^a A+E: 2,7 (0,9-7,5) ^a	A+D: 1,6 (1,1-2,2) ^a A+E: 3,0 (1,9-4,9) ^a	A+D: 1,6 (1,2-2,2) ^a A+E: 2,9 (1,9-4,9) ^a
Olsson et al, 2004 [6]	A: 2,9 (1,4-6,4) B: 2,3 (1,2-4,4)	A: 1,8 (1,1-2,9) B: 1,3 (0,8-2,0)	–
Costenbader et al, 2006 [12]	–	A+D: 1,43 (1,16-1,75) ^a B+D: 1,47 (1,23-1,76) ^a C+D: 1,46 (1,24-1,71) ^a	–
Pedersen et al, 2006 [8]	A+D: 1,89 (1,09-3,3) B+D: 1,58 (0,84-2,97)	A+D: 1,84 (1,33-2,54) B+D: 1,69 (1,12-2,55)	A+D: 1,8 (1,37-2,36) B+D: 1,57 (1,13-2,2)

A = rygning på undersøgelsestidspunktet; B = tidligere rygere; C = ryger nogensinde; D = korregeret (for eksempel for alder og køn); E = ved tilstedeværelse af *shared epitopes*; F = postmenopausale; G = præmenopausale.

a) Relativ risiko.

b) Incidensratio for rygning af mere end 15 cigaretter daglig sammenlignet med ikkerygere.

c) Opgivet for nuværende rygning ≥ 25 cigaretter daglig.

densinterval (KI): 0,42-0,89)) [16]. Der er en association mellem rygning og forekomst af RA både hos mænd (OR 1,9-2,4) [6, 8, 11] og hos kvinder (OR 1,3-2,2) [6-9, 12-14], såvel præ- [15] som postmenopausalt [9, 13]. I enkelte undersøgelser er der imidlertid ikke påvist en association mellem rygning og RA hos kvinder, hverken bedømt ved rygning på undersøgelsestidspunktet eller ved tidligere rygning [11, 17]. Disse studier adskiller sig fra hinanden, idet det ene kun inkluderer kvinder i et kohortedesign [17], og den anden undersøgelse, som er et case-kontrol-studie, inkluderer både mandlige og kvindelige patienter med en sygdomsvarighed på 3,5 år.

Kun få studier har undersøgt den mulige betydning af varigheden af rygning [12, 14] og antallet af cigaretter, der er blevet røget [9, 12, 14, 15]. I andre undersøgelser er den kumulerede dosis opgjort i form af pakkeår (et pakkeår er 20 cigaretter daglig i et år). I tre studier fandt man en øget risiko ved rygning i mere end ti pakkeår [6, 8, 12], medens andre fandt, at risikoen var øget ved rygning i mere end 20 pakkeår [9].

Risikoen for udvikling af RA efter rygeophør er blevet undersøgt i to studier. I det ene fandt man, at risikoen for RA hos kvinder var forhøjet i op til 20 år efter rygeophør [12]. Ved en undersøgelse af begge køn blev der påvist en forhøjet risiko op til ti år efter rygestop [9].

Passiv rygning synes ikke at være en risikofaktor for ud-

viklingen af RA [6, 12]. Derimod er det i en enkelt undersøgelse vist, at rygning under graviditet øger pgebørns risiko for både udvikling af juvenil RA og inflammatoriske polyartritter inden for de første syv leveår [18].

Rygning og seropositiv reumatoid arthritis

Det er veldokumenteret, at RF-positivitet kan gå forud for udvikling af RA i op til flere år. Immunoglobulin M-reumafaktor (IgM-RF)-positivitet er desuden prognostisk vejledende for RA-forløbet [2]. Enkelte undersøgelser har påvist en øget forekomst af IgM-RF hos raske rygere [20].

Risikoen for udvikling af seropositiv RA hos mænd er øget (OR 1,8-5,8) [6, 7, 11, 20], men er noget lavere hos kvinder



Der er en association mellem rygning og reumatoid arthritis.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Rygning som risikofaktor for seropositiv reumatoid arthritis, oddsratio (95% konfidensinterval).

Reference	Mænd	Kvinder	I alt
<i>Heliövaara et al, 1993 [21]</i>	B+D: 2,8 (1,4-5,6) ^b	B+D: 0,8 (0,4-1,7) ^b	–
<i>Symmons et al, 1997 [10]</i>	–	–	C+D: 2,9 (0,92-9,21)
<i>Saag et al, 1997 [32]^a</i>	–	–	A+D: 2,6 (1,1-5,9)
<i>Uhlig et al, 1999 [11]</i>	A+D: 4,77 (2,09-10,9)	A+D: 0,67 (0,37-1,20)	A+D: 2,38 (1,45-3,9)
<i>Karlson et al, 1999 [14]</i>	–	A+D: 1,18 (1,09-1,33) ^b B+D: 1,10 (0,99-1,21) ^b	–
<i>Wolfe, 2000 [20]^a</i>	A: 4,04 (1,2-13,59)	A: 1,57 (0,99-2,49)	A: 2,12 (1,39-3,24)
<i>Mattey et al, 2002 [23]^a</i>	C+D: 2,4 (0,6-9,8)	C+D: 2,14 (0,9-5,0)	C+D: 2,39 (1,2-4,8)
<i>Stolt et al, 2003 [9]</i>	A: 1,8 (0,8-4,1) B: 1,9 (0,9-3,8) C: 1,9 (1,0-3,5)	A: 1,8 (1,3-2,6) B: 1,6 (1,1-2,3) C: 1,7 (1,2-2,3)	–
<i>Olsson et al, 2004 [6]</i>	A: 5,8 (1,9-17,1) B: 3,8 (1,4-10,2)	A: 1,8 (1,0-3,5) B: 1,4 (0,8-2,4)	– –
<i>Padyukov et al, 2004 [7]</i>	A+D: 3,5 (1,6-7,4) ^b A+E: 4,8 (2,9-7,8) ^b	A+D: 2,3 (1,6-3,4) ^b A+E: 2,8 (2,1-3,8) ^b	A+D: 2,4 (1,7-3,3) ^b A+E: 3,2 (2,5-4,2) ^b
<i>Costenbader et al, 2006 [12]</i>	–	A+D: 1,58 (1,21-2,06) ^b B+D: 1,60 (1,27-2,02) ^b C+D: 1,59 (1,29-1,97) ^b	–
<i>Linn-Rasker et al, 2006 [22]</i>	–	–	C: 1,47 (0,62-3,45)

A = rygning på undersøgelsestidspunktet; B = tidligere rygere; C = ryger nogensinde; D = korrigeret (for eksempel køn og alder); E = ved tilstedeværelse af *shared epitopes*.

a) Kun reumatoid arthritis-patienter, undersøgt for reumafaktor-status og rygning.

b) Relativ risiko.

(RR/OR 1,2-2,3) [6, 7, 9, 12, 14] (Tabel 2). Derimod er der ikke dokumentation for, at rygning øger risikoen for seronegativ RA [7, 9, 11].

Risikoen for udvikling af seropositiv RA hos mænd øges med tiden efter rygeophør (ukorrigeret RR 10,6 (95% KI: 1,3-89,3) efter 15 års rygeabstinens vs. ukorrigeret RR 1,3 (95% KI: 0,5-3,8) efter syv års rygeabstinens) [21]. I flere undersøgelser er udviklingen af seropositiv RA dosisafhængig [6, 9, 14].

I et svensk case-kontrol-studie blev det påvist, at rygning indebærer en markant øget risiko for RA hos patienter med to SE (RR 5,6 (95% KI: 2,9-11,1)). Effekten af rygning var særlig udtalt for udvikling af seropositiv RA (RR 15,7 (95% KI: 7,2-34,2)). Uden SE fandt man imidlertid, at rygning ikke i sig selv øgede risikoen for RA [7]. Samme mønster er påvist i andre studier [22, 23].

Rygning og udvikling af antistoffer rettet mod cyklisk citrullinerede peptider-positiv reumatoid arthritis

Anti-CCP er vist at være overordentlig specifikke diagnostiske markører for RA (ca. 98%) [24]. Citrullinerede proteiner opstår som følge af posttranslationel enzymatisk modifikation af aminosyren arginin til citrullin (de-iminering). Nøgleenzymet er peptidylarginindeiminase (PAD), der findes i flere væv, og som aktiveres ved differentieringsprocesser, ved inflammation, og når celler undergår apoptose. Substitution af arginin med citrullin medfører dannelse af et neoantigen. Da dannelse af auto-antistofferne og ikke selve citrullineringsprocessen er specifik for RA, må det antages, at autoantistofdannelsen skyldes en genetisk disposition [24].

Der foreligger flere undersøgelser af sammenhængen mellem rygning og udviklingen af anti-CCP-positiv RA [8, 23, 26-28] (Tabel 3). *Klareskog et al* påviste således en stærk association mellem kombinationen af SE og rygning for udvikling af anti-CCP-positiv RA (OR 21 (11-40,2)) ved tilstedeværelse af dobbelt SE-genotype og rygning sammenlignet med ikkerygere uden SE som referencegruppe. Forfatterne foreslog, at rygning aktiverer PAD i lungevæv, og at citrullinerede peptider efterfølgende udløser et immunrespons, der medfører dannelse af anti-CCP. Det blev endvidere foreslået, at en sekundær *trigger* hos sådanne anti-CCP-positive individer vil kunne medføre et inflammatorisk respons i leddene. Hos anti-CCP-positive individer med SE er der en signifikant øget risiko for kronisk arthritis, hvorimod synovitten ved SE-negative personer ofte er forbigående [25]. Denne hypotese er efterfølgende blevet underbygget, idet et hollandsk studie har påvist, at nogle SE kan binde citrullinerede peptider og dermed føre til udvikling af anti-CCP-positiv RA, hvorimod andre SE kræver, at rygning er en medvirkende faktor for at udvikle anti-CCP-positiv RA [26]. I en nylig dansk undersøgelse er associationen mellem rygning og SE yderligere blevet dokumenteret ved påvisning af en markant øget risiko for udvikling af anti-CCP-positiv RA hos SE-homozygote (OR ca. 50) sammenlignet med ikkerygende, SE-negative RA patienter [27].

Rygning i relation til sygdomsaktivitet og sværhedsgrad af reumatoid arthritis

Hos patienter med nydiagnosticeret ubehandlet RA er det

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Risiko for udvikling af cyklisk citrullinerede peptider (anti-CCP)-positiv reumatoid arthritis hos patienter med og uden *shared epitopes* (SE) ved rygning.

	En SE	Dobbelt SE	SE overordnet	Ingen SE
Pedersen et al, 2006 [8]	–	–		A+D: 1,73 (1,17-2,56) ^c B+D: 1,57 (0,99-2,48) ^c
Linn-Rasker et al, 2006 [22]	–	–	C: 5,27 (2,37-11-8)	C: 1,07 (0,43-2,65)
Klareskog et al, 2006 [25]	C+D: 6,5 (3,8-11,4) C+D: 6 (3,3-10,8) ^d C+D: 15,1 (2,3-100) ^e	C+D: 21 (11-40,2) C+D: 19 (9,3-38,5) ^d C+D: 59,2 (7,7-457,3) ^e	–	C+D: 1,5 (0,8-2,6)
Pedersen et al, 2007 [27]	C+D: 5,07 (2,48-10,4) ^a C+D: 9,66 (4,38-21,3) ^b	C+D: 57,4 (22,0-150) ^a C+D: 52,6 (18-154) ^b	–	C+D: 1,74 (0,76-3,98) ^a C+D: 1,22 (0,48-3,08) ^b

A = rygning på undersøgelsestidspunktet; B = tidligere rygere; C = ryger nogensinde; D = korregeret (for eksempel for alder og køn).

a) Oddsratio (OR) for rygning under 20 pakkeår, hvor patienterne defineres som human leukocyt-antigen (HLA)-DRB1*01 og/eller HLA-DRB1*04-heterozygoter.

b) OR for rygning over 20 pakkeår, hvor patienterne defineres som HLA-DRB1*01 og/eller HLA-DRB1*04-homozygoter.

c) Ikke korregeret eller undersøgt for SE.

d) Kvinder.

e) Mænd.

påvist, at rygere har en signifikant højere *disease activity score* (DAS)-28-score [28]. Imidlertid kunne der efter to års opfølgning ikke påvises forskel i sygdomsaktivitet mellem rygere og ikkerygere bedømt ved DAS-28. I et forløbsstudie, der strakte sig over 3,5 år, fandt man, at rygere havde færre hævede led end ikkerygere ved undersøgelsens afslutning [29]. I en nylig forløbsundersøgelse blev der påvist en positiv korrelation mellem rygning og antallet af hævede og ømme led [30]. I et tværsnitstudie fandt Wolfe ingen sammenhæng mellem rygning og sygdomsaktivitet bedømt ved sænkingsreaktion og antal hævede led [20].

Der er modstridende resultater vedrørende effekten af rygning og selvrapporteret funktionsevne (Health Assessment Questionnaire (HAQ)-score) [29, 31].

I en række undersøgelser har man undersøgt den mulige betydning af rygning for udvikling af erosioner. Disse studier har givet modstridende resultater, idet der i enkelte studier er blevet påvist en svag association mellem rygning og udvikling af erosioner [20, 28, 32], som i tre studier har vist sig at være dosisafhængig. I to undersøgelser blev der ikke påvist en sammenhæng mellem rygning og udviklingen af erosioner [29, 30]. I en prospektiv undersøgelse fandt man, at én pakke cigaretter daglig tilsyneladende havde en beskyttende virkning mod udvikling af erosioner, idet rygning af mere end én pakke cigaretter daglig medførte langsommere progression af den maksimale *damage score* bedømt ved Ratingen Score (1,2% (95% konfidensinterval: 0,2-2,2) vs. 2,9% (95% KI: 2,7-3,1), $p < 0,001$) [31].

Rygning og ekstraartikulære manifestationer

Samtlige studier har fundet, at forekomsten af noduli rheumatici er associeret til rygning [20, 28, 32, 33]. Denne sammenhæng gælder også i multivariable modeller, hvor der er korregeret for sygdomsaktivitet.

Risikoen for andre ekstraartikulære manifestationer, for

eksempel vasculitis og interstitiel lungesygdom, synes også at være øget hos rygere [33].

I en enkelt undersøgelse er der påvist et dårligere respons på tumornekrosefaktor (TNF)- α -hæmmeren etanercept hos RA-patienter, der ryger [34].

Diskussion

Hovedparten af case-kontrol- og kohortestudier viser, at cigaretrygning er en risikofaktor for udvikling af RA, især ved samtidig tilstedeværelse af IgM-RF, anti-CCP eller SE. Derimod er effekten af rygning på sygdomsaktivitet, forløb og udvikling af erosioner mindre klar. En væsentlig medvirkende faktor kan være, at de gennemgåede arbejder baserer sig på forskellige design, studiepopulationer (tidlig RA, etableret sygdom), forskellige inklusionskriterier (mænd og/eller kvinder) samt kilder vedrørende rygerinformation.

De foreliggende undersøgelser omfatter dels patienter rekrutteret fra primærsektoren, dels patienter fra hospitalsambulatorier og dels indlagte patienter. Anvendelse af sådanne selekterede patientpopulationer indebærer en risiko for, at de opnåede resultater ikke er generaliserbare. Mange studier vedrørende sygdomsaktivitet og sværhedsgrad er tværsnitstudier på patienter med længerevarende sygdom [20, 32], hvilket gør det vanskeligt at vurdere årsagssammenhænge. Dertil kommer, at patienternes rygevaner kan ændres over tid, hvilket vil være vanskeligt at dokumentere i sådanne studier. Dette forhold er særlig betydningsfuldt ved undersøgelser af patienter med langvarig RA.

Ligeledes er de anvendte statistiske analyser forskellige. I de fleste studier er der anvendt regressionsanalyse, men antallet og typen af de anvendte variabler til korrektion for konfunderere varierer fra studie til studie. Korrektion for potentielle konfunderere vil ofte ændre styrken af en given association, eksempelvis vil IgM-RF-status kunne ændres over tid. Desuden kan IgM-RF-status variere mellem studier, fordi

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

der anvendes forskellige metoder til IgM-RF-bestemmelse. Endelig er der risiko for, at IgM-RF-positiv RA overestimeres i forhold til rygning, idet IgM-RF indgår i gældende klassifikationskriterier for RA. Sidstnævnte gælder også for erosioner.

I vurderingen af den mulige sammenhæng mellem rygning og RA må der tages en række forbehold. Således har man i enkelte studier vist, at rygning har en beskyttende effekt på forløbet af RA [16, 29, 31]. Rygning synes desuden at kunne have en beskyttende effekt ved andre kronisk inflammatoriske sygdomme, for eksempel colitis ulcerosa [35]. I denne sammenhæng menes nikotin at være af betydning, blandt andet ved at hæmme de proinflammatoriske cytokiner i tarmslimhinden.

Foruden nikotin indeholder cigaretrøg en række andre organiske og uorganiske forbindelser, som for eksempel tjære, polyaromatiske kulbrinter, glykoproteiner med immunmodulerende effekt samt metaller (for eksempel cadmium, krom og bly). Det må antages, at effekten på immunsystemet afhænger af cigaretrøgens sammensætning, som varierer mellem de forskellige cigaretmærker. Det er vist, at CD4⁺ T-celledifferentieringen hos rygere er forskudt i retning mod et Th2-respons med produktion af blandt andet interleukin (IL)-4 [36]. Dette betyder, at T-cellerne simulerer et immunrespons, der primært involverer B-celler, hvilket muligvis er forklaringen på den øgede forekomst af autoantistoffer hos rygere [19]. Imidlertid er RA en inflammatorisk sygdom, som primært drives af Th1-differentierede CD4⁺ T-celler, der producerer proinflammatoriske cytokiner, TNF- α , interleukin (IL)-1 og IL-6. Dette forhold taler umiddelbart imod en sammenhæng mellem rygning og RA, men i en nylig undersøgelse er det påvist, at T-lymfocytter hos RA-rygere frigør mere TNF- α end T-lymfocytter hos ikkerygere [37]. Desuden fandt man, at TNF- α /TNF-receptor-ratio var forhøjet hos rygere, hvilket er et udtryk for en proinflammatorisk aktivitet.

RA forekommer hyppigere hos kvinder end hos mænd. Det er derfor overraskende, at de fleste undersøgelser har påvist, at risikoen for RA især er øget hos mandlige rygere. Der er modstridende resultater vedrørende den mulige betydning af kønshormoner i RA-patogenesen. Det er foreslået, at RA-patienter har en relativ androgenmangel, men at østrogenniveauet er normalt [38]. Rygning menes at have en antiøstrogen effekt gennem dannelse af inaktive østrogenmetabolitter, og i dyreeksperimentelle studier er det vist, at østrogen hæmmer udviklingen af arthritis [39, 40], hvorfor det umiddelbart kunne forventes, at kvindelige rygere var i særlig risiko for at udvikle RA. At dette ikke er tilfældet, indikerer, at rygereffekten ikke medieres via forskelle i kønshormonstatus.

Sammenfattende tyder hovedparten af den foreliggende litteratur på, at tobaksrygning indebærer en let til moderat øget risiko for udvikling af RA, og at effekten er mest udtalt hos personer med andre disponerende faktorer, herunder

IgM-RF, anti-CCP og SE. Effekten af rygning på forløbet af RA er utilstrækkeligt belyst.

Korrespondance: Anne Friesgaard Christensen, Medicinsk Afdeling C, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: a.friesgaard@gmail.com

Antaget: 17. april 2008

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:707-22.
2. Calvo F, Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. I: Firestein GS, red. *Rheumatoid arthritis. Frontiers in pathogenesis and treatment*. New York: Oxford University Press, 2000:15-26.
3. Dixey J, Solymosy C, Young A et al. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl* 2004;69:48-54.
4. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K et al. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2003;63:1090-5.
5. Prescott EVB, Clemmensen IH, Juel K, Tobak. *Ugeskr Læger* 2004;166:1570-3.
6. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Aetiological factors of importance for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004;33:300-6.
7. Padyukov L, Silva C, Stolt P et al. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3085-92.
8. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R133.
9. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:835-41.
10. Symmons DPM, Bankhead CR, Harrison BJ et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1955-61.
11. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:47-54.
12. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA et al. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006;119:503-511.
13. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: Results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med* 2002;112:465-71.
14. Karlson E.W, Lee IM, Cook NR et al. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999;42:910-7.
15. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception* 1987;35:457-64.
16. Hazes JMW, Dijkmans BAC, Vandenbroucke JP et al. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis* 1990;49:980-2.
17. Hernandez-Avila M, Liang MH, Willet WC et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1990;1:285-91.
18. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol* 2005;34:664-71.
19. Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Does smoking stimulate rheumatoid factor production in non-rheumatic individuals? *APMIS* 1998;106:970-4.
20. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:630-7.
21. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, et al. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830-5.
22. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil, van Gaalen FA et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006;65:366-71.
23. Matvey DL, Dawes PT, Clarke S et al. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:403-7.
24. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:107-11.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

25. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
26. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, le Cessie S et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2007;56:425-32.
27. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1446-53.
28. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:861-6.
29. Harrison BJ, Silman AJ, Wiles NJ et al. The association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:323-30.
30. Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:734-40.
31. Finckh A, Dehler S, Costenbader KH et al. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1066-71.
32. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997;56:463-9.
33. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-7.
34. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ et al. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;45:1558-65.
35. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking; a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848-59.
36. Sopori M, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998;83:148-56.
37. Glossop JR, Dawes PT, Matthey DL. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor α and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:1223-9.
38. Masi AT. Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in a complex pathophysiology? *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:227-40.
39. Holmdahl R, Carlsten H, Jansson L et al. Oestrogen is a potent immunomodulator of murine experimental rheumatoid disease. *Br J Rheumatol* 1989;28:54-8.
40. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005;152:491-9.

Nasal steroidbehandling ved akut sinuitis

En gennemgang af et Cochrane-review

Professor Jørgen Lous

Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning,
Almen Medicin

Akut sinuitis er et hyppigt klinisk problem, der ofte resulterer i ordination af antibiotika, men effekten af antibiotika er marginal. Akut sinuitis defineres som pludseligt opståede inflammationssymptomer i næsens bihuler, dvs. tæthed i næsen, purulent sekretion, trykken eller ømhed svarende til bihulerne, og nedsat lugtsans. Forhøjet C-reaktivt protein eller sænkingsreaktion støtter diagnosen, der kan bekræftes med endoskopisk fund af pus under meatus, kæbe-hulepunktur eller ved computertomografi.

Effekten af antiinflammatorisk behandling med nasale steroider har været undersøgt i et nylig publiceret systematisk Cochrane-review [1].

Metode

Zalmanoici og Yaphe fra Israel gennemførte en systematisk literatursøgning efter alle publicerede randomiserede undersøgelser, hvor intranasalt steroid blev sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Diagnosen var bekræftet med radiologi eller endoskopi af høj kvalitet.

De fandt 372 potentielle artikler ud fra titler, abstrakter og litteraturlister. I alt 361 studier blev ekskluderet af en eller flere af følgende årsager: ikke valid randomisering, observationelt studie, brugte ikke relevante effektmål, havde ikke en arm med intranasalt steroid, dobbeltpubliceret, var en blanding af akutte og kroniske tilfælde, var et *review* uden originale data. Der var således kun 11 artikler, der kunne indgå i analyserne. Efter nærmere granskning udgik yderligere syv studier, også af ovennævnte grunde. Således var der kun fire undersøgelser med i alt 1.943 børn og voksne, der opfyldte alle betingelser for at blive inkluderet.

Behandlingen med intranasalt steroid varede i de fire undersøgelser i 15-21 dage, og dosis varierede fra 50 mikrogram budesomid to gange daglig i hvert næsebor = 200 mikrogram op til 800 mikrogram pr. døgn. Effekten blev målt på lindring eller helbredelse.

Deltagerne i to studier var fortrinsvis voksne, i et studie kun voksne og i et studie kun børn. Diagnosen akut sinuitis var i de fire undersøgelser stillet på baggrund af anamnese og klinisk undersøgelse, samt røntgen af bihulerne (slimhindefortykkelse, væskespejl eller skygge) eller nasal endoskopi.