

Eira



Epidemiologisk undersökning av
riskfaktorer för reumatoid artrit

Tack!

Vi vill med denna broschyr tacka Dig för Din medverkan i vår studie över orsaker till ledgångsreumatism! Du är en av de drygt 9 000 personer i Sverige som under de senaste åren svarat på frågor om möjliga orsaker till ledgångsreumatism som finns i vår miljö och i våra levnadsvanor. Många av Er har också lämnat blodprover så att vi kan undersöka hur ärftliga faktorer samverkar med miljön vid utvecklingen av, eller skyddet mot, denna sjukdom.

Tack vare Din och många andras medverkan har EIRA blivit den största studien i sitt slag internationellt. Vi får många förfrågningar om samarbete från framstående forskarkollegor runt om i världen,

detta beror till stor del på att studien omfattar detaljerad information om både ärftlighet och påverkbara livsstilsfaktorer.

I denna broschyr berättar vi om några av de viktigaste fynden från den studie Du bidragit till!

EIRA en studie om orsakerna till ledgångsreumatism

Forskningsprojektet EIRA syftar till att förstå betydelsen av livsstils- och miljöfaktorer vid uppkomsten av folksjukdomen reumatoid artrit (RA), också kallad ledgångsreumatism. Genom att jämföra livsstils- och miljöfaktorer hos personer som har RA med personer som inte har RA kan vi lära oss vilka faktorer som ökar respektive minskar risken att insjukna.

I framtiden kan den kunskap som framkommit från EIRA-studien hjälpa till att förebygga RA i befolkningen, kanske i synnerhet hos familjer där sjukdomsrisken är hög. Förhoppningen är att kunskaperna också ska leda till förbättrad behandling mot sjukdomen.

Förkortningen EIRA står för Epidemiologisk undersökning av riskfaktorer för Reumatoid Artrit (eller på engelska Epidemiologic Investigation of risk factors for Rheumatoid Arthritis).

De viktigaste fynden hittills:

- Rökning är den enskilt viktigaste riskfaktorn för RA. Rökning under lång tid ger störst risk. Om man slutar röka inom 10 år efter rökdebut tycks risken fortfarande vara liten, men även för de som slutar röka efter lång tid minskar risken att insjukna i RA.

- Rökare svarar också sämre på läkemedel än de som aldrig rökt eller som slutat röka.

- Vaccinationer tycks inte ge någon ökad risk för RA, och vi har inte heller kunnat visa att enskilda infektioner ökar risken för RA.

- Ett regelbundet intag av fet fisk, minst en portion per vecka, kan minska risken att utveckla RA.

- Alkohol i måttliga mängder kan minska risken för att drabbas av RA.

- Exponering för kiseldamm i arbetsmiljön medför en ökad risk för RA.

Vad är Reumatoid Artrit?

Reumatoid artrit (RA) är en inflammatorisk ledsjukdom som kännetecknas av kronisk inflammation i kroppens leder. Inflammationen ger smärta, stelhet och svullnad i framförallt händer, fötter och knän. Sjukdomen påverkar rörelse- och funktionsförmågan hos de drabbade.

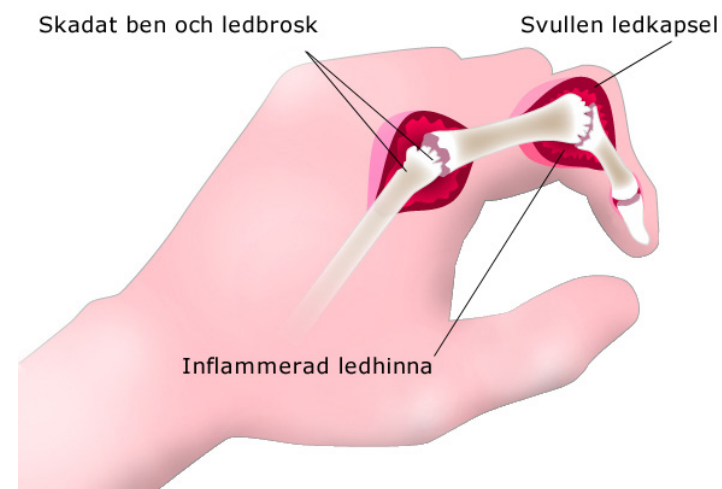
RA är en autoimmun sjukdom vilket betyder att immunförsvaret reagerar felaktigt mot den egna kroppen och signalsubstanser som normalt aktiverar kroppens försvar orsakar istället inflammation som skadar lederna. Obehandlad RA kan medföra stora inskränkningar i dagliga aktiviteter. Modern behandling kan inte bota sjukdomen men

erbjuder en betydande dämpning av inflammationen samt förbättrad funktion. För vissa individer leder medicinering till symtomfrihet.

I Sverige har knappt 1 % av befolkningen RA. Sjukdomen kan drabba både män och kvinnor i alla åldrar, men det är vanligare att symptomdebuten kommer senare i livet. Sjukdomen är 2-3 gånger vanligare hos kvinnor.

RA är ärftlig, men ärftligheten kan inte ensam leda till att sjukdomen blossar upp. Det behövs även andra, en del okända, faktorer för att insjukna. Vilka andra faktorer som orsakar den felaktiga reaktionen är ännu inte

fastställt men pågående forskningsprojekt, såsom EIRA, leder till ökad kunskap. I denna broschyr kan du läsa om de forskningsresultat som framkommit hittills från EIRA-studien.



Rökare svarar sämre på läkemedel



Saedis Saevarsdottir är läkare och forskare i reumatologi. I sin forskning försöker hon identifiera faktorer som kan påverka uppkomsten, respektive förloppet av RA. Hon försöker även identifiera faktorer som kan påverka effekten av olika behandlingar av RA i syfte att bättre kunna skraddarsy behandlingen för varje patient.

Sjukdomsförloppet hos RA patienter är högst varierande.

Hos en del blir

sjukdomen inaktiv under behandling och patienterna symptomfria. Enstaka patienter kan till och med avsluta all behandlingen mot sin ledsjukdom. Flertalet patienter fortsätter dock, trots behandling, att ha en aktiv sjukdom som riskerar att leda till leddestruktion. Det saknas tillräcklig kunskap om hur

prognosen ser ut hos den enskilde patienten.

De senaste 10 åren har vi glädjande nog sett en explosion i utvecklingen av läkemedel som är mycket effektiva. Men de är bara effektiva för vissa patienter och har sämre effekt för andra. Därför har det blivit ännu viktigare att identifiera vilken behandling som passar för den specifika patienten.

Inom EIRA-studien har vi en världsunik möjlighet att studera detta. Inom rutinsjukvården registreras behandling och sjukdomsförlopp. Vi har fått Etikprövningsnämndens tillstånd att för EIRAs patienter koppla ihop denna information med övrig information som samlats in via EIRA-projektet. Till exempel information kring patientens miljö och levnadsvanor som samlats in genom EIRAs enkät samt genetisk information som samlats in via blodprov tagna specifikt för EIRAs forskning. Detta gör det möjligt att svara på frågor om hur levnadsvanor påverkar behandlingseffekten vid tidig RA.

Den faktor som hittills har visat sig vara starkast kopplat till sämre behandlingseffekt är rökning. Rökare svara sämre på alla behandlingar som används idag. Däremot skilde sig behandlingseffekten inte mellan tidigare rökare och de som aldrig rökt, vilket tyder på att det lönar sig att sluta röka. Som en följd av detta har ett rökavvänjningsprogram nyligen startats på kliniken för att hjälpa RA-patienter som vill sluta röka.



Sara Wedrén är forskare vid Institutet för Miljömedicin (IMM) och ST-läkare i reumatologi på Karolinska Sjukhuset. I EIRA-projektet ansvarar hon för uppföljningsenkäten (se sida 11) och i sin forskning är hon särskilt intresserad av faktorer som påverkar sjukdomsprognosen.

Ärftlighet, rökning och risken att få RA.

Henrik Källberg är forskare i EIRA-projektet och arbetar mycket med handledning av nya doktorander. I sin egen forskning har han idag ett stort fokus på genetik och omgivningsfaktorer.



Det finns en förstärkande effekt mellan varianter i en av immunförsvarets gener och rökning. Genvarianterna och rökning ger var för sig en riskökning men i kombination ger de en över 40 gånger ökad risk jämfört med om man varken har genvarianten eller röker.

En konsekvens av det är att en person som har RA i familjen särskilt bör överväga att inte röka. Vilka gener som är involverade antyder vilka biologiska mekanismer som ger upphov till RA

vilket i sin tur kan ge uppslag till nya läkemedel.

Även för dem som inte har någon riskvariant av generna, men är storrökare, ökar risken att få RA.

Om man har någon av de genuppställningar som ger förhöjd risk att få RA så ökar risken dramatiskt om man röker, och ännu mer om man röker mycket eller under lång tid.

Vaccinationer bland vuxna ökar inte risken för RA



Många vaccinationer innehåller förstärkande ämnen (adjuvantser) som har visat sig öka risken för artrit hos råttor. Det har därför länge funnits misstankar

om att vaccinationer kan orsaka insjuknande i RA. I fallstudier, utan kontrollpersoner, har man sett att personer har insjuknat i RA, och andra kroniska artrit, efter vaccinering. Dock har det tidigare inte gjorts någon tillräckligt stor epidemiologisk studie för att kunna fastställa detta samband. Med hjälp av data från EIRA analyserades sambandet mellan vanliga vaccinationer bland vuxna och risken att drabbas av RA. De som hade vaccinerats de senaste fem åren före inklusion i studien jämfördes med de som inte hade vaccinerats.

Camilla Bengtsson arbetar som forskare inom EIRA-projektet. Hon forskar idag kring hur hormonella och reproduktiva faktorer påverkar risken för att få RA. Camilla handleder även ett flertal doktorander inom EIRA-projektet.

Specifika vaccinationer som studerades var influensa, stelkramp, difteri, TBE, hepatit (A, B), polio och pneumokocker.

Vaccinationer ökade varken risken för RA totalt eller för två huvudgrupper av RA (ACPA-positiv respektive ACPA-negativ RA). Någon specifik vaccination visade inte heller någon association med risken att utveckla RA. Vidare ökade vaccinationer varken risken för RA bland rökare eller bärare av den viktigaste riskgenen, s k HLA-DRB1 SE alleler, vilket är två grupper med etablerade riskfaktorer för RA.

Våra resultat indikerar att immunologisk provokation av vuxna med vanliga vaccinationer i dess nuvarande form inte ökar risken för att utveckla reumatoid artrit; åtminstone inte vaccinationer tagna fem år före symptomdebut. Dessa fynd bör spridas i hälso- och sjukvården i syfte att uppmuntra vaccinering enligt nationella vaccinationsscheman.

Fet fisk kan minska risken för att utveckla RA

Konsumtion av fet fisk (t ex. makrill, lax och strömming) minskar risken att insjukna i ledgångsreumatism. Våra resultat visar att personer som äter fet fisk minst en gång per vecka har en 20 procent minskad risk för att insjukna i ledgångsreumatism jämfört med dem som aldrig eller väldigt sällan äter fet fisk. Det kan vara den feta fiskens innehåll av omega-3, som har visat sig minska risken för bland annat hjärt- och kärlsjukdomar, som även ligger bakom den skyddande effekt som vi ser.



Annmarie Wesley är doktorand inom EIRA-projektet. Hon är folkhälsovetare med ett gediget intresse för sambandet mellan kost och hälsa. Annmarie forskar just nu på sambandet mellan vikt (BMI) och risken att utveckla RA.

Alkohol kan minska risken för att utveckla RA

År 2009 publicerades en vetenskaplig artikel som fick stor uppmärksamhet över hela världen. I artikeln presenterades resultat som tyder på att ett alkoholintag om fem eller fler glas per vecka minskar risken att drabbas av RA med 50 procent. Vi fann inte att någon speciell sorts alkoholhaltig dryck skyddade mer än någon annan, även om vin var den vanligaste alkoholhaltiga drycken bland studiedeltagarna. En sak som gör våra fynd ännu mer intressanta

är att man genom experiment sett att alkohol dämpar immunsystemets aktivitet och eftersom RA till stor del beror på att immunsystemet angriper den egna kroppen så kan det finnas en förklaring till våra fynd.

Vi vill dock **inte** ge några råd om hur mycket alkohol som är bra att dricka. Alkohol ökar risken för många andra sjukdomar om man dricker stora mängder alkoholhaltiga drycker.

Hjärt- Kärlsjukdomar och RA

Det har sedan länge uppmärksammats att RA-patienter löper en högre risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar än individer som inte har RA. För att i framtiden kunna förebygga förekomsten av hjärt-kärlsjukdomar hos RA-patienter så är det viktigt att fastställa när insjuknandet inträffar för att sedan kunna utveckla möjliga åtgärder som kan genomföras inom vården. För att göra det har förekomsten av hjärtinfarkter före första symptom av ledgångsreumatism bland de individer som har ledgångsreumatism och som inkluderats i EIRA jämförts med de kontroller, som inte har ledgångsreumatism, som också har svarat på frågeformuläret. I den studien såg vi att de som hade ledgångsreumatism inte oftare än kontrollerna hade haft en hjärtinfarkt innan de fick sin ledsjukdom. Nästa steg var att studera när, efter att diagnosen ledgångsreumatism ställts, risken för hjärtinfarkt var ökad. Den studien visade att risken att drabbas var högre bland individerna med

ledgångsreumatism jämfört med kontrollerna, och det redan ett år efter diagnosen ställts. Baserat på den nu stora mängd studier som publicerats angående hjärtinfarkt bland ledgångsreumatiker, där våra studier nu ingår, har man utvecklat kliniska riktlinjer för hur risken för hjärtinfarkt bör hanteras och utvärderas på reumatologmottagningar runt om i landet.



Marie Holmqvist är läkare och forskare vid Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet. Hon är särskilt intresserad av de hjärt-kärlsjukdomar som drabbar patienter med ledgångsreumatism och försöker ta reda på varför RA-patienter får hjärt-kärlsjukdomar i högre grad än andra personer.

Arbetet på labbet

Alla blodprover som tas för EIRA-studien skickas till ett laboratorium vid Centrum för Molekylär Medicin (CMM) vid Karolinska Institutet. Här registreras och dokumenteras alla inkomna blodprov noggrant och förvaras sedan i stora frysar tills det är dags att använda dem i genetiska analyser.



Leonid Padyukov är forskare och genetiker. Han ansvarar för all genetisk forskning inom EIRA. Han handleder ett flertal doktorander i genetisk forskning.



Lena Israelsson är biomedicinskanalytiker och arbetar med att göra analyser på de inkomna blodproven i EIRA.



Eva Jemseby är biomedicinskanalytiker och är en av dem som ansvarar för mottagningen och registreringen av de inkomna blodproverna. Eva har mycket kontakt med EIRA-sekretariatet.



EIRA-sekretariatet



Marie-Louise Serra har arbetat som forskningsassistent i EIRA-projektet sedan starten 1996. Hennes uppgift är att se till att datainsamlingen fortgår - att skicka ut nya enkäter, ta fram kontroller och hålla kontakten med rekryterande mottagningar.

Lena Nise utgör tillsammans med Marie-Louise Serra EIRA-administrationens kärna. Hon assisterar även vid statistiska analyser av det insamlade materialet.



Tack vare insatserna från EIRA-sekretariatet rankas idag de forskningsresultat som framkommit från EIRAs data mycket högt, internationellt sett. Lena och Marie-Louise arbetar dagligen med att kvalitetssäkra alla enkät svar som kommer in från både fall och kontroller i EIRA-studien. Detta gör de genom att noggrant granska varje enkät samt att telefonkomplettera de inkomna enkäterna som inte är fullständigt besvarade eller som innehåller otydlig information.

Forskningspartner



En forskningspartner är en person som har erfarenhet av att leva med en kronisk sjukdom. Eva Larsson är medlem i Reumatikerförbundet och arbetar tillsammans med EIRAs personal som en representant för sin sjukdomsgrupp. Hon är involverad i utvecklingen av uppföljningsenkäterna och ger råd och stöd vid frågor som berör patientkontakt. Eva har arbetat som barnmorska och vårdlärare under många år. Hon har stor erfarenhet av det nära patientarbetet och utbildning av vårdpersonal.

Uppföljningsstudien



Linda Jonsson har arbetat med att ta fram EIRAs treårsuppföljningsenkät. Hon arbetar idag med datahantering i uppföljningsstudierna i alla dess skeden. Hon har dagligen kontakt med RA-patienter i samband med enkätutskick och telefonkompletteringar.

Caroline Öfverberg har arbetat med att ta fram EIRAs ettårsuppföljningsenkät samt skapandet av EIRAs hemsida. Caroline har också daglig kontakt med RA-patienter.



Sedan 2010 har alla RA-patienter som besvarat EIRA-enkäten även fått förfrågan om att besvara en uppföljningsenkät ett år efter att de fått sin diagnos och ytterligare en tre år senare. Resultaten från uppföljningsstudierna kommer i framtiden förhoppningsvis kunna visa på skillnader i levnadsvanor mellan de som får svårast besvär och de som knappt får några besvär alls. Med hjälp av sådan information finns det möjlighet att kunna ge konkreta råd om livsstilsförändringar till RA-patienter som kan minska sjukdomens inverkan på det dagliga livet.



Ettårsuppföljningen



Treårsuppföljningen

Kontakta EIRA-sekretariatet vid frågor: Telefon: 08-524 874 99
Adress: EIRA, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet,
Box 210, 171 77 Stockholm. Hemsida www.eirasweden.se
Produktion av denna broschyr: Linda Jonsson

Ansvariga för EIRA



Lars Klareskog är professor vid Reumatologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

– Även om fler och fler mycket verkningsfulla medicinska behandlingar ser dagens ljus är kunskapen ännu i sin linda om varför man får RA, samt hur sjukdomen kan förebyggas, bromsas eller botas.

*EIRAs
Framtid*

Lars Alfredsson är professor i epidemiologi vid Institutet för Miljömedicin vid Karolinska Institutet i Solna.

– Vid undersökningar där personer med en sjukdom jämförs med personer utan sjukdomen är det viktigt att båda dessa grupper lämnar information. Det är lätt att förstå att personer med RA är mer intresserade av att delta i studien än personer utan RA. Därför är vi speciellt glada och tacksamma över att så stor andel av de personer som inte har sjukdomen velat delta i studien.

EIRA är en långsiktig forskningsstudie som började 1996. Den stora mängd data som insamlats under åren omfattar så väl levnadsvanor och miljöfaktorer som genetiska faktorer. Denna kombination ger forskare en fantastisk möjlighet att svara på en mängd frågor utifrån flera olika vinklar. I dagsläget så har vi endast hunnit tittat på en bråkdel av den data som finns tillgänglig.

Under de kommande åren kommer vi att låta databasen växa ytterligare genom att fortsätta datainsamlingen hos RA-patienter och kontroller. En större studiebas leder till ökad tillförlitlighet i våra forskningsresultat. Vi vill föra forskningen vidare mot målet att lösa den mängd gåtor som fortfarande finns kring RA.