

# Sambandet mellan kemiska exponeringar i arbetsmiljön och risken att utveckla ledgångsreumatism

*Anna Ilar*  
*Lars Klareskog*  
*Lars Alfredsson*



GÖTEBORGS UNIVERSITET  
ARBETS- OCH MILJÖMEDICIN

Första upplagan år 2020  
Tryckt av Kompendiet, Göteborg  
© Göteborgs universitet & Författarna

ISBN 978-91-85971-78-7  
ISSN 0346-7821

CHEFREDAKTÖR

Kjell Torén, Göteborgs universitet

REDAKTION

Maria Albin, Stockholm

Lotta Dellve, Göteborg

Henrik Kolstad, Århus

Roger Persson, Lund

Kristin Svendsen, Trondheim

Allan Toomingas, Stockholm

Mathias Holm, Göteborg

REDAKTIONSASSISTENT

Katarina Englund,

Göteborgs universitet

REDAKTIONSRÅD

Kristina Alexanderson, Stockholm

Berit Bakke, Oslo

Lars Barregård, Göteborg

Jens Peter Bonde, Köpenhamn

Jörgen Eklund, Stockholm

Mats Hagberg, Göteborg

Kari Heldal, Oslo

Kristina Jakobsson, Göteborg

Malin Josephson, Stockholm

Bengt Järholm, Umeå

Anette Kærgaard, Herning

Carola Lidén, Stockholm

Svend Erik Mathiassen, Gävle

Catarina Nordander, Lund

Torben Sigsgaard, Århus

Gerd Sällsten, Göteborg

Ewa Wikström, Göteborg

Eva Vingård, Stockholm

Kontakta redaktionen eller starta en prenumeration:

E-post: [arbeteochhalsa@amm.gu.se](mailto:arbeteochhalsa@amm.gu.se), Telefon: 031-786 69 38

Postadress: Arbete och hälsa, Box 414, 405 30 Göteborg

*En prenumeration kostar 800 kr per år exklusive moms (6 %).*

Beställ enskilda nummer: [gupea.ub.gu.se/handle/2077/3194](http://gupea.ub.gu.se/handle/2077/3194)

Vill du skicka in ditt manus till redaktionen läs instruktionerna för författare och ladda ned mallen för Arbete och Hälsa manus här: [www.amm.se/ao](http://www.amm.se/ao)

# Innehållsförteckning

1	Redaktörernas förord	1
2	Sammanfattning och slutsatser	4
2.1	Inledning	4
2.2	Metod	4
2.3	Resultat	4
2.4	Slutsatser	5
3	Inledning	5
4	Bakgrund	7
4.1	Epidemiologin kring RA	7
4.2	Riskfaktorer för RA	9
5	Metod	12
5.1	Litteratursökning	12
5.2	Bedömning av relevans	16
5.3	Kvalitetsgranskning	17
6	Resultat	20
7	Diskussion	35
7.1	Resultatdiskussion	35
7.2	Metoddiskussion	38
7.3	Kunskapsluckor	40
8	Slutsatser	42
8.1	Huvudfynd	42
8.2	Kliniska och samhällsliga konsekvenser	42
9	Referenser	44
	Appendix A: Inkluderade studier som bedömts som relevanta i första granskningen	53
	Appendix B: Granskning av relevans	60
	Appendix C: Kvalitetsbedömning av relevanta studier	64
	Appendix D: Exkluderade studier	68

# 1 Redaktörernas förord

Denna utgåva ingår i den serie av systematiska kunskapssammanställningar som ges ut av Göteborgs Universitet. Dessa kunskapssammanställningar hade ursprungligen sin bakgrund i ett behov att ange riktlinjer för hur man fastställer samband i arbetsskadeförsäkringen. Arbetet inleddes 1981 när en grupp ortopedier, yrkesmedicinare, andra arbetsmiljöforskare och läkare från LO i Läkartidningen diskuterade en modell för bedömning av vilka arbetsställningar som utgjorde skadlig inverkan för besvär i bröst och ländrygg. Gruppen pekade också på vikten av att systematiskt ställa samman kunskap inom området (Andersson 1981). Därefter publicerades flera systematiska kunskapssammanställningar med avsikt ge riktlinjer för förekomst av skadlig inverkan vid arbetsskadebedömningar (Westerholm 1995, 2002, Hansson & Westerholm 2001).

AFA Försäkring finansierar sedan 2008 ett långsiktigt projekt med avsikt att ta fram nya kunskapssammanställningar inom arbetsmiljöområdet. Arbetet samordnas av Arbets- och miljömedicin vid Sahlgrenska Akademin/Göteborgs Universitet. Dessa systematiska kunskapssammanställningar har som syfte att beskriva arbetsmiljöns betydelse för uppkomst eller försämring av sjukdom eller symptom i ett bredare perspektiv. Tillämpningen av resultaten får ske inom berörda myndigheter, arbetsplatser och försäkringsbolag.

Den nya serien av systematiska kunskapssammanställningar inleddes 2008 med en uppdaterad översikt om psykisk arbetsskada (Westerholm 2008), som sedan följdes av sammanställningar om fukt och mögel, helkroppsvibrationer och arbetets betydelse för uppkomst av depression (uppdatering), stroke, Parkinsons sjukdom, ALS, Alzheimers sjukdom, prostatacancer, arbete i värme, effekter av att arbeta med armarna ovan axelhöjd, riskfaktorer i arbetslivet för suicid, riskfaktorer för ”slidigt i tommelens rodled”, arbete efter hjärtinfarkt och en analys av olika kunskapsöversikter inom arbetsmiljöområdet (Torén 2010, Burström 2012, Lundberg 2013, Jakobsson 2013, Gunnarsson 2014, 2015a, 2015b, Knutsson 2017, Kuklane 2017, Kjellström 2017, Milner 2018, Bach Lund 2018, Koch 2019, Gustavsson 2019, Järholm 2020). Under 2016 presenterades ett uppmärksammat dokument om skador efter exponering för handöverförda vibrationer (Nilsson 2016). Dessutom har vi tagit fram ett mycket efterfrågat dokument om hur diabetiker klarar av olika påfrestande arbetsmiljöer (Knutsson 2013). Eftersom kunskapsläget förändras finns det ett behov av uppdateringar av gamla kunskapssammanställningar, samtidigt som det finns ett behov av kunskapssammanställningar inom nya områden.

Denna nya skrift är en systematisk kunskapssammanställning av arbetets betydelse för uppkomst av ledgångsreumatism, reumatoid artrit (RA). Kunskapssammanställningen har genomförts av Anna Ilar, Lars Klareskog och Lars Alfredsson vid Karolinska Institutet, Stockholm.

Externa referenter har varit professor Henrik Kolstad, Aarhus Universitet och professor Maria Albin, Karolinska Institutet, Stockholm. Vi är tacksamma för författarnas gedigna arbete liksom de värdefulla och konstruktiva bidrag som referenterna har tillfört.

Göteborg och Umeå november 2020

Kjell Torén  
Bengt Järvholm

## 1.1 Referenser

- Andersson G, Bjurvall M, Bolinder E, Frykman G, Jonsson B, Kihlbom Å, Lagerlöf E, Michaëlsson G, Nyström Å, Olbe G, Roslund J, Rydell N, Sundell J, Westerholm P. Modell för bedömning av ryggskada i enlighet med arbetskadeförsäkringen. Läkartidningen 1981;78:2765-2767.
- Bach Lund C, Mikkelsen S, Frølund Thomsen J. Systematiska kunskapsöversikter; 12. Arbejdsrelaterede risikofaktorer for slidgigt i tmmelens rodled. Arbejde og Hälsa 2018;52(4).
- Burström L, Nilsson T, Wahlström J. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. I; Torén K, Albin M, Järvholm B (red). Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. Arbejde og Hälsa 2012;46(2).
- Gunnarsson LG, Bodin L. Systematiska kunskapsöversikter; 6. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Parkinsons sjukdom och faktorer i arbetsmiljön. Arbejde og Hälsa 2014;48(1).
- Gunnarsson LG, Bodin L. Systematiska kunskapsöversikter; 7. Epidemiologiskt påvisade samband mellan ALS och faktorer i arbetsmiljön. Arbejde og Hälsa 2015a;49(1).
- Gunnarsson LG, Bodin L. Epidemiologiskt undersökta samband mellan Alzheimers sjukdom och faktorer i arbetsmiljön. Arbejde og Hälsa 2015b;49(3).
- Gustavsson P, Ljungman P. Arbejde efter hjärtinfarkt – en kunskapssammanställning. Arbejde og Hälsa 2019;53(3).
- Hansson T, Westerholm P. Arbejde og besvär i rörelseorganen. En vetenskaplig värdering av frågor om samband. Arbejde og Hälsa 2001;12.
- Jakobsson K, Gustavsson P. Systematiska kunskapsöversikter; 5. Arbetsmiljöexponeringar og stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljön og stroke. Arbejde og Hälsa 2013;47(4).

- Järvholm B. Kunskapsöversikter inom arbetslivsområdet. *Arbete och Hälsa* 2020;54(1).
- Koch M, Wærsted M, Veiersted KB. Systematiska kunskapsöversikter; 14. Kan arbeid over skulderhøyde forårsake skulderlidelser – en systematisk litteraturgjennomgang. *Arbete och Hälsa* 2019;53(1).
- Kjellström T, Lemke B. Systematiska kunskapsöversikter; 11. Health impacts of workplace heat on persons with existing ill health. *Arbete och Hälsa* 2017;51(8).
- Knutsson A, Kempe A. Systematiska kunskapsöversikter; 4. Diabetes och arbete. *Arbete och Hälsa* 2013;47(3).
- Knutsson A, Krstev S. Arbetsmiljö och prostatacancer. *Arbete och Hälsa* 2017;51(1).
- Kuklane K, Gao C. Systematiska kunskapsöversikter; 10. Occupational heat exposure. *Arbete och Hälsa* 2017;51(7).
- Lundberg I, Allebeck P, Forsell Y, Westerholm P. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd. En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012. *Arbete och Hälsa* 2013;47(1).
- Milner A, LaMontagne AD. Systematiska kunskapsöversikter; 13. Suicide in the employed population: A review of epidemiology, risk factors and prevention activities. *Arbete och Hälsa* 2018;52(5).
- Nilsson T, Wahlström J, Burström L. Systematiska kunskapsöversikter 9. Kärl och nervskador i relation till exponering för handöverförda vibrationer. *Arbete och Hälsa* 2016;49(4)
- Torén K, Albin M, Järvholm B. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljön för astma hos vuxna. *Arbete och Hälsa* 2010;44(8).
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (6 skadeområden). *Arbete och Hälsa* 1995;16.
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (7 skadeområden). Andra, utökade och reviderade upplagan. *Arbete och Hälsa* 2002;15
- Westerholm P. Psyisk arbetsskada. *Arbete och Hälsa* 2008;42:1.

## 2 Sammanfattning och slutsatser

### 2.1 Inledning

Ledgångsreumatism (Reumatoid artrit, RA) är en sjukdom som främst drabbar lederna, men som också kan påverka många andra organ, med till exempel hjärt-kärlsjukdom, lungsjukdom och vissa typer av blodcancer som följd. Sjukdomen drabbar ca 0.5-1.0 % av befolkningen i världen, med geografiska variationer som tycks bero av både genetik och omgivning. RA är därmed en sjukdom som beror av både genetik och miljö och framför allt av en samverkan mellan genetiska varianter och faktorer i omgivningen och i individens livsstil. De omgivnings- och livsstilsfaktorer som hittills identifierats rör till stor del exponeringar i luftvägarna genom rökning och vissa yrkesrelaterade exponeringar. Också socioekonomiska faktorer är associerade med risk att utveckla RA, även efter hänsynstagande till rökning och andra hittills kända omgivningsfaktorer.

Beträffande arbetsrelaterad exponering och risk för RA, har framförallt vissa luftvägsexponeringar studerats, med kvartsdamm som det mest studerade exemplet. Det saknas dock en systematisk sammanfattning av vilka yrkesexponeringar som är associerade med en ökad risk för RA. Det finns därför skäl att se över existerande forskning för att sammanfatta evidensläget inom detta område. Syftet med denna litteraturöversikt är således att, via en systematisk litteraturöversikt, få en uppdaterad bild över vilka kemiska exponeringar i arbetsmiljön som är förknippade med en ökad risk för RA.

### 2.2 Metod

En litteratursökning genomfördes i PubMed och Google Scholar den 2 oktober 2019. Från sökningen och kedjesökningar i referenslistor påträffades 87 artiklar som bedömdes som relevanta utifrån rubrik och abstrakt. Dessa undersöktes sedan i fulltext utifrån förbestämda inklusions- och exklusionskriterier gällande undersökt population, exponering, jämförelsegrupp och utfall. Av 87 artiklar var det 24 stycken som uppfyllde kriterierna och som sedan rankades efter låg, medel eller hög kvalitet utifrån kvalitetskriterier uppsatta av National Institutes of Health (NIH).

### 2.3 Resultat

Totalt fann vi 23 vetenskapliga artiklar med medel eller hög kvalitet. För män och kvinnor sammantaget fanns det tre yrkesexponeringar där minst två studier funnit en överrisk för RA och minst en av dessa justerat för rökning:

kvartsdamm, bekämpningsmedel och asbest. Bland män fanns det två yrkesexponeringar som uppfyllde detta kriterium: kvartsdamm och asbest. Därutöver fanns enskilda rapporter om att exponering för mineraloljor, lösningsmedel, bekämpningsmedel och PFOA (perfluorooctanoic acid) är associerat med ökad risk för RA.

Endast ett fåtal studier har inkluderat kvinnor i analysen. Bland kvinnor fanns det ingen yrkesexponering där minst två oberoende studier funnit en överrisk för att utveckla RA. Enskilda rapporter har dock påvisat en association med RA bland kvinnor vid exponering för bekämpningsmedel, lösningsmedel respektive textildamm.

## 2.4 Slutsatser

Hos män finns en rad rapporter om ökad risk för RA efter exponering för olika typer av damm, och även lösningsmedel och vissa bekämpningsmedel som påverkar luftvägarna. För kvinnor är resultaten mer otydliga men det finns inget stöd för att sjukdomsmekanismerna skulle vara olika mellan män och kvinnor i detta sammanhang avseende risk för RA. I vissa fall, som för stendamm samverkar exponeringen med rökning som är den viktigaste enskilda omgivningsfaktor som ger ökad risk för RA. Dessa fynd är väl förenliga med data om mekanismer för induktion av RA, där man visat att sjukdomsassocierade immunreaktioner ofta uppstår först i lungorna efter exponering för olika retande substanser. Hittills har mekanismer bakom rökningens effekter på RA studerats i störst detalj, men det är sannolikt att olika yrkesexponeringar kan fungera på liknande sätt i lungorna.

En huvudslutsats av de analyserade studierna vad gäller prevention, är att insatser bör göras för att minska exponering för retande ämnen i luftvägarna och att bidra till minskning och upphörande av cigarettökning.

## 3 Inledning

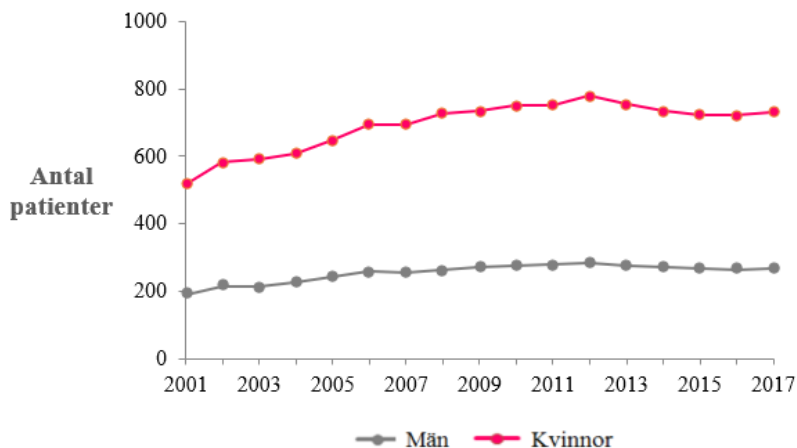
Ledgångsreumatism (Rheumatoid Artrit, RA) är en reumatisk, kronisk sjukdom som är känd för att orsaka svullnad och skada i lederna, men också många andra organ kan drabbas. Obehandlad leder sjukdomen ofta till svåra handikapp och en förtida död. Den första moderna beskrivningen av RA gjordes av den franske medicinske kirurgen Augustin Jacob Landré-Beauvais, i sin doktorsavhandling från år 1800 (1). Landré-Beauvais trodde att han hade identifierat en ny form av gikt (asthenisk gikt), som främst drabbade kvinnor. Denna sjukdom hade ett kroniskt sjukdomsförlopp och drabbade lederna i ett tidigt sjukdomsstadium. Begreppet RA introducerades senare av Sir Alfred



Garrod. I sin bok *The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout*, som publicerades år 1859 (2), skriver han följande:

*“Perhaps Rheumatoid Arthritis would answer the object by which term I should wish to imply an inflammatory affection of the joints, not unlike rheumatism in some of its characters but differing materially from it. (...) “The term Rheumatic Gout is applied to so many different forms of disease that it is exceedingly difficult to define what it is intended to be understood by it.”*

Ordet reumatoid kommer från den grekiska stammen *rheuma* och betyder "ett utsläpp från kroppen". Artrit härstammar från den grekiska *artron* (led) och *itis* (inflammation). RA är en autoimmun sjukdom, vilket innebär att kroppens immunsystem attackerar och förstör frisk vävnad. Attacken på friska vävnader orsakar inflammation som kan drabba många leder och som därför kallas polyartrit (3). Patienten upplever ofta initialt ledvärk följt av svullna och stela leder på grund av inflammation. Vanligtvis är inflammationen symmetrisk, vilket innebär att den påverkar vänster och höger kroppshalva lika.



**Figur 1** visar utvecklingen i antal RA-diagnoser inom specialiserad öppenvård sedan 2001 i Sverige. Det årliga antalet unika RA-diagnoser i den specialiserade öppenvården per 100 000 invånare i Sverige (ålder: 20-85+). Källa: Socialstyrelsens databas. RA definierat utifrån ICD-10 M05 och M06.

Om ledgångsreumatism lämnas obehandlad, eller behandlingen inte är framgångsrik, kommer inflammationen att skada ben, ledledbrosk och angränsande strukturer, inklusive senor (3). De stora skador i det muskuloskeletala systemet som då kan uppstå kan leda till allvarlig funktionsnedsättning (4) och invaliditet. Den inflammatoriska processen hos RA patienter ökar dessutom risken för hjärt- och kärlsjukdomar (5). RA leder därmed till både direkta och indirekta samhällskostnader. De direkta kostnaderna beror på kontinuerlig behandling av sjukdomen och nödvändiga operationer, medan de indirekta kostnaderna är relaterade till sjukskrivning, produktivitetsförluster på arbetsplatsen samt eventuella effekter på patienternas och deras familjers mentala hälsa (6,7). Den årliga kostnaden per patient i Sverige (inklusive läkemedelsanvändning, sjukhusvård, sjukskrivning och oförmåga att arbeta) beräknades till ca 221 000 kr år 2010 (8). Det är också av detta skäl av stor vikt att vi hittar riskfaktorer som gör att sjukdomen kan förebyggas. Figur 1 visar utvecklingen i antal RA-diagnoser inom specialiserad öppenvård sedan 2001 i Sverige.

## 4 Bakgrund

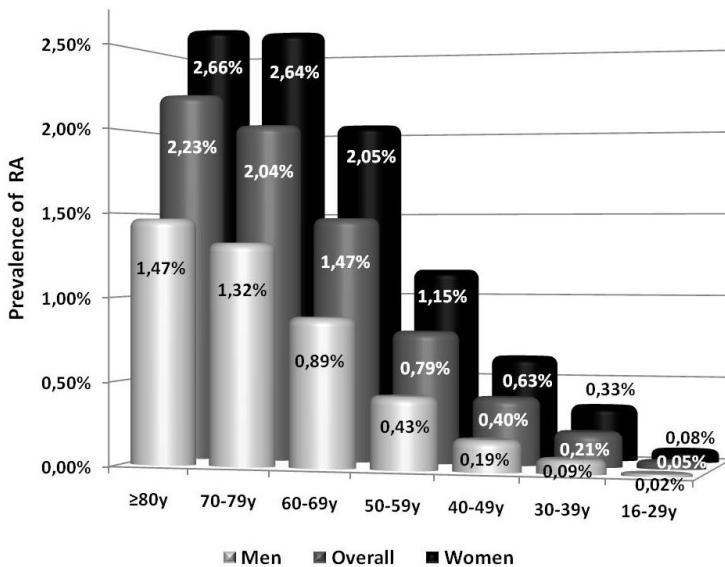
### 4.1 Epidemiologin kring RA

Incidensen och prevalensen av RA varierar internationellt, men internationella jämförelser försvåras av att flera länder inte har nationella uppgifter om sjukdomsfrekvens. När det gäller Europa så är sjukdomen vanligare i den norra delen än i den södra. I Sverige var den genomsnittliga årliga incidensen 56 fall per 100 000 bland kvinnor och 25 fall per 100 000 bland män under 2006-2008 (9). RA är därmed den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen i Sverige, och 2008 var prevalensen av RA 0,4 % bland män och 1,1 % bland kvinnor (10). Risken för RA ökar med åldern och för kvinnor över 60 år var förekomsten av RA år 2008 cirka 2-3 % (figur 2)(10).

Flera autoantikroppar fungerar idag som diagnostiska markörer för RA. Förhöjda nivåer av antikroppar mot citrullinerade proteiner (ACPA), och Rheumatoid Faktorer (RF) har kunnat observeras hos RA-patienter långt innan symptomen på ledinflammation börjat (11,12). ACPA anses ha den bästa diagnostiska noggrannheten på grund av en högre specificitet för RA än RF. En litteraturgenomgång baserad på 86 studier visade att den sammanslagna specificiteten och sensitiviteten var 95 % (95 % CI: 94-97) och 67 % (95 % CI, 62-72) för ACPA och 85 % (95 % CI: 82-88) och 69 % (95 % CI: 65-73) för IgM RF (13). Cirka 70 % av alla personer med RA är ACPA positiva (14).

Personer med ACPA positiv RA har oftare ett sämre sjukdomsförlopp än personer med ACPA negativ RA.

I de reviderade diagnostiska kriterier för RA som introducerades år 2010 är RF och ACPA de godkända markörerna som används för serologiska tester av sjukdomen (15). En patient definieras som seropositiv om vederbörande antingen är RF+ eller ACPA+. En seronegativ patient är både RF- och ACPA-. Ökande bevis tyder på att ACPA + RA och ACPA-RA har olika orsaker och delvis olika sjukdomsmekanismer (14,16,17). De reviderade kriterierna från 2010 har gjorts för att bättre kunna identifiera individer i tidiga faser av RA, där till exempel bendestruktion (som var en central del i 1987 års kriterier) helst inte ska ha hunnit uppkomma, och där terapin kan göra att de aldrig uppkommer. Förändringen har gjorts för att anpassa kriterierna till den nya terapeutiska situationen där möjlighet finns att effektivt behandla patienten tidigt. Samtidigt identifierar de nya kriterierna nästa samtliga de patienter som var positiva med de gamla kriterierna och i viss mån ytterligare patienter som aldrig skulle uppfyllt 1987 års kriterier. Skillnaderna är dock så begränsade att de inte bedöms bidra till några betydande skillnader avseende de studier som ingår i den här aktuella kunskapsöversikten. Nästa alla studier som refereras till i översikten har också utförts med 1987 års kriterier som bas.



**Figur 2.** Prevalens av RA efter ålder och kön (n=39 551). Bilden från Neovius M, et al. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(4):624-9.

## 4.2 Riskfaktorer för RA

Det finns en ökande medvetenhet om att utveckling av RA, i synnerhet den seropositiva formen av RA, är en gradvis process där flera olika faser är involverade (18). Sannolikt är olika miljöfaktorer liksom olika genetiska faktorer involverade i dessa olika faser. För att främja förebyggande är det viktigt att veta vilka faktorer som är viktiga för sjukdomsutvecklingen i de olika faserna som föregår den aktiva och synliga ledinflammationen. Hittills verkar det som att rökning och eventuellt andra exponeringar som orsakar luftvägsinflammation har en inverkan i det mycket tidiga stadiet av formering av autoantikroppssvaret typiskt för RA, medan genetiska faktorer kan ha en större relativ roll i övergången från seropositivitet till klinisk artrit (19).

Genetiska faktorer tros bidra till uppskattningsvis hälften av uppkomsten av RA totalt sett (20, 21), men ärftligheten för ACPA+ RA är högre än för ACPA- RA (22). Mer än 100 olika platser i genomet har identifierats vara relaterade till RA risk (23). Den viktigaste genetiska riskfaktorn för RA är Human Leukocyte Antigen D-Related (HLA-DR) genen (24). HLA-DR har visat sig vara en riskfaktor för populationer över hela världen, och den tros stå för upp till hälften av den genetiska risken för RA (21). Den del av HLA-DR-molekylen som är särskilt förknippad med risk för att utveckla ACPA + RA är den så kallade share epitope (SE) regionen belägen i HLA-DR $\beta$ 1-genen (24). Senare tids forskning har identifierat de exakta aminosyrorerna i de antigenbindande spåren i MHC-molekylerna som bidrar till sjukdomsrisk (25). Den andra huvudsakliga genetiska determinanten för RA är en polymorfi i en gen kallad PTPN22 där riskvarianten ger en ökad benägenhet för kraftiga immunreaktioner (26,27).

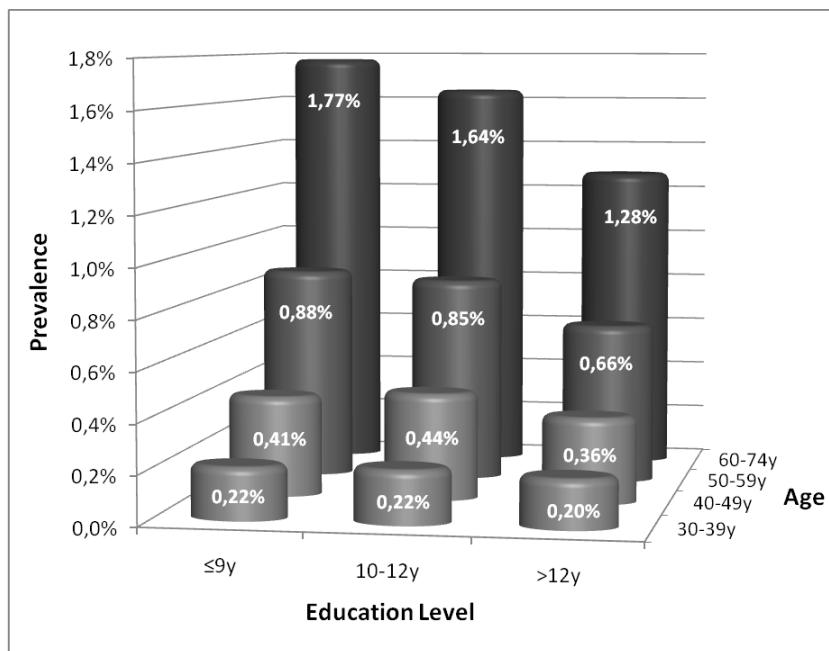
Ett flertal miljöfaktorer, såsom levnadsvanor, yrkesmässiga exponeringar och socioekonomisk status har visat sig vara associerade med uppkomst av RA.

Rökning är den överlägset mest etablerade riskfaktorn för RA. Kunskapsläget kring associationen mellan rökning och RA har sammanfattats i en nyligen publicerad meta-analys (28). Man behöver ha rökt ganska lång tid för att en förhöjd risk för RA skall uppstå och det finns ett tydlig dos-responssamband mellan kumulativ dos av rökning och RA risk (29-31). Ett annat intressant kännetecken för effekten av rökning är att tidigare rökning ger en förhöjd risk för sjukdom upp till 20 år efter det man slutat röka (29-31), vilket indikerar att sjukdomsorsakande händelser utlösta av rökning kan uppstå långt innan ledinflammation klassificerad som RA kan observeras. Ett annat kännetecken är att effekterna av rökning nästan helt är begränsade till den seropositiva (ACPA och/eller RF-positiv) subtypen av sjukdomen (32-34). Det har vidare visats att det är den partikelinnehållande röken och inte nikotinet som utgör riskfaktorn

i sammanhanget. Exponering för rökfri, nikotinnehållande tobak, som snus, är inte förknippad med någon ökad risk för RA (35,36).

Den näst starkaste beteendemässiga livsstilsfaktorn förknippad med RA är alkoholkonsumtion. Måttlig alkoholanvändning har visat sig vara associerat med minskad risk för att utveckla RA, och man har även observerat ett omvänt dos-responssamband vid måttlig användning; ju högre konsumtion ju lägre risk (37-39). Den potentiella mekanismen bakom denna association är oklar, men de antiinflammatoriska effekterna av alkohol (40-42) eller de immunreglerande aspekterna (43-45) har diskuterats samt även möjlig confounding på grund av hälsosammare livsstilsval hos personer med måttlig alkoholkonsumtion.

Socioekonomiska faktorer, främst mätt i termer av utbildningsnivå, har en stor inverkan på risken för RA och interagerar med ålder. Låg utbildningsnivå är associerat med en ökad risk för RA i alla åldersgrupper (46,10) (se figur 3).



**Figur 3.** Prevalens av RA efter utbildningsnivå och ålder (n=39 551). Bilden från Neovius M, et al. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(4):624-9.

Även efter man tagit hänsyn till kända riskfaktorer, som rökning, kvarstår effekten av utbildningsnivå, vilket indikerar att de huvudsakliga orsakerna till de skillnaderna i förekomst av RA som är förknippad med socioekonomiska skillnader fortfarande är okända (46). Det är värt att notera att ett samband mellan utbildning, respektive inkomstnivå observerats i de flesta studier och från flera länder, inklusive studier från de relativt jämlika samhällena i de skandinaviska länderna (46-48).

Yrkesklass, som ett mått på socioekonomisk status, har också visat sig vara relaterad till uppkomst av RA (46). Flera studier har hittat en koppling mellan yrke och förekomst av RA. Arbetare inom industrier relaterade till produktion, transport och gruvindustrin tycks ha högre förekomst av RA jämfört med totalbefolkningen, medan yrken inom administrativa eller tekniska områden är kopplade till en lägre förekomst (47, 49-53). De yrkesmässiga exponeringarna som har förknippats med RA härrör från ett brett spektrum av huvudsakligen kemiska och fysiska exponeringar. Avseende kemisk exponering är kvartsdamm den yrkesmässiga exponering som hittills studerats mest med avseende på dess betydelse för risk att utveckla RA. I början av 1950-talet rapporterades de första observationerna av en association mellan kvartsdamm och RA av Colinet (54) och Caplan (55). Bägge dessa studier var dock baserade på mortalitet. I Sverige har män som rapporterat att de arbetat med stenkrossning, bergborrning eller utsatts för stendamm observerats ha en ökad risk för att utveckla RA (56).

Avseende uppkomst av RA har luftburna exponeringar och genetiska riskfaktorer visat sig interagera. Interaktion mellan två riskfaktorer sker när deras gemensamma effekt överstiger summan av deras oberoende effekter, det vill säga avvikelser från additivitet av effekter (57). Ett vanligt mått på interaktion mellan två orsaksfaktorer är "attributable proportion due to interaction" (AP), som anger proportionen av RA fall bland de med bägge faktorerna som kan tillskrivas själva interaktionen (det är således ett tal mellan 0 och 1). En stark interaktion mellan cigarettökning och HLA-DRB1 SE avseende risken för att utveckla ACPA + RA har konstaterats i såväl svenska som utländska studier (32,33,58-60). I den studie som först observerade denna interaktion, utförd av Klareskog et al, var oddskvoten (OR) för ACPA + RA bland rökare som bär två kopior av HLA-DRB1 SE alleler 21,0 (95 % CI = 11,0-40,2) jämfört med aldrig rökare utan SE-gener (32). Motsvarande OR för rökare utan SE-gener var 1,5 och för personer som aldrig rökt men hade en två kopior av SE var 5,5. Bland rökare som hade en kopia av SE var AP 0,4 (95 % CI = 0,2-0,7), det vill säga 40 % av fallen bland dessa personer kunde tillskrivas själva interaktionen. Med två kopior av SE ökade AP till 0,7 (95 % CI = 0,5-0,9). Även olika luftburna exponeringar tycks kunna interagera med varandra. En interaktion

mellan rökning och exponering för kvartsdamm avseende risk för ACPA + RA har observerats (AP 0,60 (95 % CI 0,26-0,95)) (61).

Eftersom ovanstående resultat talar för att processer i lungan är involverade i uppkomsten av RA är det av intresse att studera betydelsen av andra luftburna exponeringar än rökning. I detta sammanhang är yrkesassocierade exponeringar av stort intresse.

I ljuset av de data som beskrivits ovan vad gäller omgivningsfaktorer och risk för RA finns det skäl att gå igenom den samlade forskningen kring sambandet mellan yrkesmässig exponering och RA med särskilt fokus på exponeringar som involverar luftvägarna. Syftet med föreliggande studie är att, via en systematisk litteraturoversikt, skapa en översikt över vilka kemiska exponeringar i arbetsmiljön som är förknippade med en ökad risk. Vi har valt att avgränsa den systematiska litteraturgenomgången till kemiska exponeringar på grund av att antalet studier angående fysiska och ergonomiska faktorer med mera är mycket få.

## 5 Metod

Litteraturoversikten ämnar besvara den övergripande forskningsfrågan:

Vilka kemiska exponeringar i arbetsmiljön är förknippade med en ökad risk för insjuknande i RA?

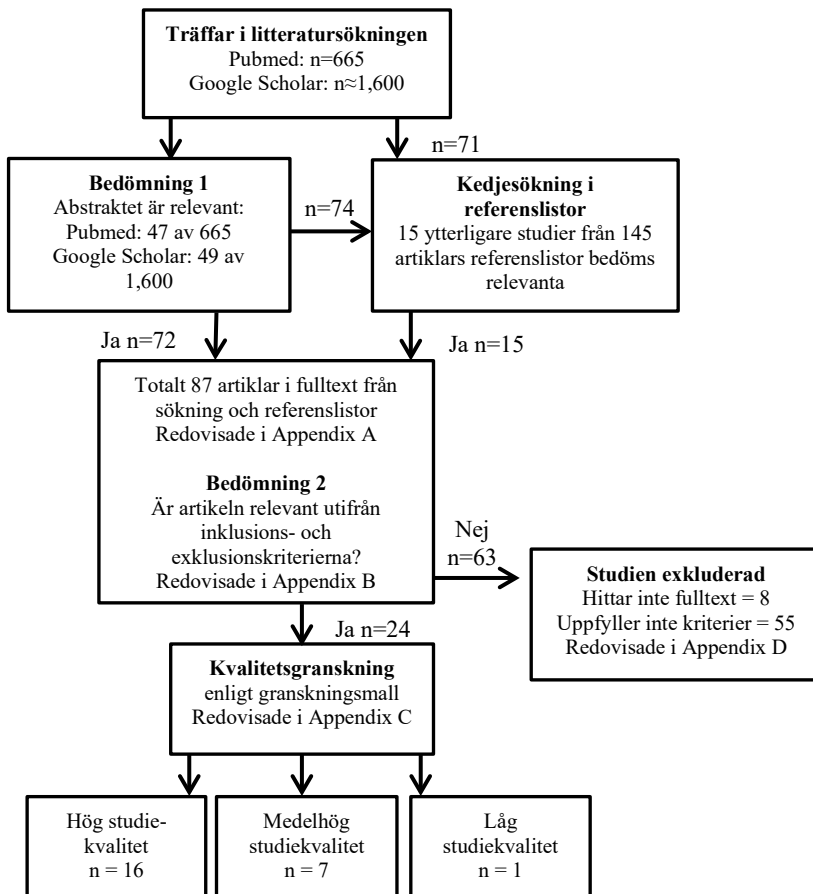
Den här aktuella kunskapsöversikten grundar sig på metoder som är utvecklade av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), utifrån deras handbok *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten* (62). Ett flödesschema över litteraturgranskningen, bedömning av studiernas relevans och kvalitet presenteras schematiskt i Figur 4.

### 5.1 Litteratursökning

För att hitta originalartiklar gjordes artikelsökningar i databaserna Pubmed och Google Scholar. Utöver det gjordes även kedjesökningar, som innebar att artiklars referenslistor granskades för att finna fler relevanta studier.

I tabell 1 och 2 redovisas sökdokumentation över sökningarna i PubMed och Google Scholar. Eftersom indexeringsord (som exempelvis Mesh-termer) inte används i Google Scholar ser sökstrategin något annorlunda ut jämfört med PubMed. Scholar klarar även bara av ett visst antal tecken, varvid tre separata sökningar behövde genomföras, till skillnad från PubMed där olika block kunde kombineras till en sökning. På grund av detta är det totala antalet

träffar från Scholar en ungefärlig siffra, då det inte gick att avgöra om en artikel ingick i mer än en av sökningarna. Vid höga träffantal gav Scholar en ungefärlig siffra på antalet träffar. Google Scholar skiljer sig också från PubMed genom att samtliga sökningar inte kunde sparas ner (endast 20 referenser kunde sparas ner per gång). Ingen kalenderårsbegränsning avseende publiceringsår användes vid sökningen.



**Figur 4.** Litteraturgranskningen, bedömning av studiernas relevans och kvalitet.



**Tabell 1.** Sökdokumentation från sökningen i databasen PubMed som genomfördes den 2 oktober 2019. Databasleverantörens namn: The United States National Library of Medicine (NLM)

Sökterm		Antal träffar
<b>Population: Rheumatoid arthritis</b>		
1. Ledgångs- reumatism	("arthritis, rheumatoid"[ MeSH Terms] OR "rheumatoid arthritis"[Title] OR "autoimmune disease"[Title])	121 042
<b>Exponering: Yrke eller yrkesrelaterad luftburen kemisk exponering</b>		
2. Yrke	(Occupation[Title] OR workers[Title] OR Occupations[MeSH Terms] OR Workplace[MeSH Terms] NOT "Occupational Therapy"[ MeSH Terms] NOT "Occupational Therapy"[title/Abstract])	104 382
3. Yrkes- exponering	(Occupational [Title] OR Occupational Exposure [MeSH Terms] OR Tasks[Title/Abstract] OR "Job-exposure matrix"[Title/Abstract] OR Industry [MeSH Terms] OR Agriculture [MeSH Terms] OR Manufacturing Industry [MeSH Terms] OR Forestry [MeSH Terms] OR Transportation [MeSH Terms] NOT "occupational Therapy"[ MeSH Terms] NOT "occupational Therapy"[Title/Abstract])	654 320
4. Kemisk exponering	((Manufactured Materials[MeSH Terms] OR Environmental pollution[MeSH Terms] OR "Chemical Actions and Uses"[MeSH Major Topic] OR "Inorganic Chemicals"[MeSH Major Topic] OR "Organic Chemicals"[MeSH Major Topic]) AND (occupation* [Text] OR work* [Text] OR task* [Text]))	376 594
5.	2 OR 3 OR 4	1 001 951
<b>Utfall.</b>	(treat* [Title] OR burden[Title] OR cost*[Title] OR economic*[Title] OR intervention*[Title] OR evaluation[Title/Abstract] OR drug*[Title] OR disability*[Title] OR pain*[Title])	3 191 108
6.		
<b>Studiedesign.</b>	(Letter[Publication Type] OR Case Reports[Publication Type] OR Biography [Publication Type] OR Historical Article [Publication Type] OR trial[Title] OR clinic*[Title] OR qualit*[Title] OR experience[Title] OR recommendation*[Title])	4 630 463
7.		
<b>Kombinerade block</b>	<b>1 AND 5 NOT 6 NOT 7</b>	<b>665</b>
<i>Förkortningar: MeSH, Medical Subject Headings</i>		

**Tabell 2.** Sökdokumentation från sökningen i databasen Google Scholar som genomfördes den 2 oktober 2019. Databasleverantörens namn: Google

Sökterm	Antal träffar
<b>Population: Rheumatoid arthritits</b>	
1. (intitle:"rheumatoid arthritis" OR intitle:"autoimmune diseases")	~197 000
<b>Exponering: Yrke eller yrkesrelaterad luftburen kemisk exponering</b>	
2. Yrke (intitle:occupations OR intitle:occupation OR intitle:workers - intitle:therapy)	~301 000
3. Yrkes-exponering (intitle:occupational OR "Occupational Exposure" OR intitle:Tasks OR "Job-exposure matrix" OR Industry OR Agriculture OR Forestry OR Transportation -Therapy)	~5 230 000
4. Kemisk exponering ((pollution OR "Inorganic Chemicals" OR "Organic Chemicals") AND (occupation OR occupational OR work OR task))	~3 170 000
<b>Utfall.</b>	
5. -intitle:burden -intitle:cost -intitle:intervention -intitle:evaluation -intitle:drug	
<b>Studiedesign.</b>	
6. -intitle:trial -intitle:clinical -intitle:qualitative -intitle:experience -intitle:recommendation	
<b>Kombinerade block</b>	
1 AND 2 (intitle:"rheumatoid arthritis" OR intitle:"autoimmune diseases") AND (intitle:occupations OR intitle:occupation OR intitle:workers -intitle:therapy)	68
1 AND 3 (intitle:"rheumatoid arthritis" OR intitle:"autoimmune diseases") AND (intitle:occupational OR "Occupational Exposure" OR intitle:Tasks OR "Job-exposure matrix" OR Industry OR Agriculture OR Forestry OR Transportation -Therapy)	1 010
(1 AND 4) (intitle:"rheumatoid arthritis" OR intitle:"autoimmune diseases") AND ((pollution OR "Inorganic Chemicals" OR "Organic Chemicals") AND (occupation OR occupational OR work OR task))	522

## 5.2 Bedömning av relevans

En granskning av artiklarnas relevans gjordes i två steg. Den första granskningen var en grovsällning utförd av AI och där LA granskade ett urval som en extra kontroll. Artiklarnas rubrik eller abstrakt granskades för att se om litteraturgranskningens forskningsfråga berörts (direkt eller indirekt) samt för att förvissa sig om att texten var en forskningsartikel och inte ett konferensabstrakt. Ett undantag gjordes för 3 studier som snarare kan anses vara rapporter (63-65). Totalt var det 72 artiklar som ansågs vara relevanta efter första granskningen. En kedjesökning av referenslistor gav upphov till ytterligare 15 artiklar. De 87 studier som ansågs relevanta hämtades sedan hem i fulltext för en noggrannare granskning (listade i Appendix A).

Den andra granskningen utfördes av två av författarna var för sig (AI och LA). Oenighet diskuterades för att komma fram till ett gemensamt omdöme. Granskningen byggde på kriterier som behövde uppfyllas för varje studie, utformade efter SBU:s handbok, Bilaga 1: Mall för bedömning av relevans (62) och sökverktyget PICO. PICO står för Population, Intervention/Exponering, Comparison och Outcome. Utöver PICO gjordes begränsningar i typ av studiedesign. För att få inkluderas i granskningen krävdes således att en studie uppfyllde följande inklusions- och exklusionskriterier:

### 5.2.1 Population

Är populationen som deltagarna togs från tydligt beskriven och relevant? Krav på populationen var här:

- Män och/eller kvinnor i arbetsför ålder (eller äldre personer om information om exponering finns under arbetsför ålder).

Studier från hela världen inkluderas oavsett relevans för svenska arbetsmiljöförhållanden.

### 5.2.2 Exponering

Är den undersökta exponeringen relevant?

Följande krav ställdes på exponering:

- Kemisk arbetsrelaterad exponering

Exponeringen kan vara självrapporterad (intervju eller frågeformulär), komma från teknisk eller biologisk mätning, komma från dokument (registerbaserad, arbetsplatsrelaterade dokument) eller vara uppskattad av en yrkeshygieniker / arbetsmiljöingenjör (expertbedömning eller jobb-exponeringsmatris).

### 5.2.3 Jämförelsegrupp

Finns det en relevant jämförelsegrupp?

- För fall-kontroll studier avser jämförelsegrupp kontrollgrupp och för kohortstudier och tvärsnittsstudier avses oexponerad grupp

### 5.2.4 Utfall

- Fallen ska ha ledgångsreumatism.
- Studierna som undersöker kemisk yrkesexponering ska beräkna insjuknande i ledgångsreumatism, mätt med incidens. Fallen skall vara validerade på något sätt (enbart självrapportering räcker inte). Även studier baserade på prevalenta fall har förtecknats (för fullständighetens skull, givet att de är av god kvalitet). För slutsatser beaktas dock endast studier baserade på incidens av RA.
- Studier som mäter behandling, prognos, sjukskrivning, rehabilitering eller död kopplad till ledgångsreumatism har exkluderats.

### 5.2.5 Studiedesign

- Studierna skall vara kohort, fall-kontroll- eller tvärsnittsstudier.

### 5.2.6 Övrigt

- Studierna ska vara originalstudier publicerade i peer-reviewed tidskrifter
- Studierna ska vara publicerade på engelska.
- Artiklar i form av konferensabstrakt, litteraturöversikter eller metaanalyser ingick inte i granskningen, men tilläts i litteratursökningen för att hitta andra relevanta artiklar (s.k. kedjesökningar).

Enbart studier som stämde in på alla fem kriterier ovan gick vidare till kvalitetsgranskningen, vilket var 24 av 87 artiklar. Bedömningen av de 87 artiklarnas relevans finns redovisad i Appendix B.

## 5.3 Kvalitetsgranskning

Samtliga 37 artiklar som bedömts som relevanta genomgick en kvalitetsgranskning utifrån de kvalitetsbedömningsverktyg som utvecklats inom National Institutes of Health (NIH) i USA för kohort- och tvärsnittsstudier respektive fall-kontroll studier (66). För varje studie besvarades frågorna nedan, med svaren Ja, Nej, Oklart eller Inte tillämpligt. Utifrån en samlad bedömning av svaren på frågorna bedömdes studien ha hög, medel eller låg

kvalitet. Artiklarna granskades av två av författarna (IL och LA) var för sig. De artiklar som bedömts olika diskuterades och i samtliga fall kunde enighet nås.

### *5.3.1 Kvalitetsbedömningsverktyg för kohortstudier och prevalensstudier*

1. Är forskningsfrågan eller syftet i den här artikeln tydligt angivet?
2. Var studiepopulationen tydligt specificerad och definierad?
3. Var deltagandeprocenten för valbara personer minst 50 %?
4. Var alla studiedeltagarna utvalda eller rekryterade från samma eller liknande populationer (inklusive samma tidsperiod)? Fanns förutbestämda inkluderings- och exklusionsskriterier för att vara med i studien och tillämpades de enhetligt på alla deltagare?
5. Angav författarna en motivering över antalet deltagare i studien eller varians- och effekt estimat?
6. Mättes exponeringen innan utfallet mättes i analysen?
7. Var tidsramen tillräcklig så att man rimligen kunde förvänta sig att se en koppling mellan exponering och resultat om det fanns en sådan?
8. För exponeringar som kan variera i mängd eller nivå, undersökte studien olika exponeringsnivåers risk i förhållande till resultatet (t.ex. exponeringskategorier eller exponering mätt som kontinuerlig variabel)?
9. Var exponeringen (den oberoende variabeln) tydligt definierad, valid, tillförlitlig och uppskattad likvärdigt för samtliga studiedeltagare?
10. Uppskattades exponeringen / exponeringarna mer än en gång över tiden?
11. Var utfallet (den beroende variabeln) tydligt definierad, valid, tillförlitlig och uppskattad likvärdigt för samtliga studiedeltagare?
12. Var de som bedömde utfallet "blindade" för deltagarnas exponeringsstatus?
13. Var "loss to follow up" efter baslinjen 20 % eller mindre?
14. Var kända confounders definierade och togs hänsyn till dessa i den statistiska analysen?

För prevalensstudier bedömdes det att fråga 7 och 13 inte var tillämpliga. För tvärsnittsstudier ansågs studier med 0-4 jakande svar ha låg kvalitet, 5-8 vara av mellan kvalitet och 9-12 jakande svar vara av hög vetenskaplig kvalitet. För kohortstudier var bedömningen: 0-4: låg kvalitet, 5-9: mellan kvalitet och 10-14: hög kvalitet.

### 5.3.2 *Kvalitetsbedömningsverktyg för fallkontrollstudier*

1. Är forskningsfrågan eller syftet i artikeln tydligt angivet?
2. Var studiepopulationen tydligt specificerad och definierad?
3. Angav författarna en motivering över antalet deltagare i studien eller varians- och effekt estimat?
4. Har kontroller valts ut eller rekryterats från samma eller liknande befolkning som gav upphov till fallen (inklusive samma tidsram)?
5. Var definitioner, inkludering- och exklusionskriterier eller processer som används för att identifiera eller välja fall och kontroller valida, tillförlitliga och genomförda konsekvent för samtliga studiedeltagare?
6. Var fallen tydligt definierade och differentierade från kontrollerna?
7. Om färre än 100 % av möjliga fall och / eller kontroller i studiebasen valdes ut för studien, var fallen och / eller kontrollerna slumpmässigt utvalda från studiebasen?
8. Valdes kontroller ut i anslutning till fallen?
9. Kunde forskarna bekräfta att exponeringen / risken inträffade innan utvecklingen av tillståndet eller händelsen som definierade en deltagare som ett fall?
10. Var mätningarna av exponering / risk tydligt definierade, valida, pålitliga och genomförda konsekvent (inklusive samma tidsperiod) för alla deltagare i studien?
11. Var den som klassificerade exponering blind för deltagarnas fall-kontrollstatus?
12. Var kända confounders definierade och togs hänsyn till dessa i den statistiska analysen? Om matchning användes, tog forskarna hänsyn till det i analysen?

För fall-kontrollstudier ansågs studier med 0-4 jakande svar ha låg kvalitet, 5-8 vara av mellan kvalitet och 9-12 jakande svar vara av hög vetenskaplig kvalitet.

Av de 24 granskade studierna var alla utom en av medel eller hög kvalitet. Sju kohortstudier och 7 fall-kontroll studier bedömdes ha hög kvalitet. Av studier som bedömdes ha mellan kvalitet var 1 kohortstudie, 1 fall-kontroll studie (baserad på incidenta fall) och 7 prevalensstudier. Bedömningen av varje studies kvalitet utifrån kriterierna finns redovisad i Appendix C. De studier som exkluderades i den andra bedömningen av relevans (n=66) och den av de 24 som vid kvalitetsgranskningen ansågs ha låg kvalitet (n=1, och som därav exkluderades) finns redovisade i Appendix D.

### 5.3.3 *Statistiska metoder*

För att sammanfatta resultaten från studier kring viss specifik exponering och risk för att utveckla RA har vi poolat de studiespecifika resultaten avseende sambandets styrka till ett sammanfattande resultat men hjälp av ”the random effect model” (67).

## 6 Resultat

I föreliggande systematiska litteraturöversikt granskades i ett första skede över 1600 artiklar på abstrakt-nivå, varav 87 gick vidare till fulltextgranskning. Bland dessa 87 identifierades 24 artiklar som studerat arbetsrelaterad kemisk exponering och risk för att utveckla reumatoid artrit. Om resultat för olika definitioner av RA förekom i en och samma artikel är de resultat utvalda som anses ha högst validitet (till exempel incidenta RA fall över prevalenta, eller fall validerade av läkare snarare än självrapporterade). Om inte annat anges i tabellerna så är utfallet RA, inte subtyper av RA.

Av de studier som avser kemisk exponering och som inkluderats i granskningen har 23 bedömts ha medel- eller hög kvalitet (tabell 3). Av de 23 studierna var 8 från USA, 10 från Sverige, 1 från Finland, 2 från Malaysia, 1 från Storbritannien och 1 från Grekland. Sexton av studierna baserades på incidenta fall av RA och av dessa 16 bedömdes 14 vara av hög vetenskaplig kvalitet, varav ca hälften var svenska. Män ingår i totalt 19 studier, medan kvinnor initialt ingått i 12 studier (för att senare uteslutas på grund av låga tal i två). Alla studier utom tre har hanterat problemet med eventuell confounding från rökning.

**Tabell 3.** Sammanställning av studier och studieresultat där författarna undersöker associationen mellan kemisk yrkesexponering och RA.  
**Hög kvalitét – kohortstudier**

Studie	Deltagare i analysen	Confounders	Referensgrupp i analysen		Yrkesexponering	Utfall
			Referensgrupp	analysen		
Lundberg, 1994 (49) Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease	Personer i Sverige som angivit samma yrke i folk- och bostadsräkningarna 1960 och 1970 Män: 896 fall bland 375,035 män. Kvinnor: 629 fall bland 149,139. Exp via JEM	Ålder, län, kön, urbanisering	Hela den definerade befolkningen	<b>Män</b> Yrkesmässig exponering för: Bekämpningsmedel Lösningsmedel (hög grad) Lösningsmedel (låg grad) Asbest	<b>RR (95% CI)</b> 1,3 (0,8-2,0) 1,2 (1,0-1,6) 1,1 (0,9-1,4) 1,1 (0,9-1,3)	
Parks, 2011 (68) Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the women's health initiative observational study	Kvinnor: 78,861, deltagare i Womens Health Initiative Observational Study, USA, 194 incidenta fall av RA. Exp via själv-rapportering	Ålder, utbildning, geografiskt område, rökning, bmi mm.	Oexponerade för insektsmedel (på arbete eller på fritid)	<b>Kvinnor</b> Yrkesmässig exponering för insektsmedel	<b>HR (95% CI)</b> 1.39 (0.83-2.34)	
Blanc, 2015 (69) Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers	Män: 240,855 byggarbetare, varav 713 fall. Sverige Exp via JEM.	Ålder, rökning. Oorganiskt damm justerade för varandra	Oexponerade för kvartsdamm och andra typer av oorganiskt damm	<b>Män</b> Kvartsdamm (även betong)  Annat oorganiskt damm (asbest, andra isoleringsmaterial och cement men inte betong)	<b>RR (95 % CI)*</b> 1.33 (1.11-1.60) Seropos: 1.28 (1.02-1.61) Seroneg: 1.46 (1.03-2.07) 1.32 (1.11-1.57) Seropos: 1.27 (1.02-1.57) Seroneg: 1.28 (0.92-1.79)	



<p>Steenland, 2015 (70)</p> <p>A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA)</p>	<p>Män och kvinnor: 3713 som arbetat vid en fabrik i West Virginia, USA som tillverkat Teflon och andra PFOA produkter 1951-2001. 23 incidenta fall av RA. Exp via JEM.</p> <p>Kön, ålder, etnicitet, utbildning, BMI, rökning och alkohol.</p> <p>De med lägst kumulativ exponering för PFOA (baserad på kvartilindelning bland fallen sammantaget)</p>	<p><b>Män och kvinnor</b></p> <p>De med högst kumulativ PFOA exponering (kvartil 4)</p> <p>Statistiskt signifikant dos-respons vid jämförelse mellan de fyra kvartilerna (p=0.04)</p> <p><b>HR (95% CI)</b></p> <p>4.45 (0.99-19.9)</p>
<p>Parks, 2016 (71)</p> <p>RA in agricultural health study spouses: associations with pesticides and other farm exposures</p>	<p>Kvinnor: 23,699 makor till licensierade bekämpningsmedelsanvändare, 132 incidenta RA fall. USA. Exp via självrapportering.</p> <p>Ålder, stat och rökning</p> <p>Oexponerade (för bekämpningsmedel, eller för en viss arbetsuppgift)</p>	<p><b>Kvinnor</b></p> <p>15 olika pesticider analyserades; Exponerad för något bekämpningsmedel</p> <p>1.4 (1.0-1.6)</p> <p>Glyfosat (herbicide, ogränsmedel)</p> <p>1.4 (1.0-2.1)</p> <p>Maneb/Mancozeb (fungicide, svampmedel)</p> <p>3.3 (1.5-7.1)</p> <p>1.9 (0.97-3.6)</p> <p>DDT (insecticide, insektsmedel)</p> <p>1.7 (0.8-3.7)</p> <p>Permetrin (insecticide, insektsmedel)</p> <p>13 olika sysslor analyserades</p> <p>Applicera kemiska gödselmedel</p> <p>1.7 (1.1-2.7)</p> <p>Rengöring med lösningsmedel</p> <p>1.6 (1.1-2.4)</p> <p>Målning</p> <p>1.3 (0.9-1.9)</p> <p>Plantering</p> <p>1.3 (0.9-2.0)</p> <p><b>OR (95 % CI)</b></p>

<p>Meyer, 2017 (72) Pesticide exposure and risk of RA among licensed male pesticide applicators in the agricultural health study.</p>	<p>Män, 26,354 pesticidanvändare varav 220 fall, USA 43 olika bekämpningsmedel analyserade. Exp via självrapportering</p>	<p>Ålder, stat, rökning och utbildning</p>	<p>Aldrig använt den specifika pesticiden</p>	<p><b>Män</b> Någonsin använt: Insekt्सmedlet Karbaryl insekt्सmedlet Fonofos ogrä्सmedlet Chlorimuron ethyl ogrä्सmedlet EPTC Använt 14 eller fler olika bekämpningsmedel Statistiskt signifikant dos-responssamband avseende duration av användning observerat för: Insekt्सmedlen Karbaryl, Fonofos, Toxafen Ogrä्सmedlet Atrazin</p>	<p><b>OR (95 % CI)</b> 1.51 (1.03–2.23) 1.70 (1.22–2.37) 1.45 (1.01–2.07) 0.62 (0.40–0.96) 1.54 (1.02–2.32)</p>
<p>Vihlborg, 2017 (73) Risk of sarcoidosis and seropositive RA from occupational silica exposure in Swedish iron foundries</p>	<p>Män: 2,187 arbetare på järngjuteri jämfört med den svenska befolkningen. 30 fall bland de exponerade. Exp via JEM.</p>	<p>Personår under risk beräknades och stratifierades på kön, åldersgrupper och kalenderperiod</p>	<p>Låg eller ingen exponering för kvartsdamm</p>	<p><b>Män</b> Kvartsdamm Högsta kvartilen (årsmedelvärde (0.048+ mg/m3) jmf med oexponerade</p>	<p><b>SIR (95 % CI)</b> 1.52 (1.00–2.21) Seropos: 1.70 (1.01–2.69) Seroneg: 1.41 (0.68–2.59) Seropos: 2.59 (1.24–4.76)</p>

**Hög kvalitet – fall-kontroll studier (incidenta fall)**

<b>Studie</b>	<b>Deltagare i analysen</b>	<b>Confounders</b>	<b>Referensgrupp i analysen</b>	<b>Yrkesexponering</b>	<b>Utfall</b>
Olsson, 2004 (51) Occupations and exposures in the work environment as determinants for RA	Män: 74 fall och 382 kontroller. Kvinnor: 160 fall och 368 kontroller. Sverige Exp via självrapportering samt via JEM för organiskt damm.	Ålder och rökning (socialgrupp, ledskada och fysiskt ansträngande arbete ej confounders)	Oexponerade för resp exponering	<b>Män</b> Asbest Organiskt damm Mineraldamm (silika och/eller stendamm) Duration mineraldammis exponering Mineralolja	<b>OR (95 % CI)</b> 2.5 (1.0-6.8) 2.1 (0.9-4.9) 1.8 (0.6-5.5) signifikant trend 1.6 (0.7-3.4)
Stolt, 2005 (56) Silica exposure is associated with increased risk of developing RA	Män: 276 fall och 276 kontroller i Sverige Exp via självrapportering	Ålder, boende-område och rökning	Oexponerade för yrkesexponeringen	<b>Män</b> Kvartsdamm Stenborring eller stenkrossning	<b>OR (95 % CI)</b> 2.2 (1.2-3.9)* 3.0 (1.2-7.6)* RF+: 3.5 (1.1-11.2)* RF-: 1.7 (0.3-9.3)
Sverdrup, 2005 (74) Association between occupational exposure to mineral oil and RA	Män: 407 fall och 486 kontroller i Sverige Kvinnor: 1,419 fall och 1,188 kontroller Exp via självrapportering.	Ålder, geografiskt område och rökning	Oexponerade för alla arbetsuppgifter kopplade till kvartsdamm	<b>Män</b> Mineralolja	<b>RR (95 % CI)**</b> 1.3 (1.0-1.7) RF+: 1.4 (1.0-2.0) RF-: 1.0 (0.6-1.5) ACPA+: 1.6 (1.1-2.2) ACPA-: 1.0 (0.6-1.5)

Stolt, 2010 (61)	<p>Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA+ RA</p> <p>Män: 577 fall och 659 kontroller i Sverige. Exp via självrapportering.</p> <p>Ålder och geografiskt område rökning</p> <p>Oxponerade för alla arbetsuppgifter kopplade till kvartsdamm</p>	<p><b>Män</b> Kvartsdamm</p> <p><b>OR (95 % CI)* / **</b> 1.39 (0.98-1.96) ACPA+: 1.67 (1.13-2.48) ACPA-: 0.98 (0.57-1.66)</p> <p>Kvartsdamm bland rökare (current) ACPA+: 7.36 (3.31-16.8) ACPA-: 1.15 (0.42-3.15)</p> <p>Kvartsdamm: Stenborrning ACPA+: 2.34 (1.17-4.68) ACPA-: 0.96 (0.34-2.67)</p> <p>Kvartsdamm: Stenkrossning ACPA+: 2.03 (0.88-4.67) ACPA-: 1.34 (0.45-3.97)</p>
Yahya, 2014 (75)	<p>Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA+ RA in an Asian population</p> <p>Män: 137 fall och 206 kontroller i Malaysia. Exp via självrapportering.</p> <p>Ålder och geografiskt område, rökning (utbildning och etnicitet ej confounders)</p> <p>Oxponerade för alla arbetsuppgifter kopplade till kvartsdamm</p>	<p><b>Män</b> Kvartsdamm</p> <p><b>OR (95 % CI)*</b> 2.0 (0.9-4.6) ACPA+: 2.4 (1.0-5.6) ACPA-: 0.9 (0.2-4.5)</p>
Too, 2016 (76)	<p>Occupational exposure to textile dust increases the risk of RA</p> <p>Kvinnor: 910 fall och 910 kontroller i Malaysia. Exp via självrapportering.</p> <p>Ålder, geografiskt område (rökning, utbildning och etnicitet ej confounders)</p> <p>Oxponerade för textildamm</p>	<p><b>Kvinnor</b> Textildamm</p> <p><b>OR (95 % CI)</b> 2.8 (1.6-5.2) ACPA+: 2.5 (1.3-4.8) ACPA-: 3.5 (1.7-7.0)</p>

Ilar, 2019 (77)			<b>Män</b>	<b>OR (95 % CI)</b>	
Occupational exposure to asbestos and silica and risk of developing RA	Män: 3,623 fall och 36,880 kontroller från Sverige Kvinnor: 7,662 fall och 78,369 kontroller. Exp via JEM.	Justerat för län, ålder, indexår, rökning och alkoholkonsumtion Asbest och kvartsdamm justerades för varandra	Oexponerade för asbest	1.2 (1.0-1.3)* Seropos: 1.2 (1.0-1.4)* Seroneg: 1.2 (1.0-1.5)*	
			Asbest: Exponerad från 1970-	1.3 (1.1-1.5) Seropos: 1.3 (1.1-1.6) Seroneg: 1.3 (1.0-1.7)	
			Kvartsdamm: Någonsin exponerad	1.3 (1.2-1.5)* Seropos: 1.4 (1.2-6)* Seroneg: 1.3 (1.0-1.5)*	
			Kvartsdamm: Exponerad från 1970-	1.4 (1.2-1.7) Seropos: 1.5 (1.2-1.8) Seroneg: 1.3 (1.0-1.7)	
			<b>Kvinnor</b>		
			Oexponerade för asbest	1.0 (0.6-1.7)	
			Asbest: Någonsin exponerad	1.1 (0.8-1.5) Seropos: 1.2 (0.8-1.7) Seroneg: 0.8 (0.4-1.5)	
			Kvartsdamm: Någonsin exponerad		
			Oexponerade för kvartsdamm		

**Mellan kvalitet – kohortstudier**

Studie	Referensgrupp i analysen			Utfall
	Deltagare i analysen	Confounders	Yrkesexponering	
Parks, 2019 (78) Farming tasks and the development of RA in the agricultural health study	27,175 licensierade medellspruteförare från USA, varav 229 fall och deras 22,231 partners, varav 249 fall. Exp via självrapportering.	Stat, deltagartyp (användare/partner), rökning, utbildning och bekämpningsmedel	<b>Män och kvinnor</b> Besprutning med kemiskt gödningsmedel Lösningsmedel (ej bensin) Målning Byte av asbest bromsar	<b>HR (95 % CI)</b> 1.50 (1.11-2.02) 1.40 (1.09-1.80) 1.26 (1.00-1.59) 1.23 (0.86-1.75)

**Mellan kvalitet – fall- och kontrollstudier (incidenta fall)**

Studie	Referensgrupp i analysen			Utfall
	Deltagare i analysen	Confounders	Yrkesexponering	
Zeng, 2018 (79) Amount of smoking, duration of smoking cessation and their interaction with silica exposure in the risk of RA among males	Män: 599 fall och 1530 kontroller i Sverige. Exp via självrapportering.	Ålder och geografiskt område	<b>Män</b> Före detta rökare och exponerad för kvartsdamm Nuvvarande rökare och exponerad för kvartsdamm	<b>OR (95 % CI)</b> 3.9 (2.4-6.2) 7.5 (4.2-13.2)

Hög eller mellan kvalitet - Prevalensstudier (tvärsnittstudier och fall-kontrollstudier med prevalenta fall)				
Studie	Deltagare i analysen	Confounders	Referensgrupp i analysen	
			Yrkesexponering	Utfall
Klockars, 1987 (80) Silica exposure and RA	Män: 1,026 gränit- arbetare och ett okänt antal män ur den finska befolkningen	Ålder	Män Befolkningen Granitarbetare	<b>RR (95 % CI)</b> 5.08 (3.31–7.79)
Turner, 2000 (81) RA in workers exposed to silica in the pottery industry	Män: 43 fall och 172 kontroller i keramik- branschen Kvinnor 15 fall och 60 kontroller. UK. (ca hälften av fallen prevalenta). Exp via JEM.	Rökning och historia av att ha arbetat inom kolbrytnings- industrin	<b>Män</b> Kumulativ exponering kvartsdamm/1000 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{years}$ )  <b>Kvinnor</b> Kumulativ exp för kvartsdamm	<b>OR (95 % CI)</b> 0.71 (0.52–0.97)  1.13 (0.73–1.73)
Olsson, 2000 (50) Occupational determinants for RA	Män: 102 fall och 248 kontroller Kvinnor: 179 fall och 259 kontroller från den svenska befolkningen. Prevalenta fall Exp via självrapportering.	Ålder, kön, rökning och yrkesmässiga riskfaktorer	<b>Män</b> (yrkesfaktorer endast redovisade för män) Asbest Hydraulolja Bekämpningsmedel	<b>OR (95 % CI)</b> 1.8 (0.6-5.4) 1.4 (0.5-3.6) 1.2 (0.4-3.6)

De Roos, 2005 (82) RA among women in the Agricultural Health Study: risk associated with farming activities and exposures	Kvinnor: 135 fall och 675 kontroller i USA, Endast 33 av fallen incidenta. Exp via självrapportering.	Födelsedatum och stat (rökning ej confounder)	Oxponerade för yrkesexponeringen	<b>Kvinnor</b> Kvartsdamm Svetsrök Bekämpningsmedel totalt (något av 47 specifika)	<b>OR (95 % CI)</b> 1.9 (0.5-7.4) 1.8 (0.6-5.6) 1.2 (0.8-1.7)
Noonan, 2006 (83) Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population	129 fall och 1,482 kontroller från Montana, USA. Exp via självrapportering. Inte justerat för kön.	Restriktiv spirometri, Oklart. Troligen parenkymavvikelse och rökning.	oxponerade för de olika yrkes-exponeringarna	<b>Män och kvinnor</b> Ofta hanterat vermiculitisolering (innehållande asbest) Damm- eller vermiculitexponering vid andra jobb Asbestexponering i militären	<b>OR (95 % CI)</b> 1.89 (1.17-3.04) 1.65 (1.14-2.39) 2.11 (1.04-4.30)
Koureas, 2017 (84) Increased Frequency of RA and Allergic Rhinitis among Pesticide Sprayers and Associations with Pesticide Use	Män: 80 bekämpningsmedels-sprutförare och 80 män från befolkningen i Thessaly, Grekland. 6 fall bland sprutare och 0 bland kontroller. Exp via självrapportering.	Ålder, rökning, alkoholkonsumtion och användning av en traktor utrustad med en stängd hytt	Hög vs. låg yrkesexponering från det totala antalet bekämpningsmedel applikationer under hela livslängden Hög vs. låg yrkesexponering av det totala området besprutat under hela livslängden.	<b>Män</b> Bekämpningsmedel oavsett typ Insektsmedel Ogräsmedel Svampmedel	<b>OR (95 % CI)</b> 43.07 (3.09-600.67) 15.29 (1.24-189.02) 5.01 (0.51-49.33) 14.39 (1.38-150.37)
				Bekämpningsmedel oavsett typ Insektsmedel Ogräsmedel Svampmedel	3.90 (0.49-31.33) 2.82 (0.41-19.54) 3.51 (0.45-27.20) 5.85 (0.82-41.02)



Schmajuk, 2019 (85) Prevalence of Arthritis and RA in Coal Mining Countries of the US	973 män $\geq 50$ år boende i områden med kolgruvor, 122 RA fall, 407 med artrit exkl RA och 444 deltagare utan artrit . USA. Exp via självrapportering.	Rökning, ålder etnicitet, ergonomiska faktorer	Oexponerad för kol och kvartsdamm	<b>Män</b> Kolexponering (kolbrytning) Kvartsdammsexponering, ej kolbrytning	<b>OR (95 % CI)</b> 3.6 (2.1–6.2) 2.1 (1.1–3.9)
--	--	---	---	---	---

Förkortningar: Exp, exponering; HR, Hazard Ratio; OR, Odds Ratio; PFOA, perfluorooctanoic acid; PM, Particulate Matter; Ppb, Parts Per Million; RA, Rheumatoid Arthritis; RR, Relativ Risk, SIR, Standardised Incidence Ratio; SLE, Systemic Lupus Erythematosus;

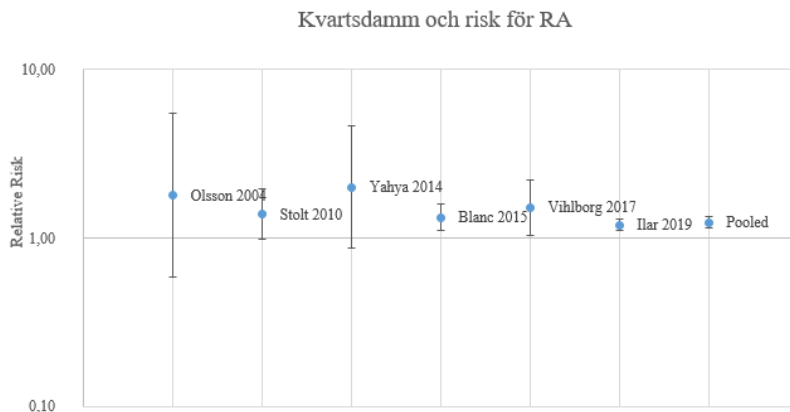
\*Ingen ökad risk hos icke rökare när man stratifierade utfallet på rökstatus.

\*\* Ingen ökad risk hos exponerade som inte hade någon Shared Epitope

För män och kvinnor sammantaget fanns det tre yrkesexponeringar där minst två studier funnit en överrisk för RA och minst en av dessa justerat för rökning: kvartsdamm, bekämpningsmedel och asbest. Bland män fanns det två yrkesexponeringar som uppfyllde detta kriterium: kvartsdamm och asbest. Endast ett fåtal studier har inkluderat kvinnor i analysen. Bland kvinnor fanns det ingen yrkesexponering där minst två oberoende studier funnit en överrisk för att utveckla RA.

Yrkesmässig exponering för kvartsdamm är den specifika yrkesexponering som mest utförligt studerats med avseende på dess association till RA risk. Av de totalt 23 studier som ingår i den här aktuella systematiska litteraturoversikten över kemisk yrkesexponering har 12 undersökt olika aspekter av sambandet mellan kvartsdammsexponering och RA. En översikt av resultaten avseende studier som baserats på *incidenta* fall av RA redovisas i figur 5. Det poolade estimatet för män var 1,35 (1,21-1,49) (random effects model), baserat på 6 studier (51,61,69,73,75,77)(studien av Stolt et al 2005 (56) respektive av Zeng et al (79) baseras på i stort sett samma material som Stolt et al 2010 (61), varför dessa uteslutits).

Fem av dessa studier har även rapporterat resultat relaterat till RA-subtyp (61,69,73,75,77). En signifikant överrisk observerades för både seropositiv- och seronegativ RA. För seropositiv RA var det poolade estimatet 1,42 (1,27-1,58) och för seronegativ RA 1,30 (1,08-1,57). Avseende seronegativ RA fanns här en skillnad relaterad till hur exponeringen mätts. För studier där exponeringen uppskattats med jobb-exponeringsmatris (69,73,77) observerades en överrisk (OR 1,36) emedan man i studier baserade på självrapporterad information om exponering inte observerade något signifikant samband mellan kvartsdamm och seronegativ RA (OR 0,97) (61,75).



**Figure 5.** Översikt av resultaten avseende studier som baserats på incidenta fall av RA

TVÅ studier baserade på incidenta fall har undersökt dos-respons mellan varaktigheten av kvartsdammsexponeringen och risk för RA (51,77). I bägge studierna observerades ett statistiskt signifikant samband mellan duration av exponering och risk för RA. Ilar et al observerade dessutom detta för såväl seropositiv RA som för seronegativ RA (77). För de som längst varit exponerade för kvartsdamm var den relativa risken för att utveckla ACPA positiv RA 2,3 (1,4-3,8) jämfört med oexponerade. För ACPA negativ RA var motsvarande relativ risk 1,7 (0,9-3,1) (77).

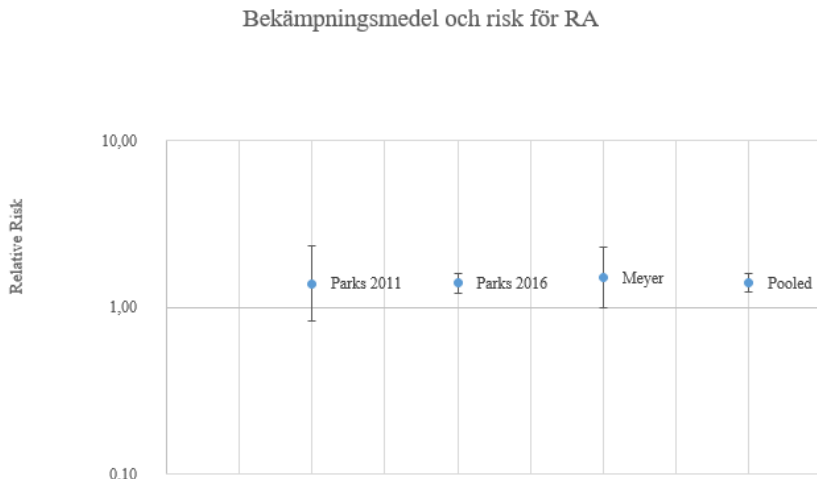
De fem artiklar som analyserat kombinationen av kvartsdammsexponering och rökning har alla funnit att risken associerad med kvartsdamm gäller framförallt om man är rökare (eller har varit) (56,61,69,75,77). I ingen av studierna observerades ett statistiskt signifikant samband mellan kvartsdamm och risk för RA bland aldrig rökare. Dvs det finns tecken på interaktion mellan kvartsdamm och rökning avseende risk för RA. I artikeln publicerad av Stolt et al (61) observerades att risken för kvartsdammsexponerade rökare att utveckla ACPA positiv RA var starkt förhöjd jämfört med personer som aldrig rökt eller varit exponerade för kvartsdamm (OR= 7,36 (3,31-16,4))(61). Två studier har formellt analyserat interaktionen mellan kvartsdamm och rökning avseende ACPA positiv RA och bägge har funnit en sådan (61,75). I Stolt et al skattades attributable proportion due to interaction till 0,6 (0,26-0,95), vilket innebär att 60 procent av fallen som är dubbelxponerade, dvs både exponerade för kvartsdamm och röker, kan hänföras till interaktionen mellan kvartsdamm och rökning per se (61). Zeng et al har visat att denna interaktionseffekt ökar med kumulativ dos av rökning (79). Hon undersökte även hur interaktionseffekten påverkas av om man slutar röka och fann att interaktionseffekten mellan rökning och kvartsdammsexponering sakta avtar med tiden, vilket stärker evidensen för ett kausalsamband.

Risken för RA förenad med kvartsdammsexponering hos kvinnor har studerats i endast 3 studier (77,81,82), varav två huvudsakligen baserade på prevalenta fall (81,82). I ingen av dessa har någon signifikant association observerats.

Associationen mellan yrkesmässig exponering för bekämpningsmedel och förekomst av RA har studerats i sex studier (49,68,71,72,82,84). Samtliga studier som bedöms ha hög eller medelhög kvalitet och som analyserat sambandet mellan bekämpningsmedel och RA risk har observerat ett samband (dock ej statistiskt signifikant i alla). Tre av dessa studier härstammar från "Agricultural Health Study", som är en longitudinell kohortstudie av licensierade bekämpningsmedelssprutförare och deras makor, i USA (71,72,82). Man har även studerat ett stort antal specifika preparat som framgår av tabell 3. För vissa av dessa har signifikanta dos-respons samband observerats. Studien av De Roos et al. (82) är väsentligen överlappande med Parks et al 2016 (71).

I figur 6 redovisas associationen mellan yrkesmässig exponering för bekämpningsmedel och risk för RA bland män och kvinnor baserad på de tre av studierna som baserats på *incidenta* fall (och där De Roos et al (82) exkluderats)(68,71,72). Det poolade estimatet var 1,41 (1,25-1,60). Väl att märka är att de bägge första studierna (68,71) avser kvinnor emedan den tredje studien (72) avser män. Resultaten för kvinnor liknar dock de för män (OR 1,4 respektive OR 1,5).

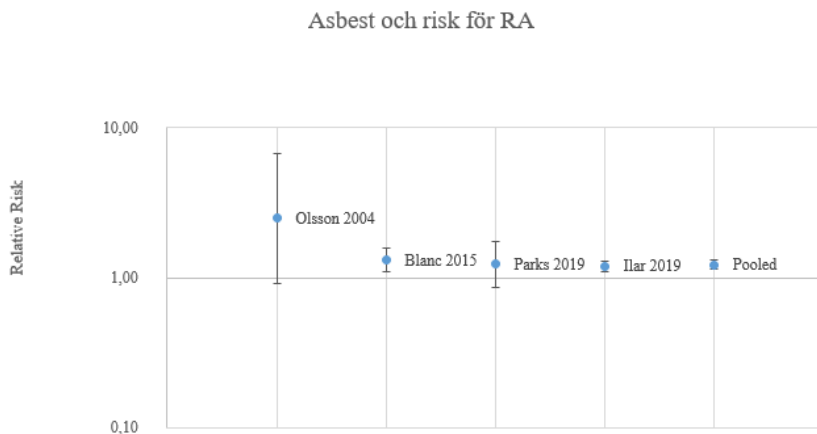
Ingen av det tre studierna analyserade sambandet relativt RA subtyp.



**Figur 6.** Associationen mellan yrkesmässig exponering för bekämpningsmedel och risk för RA bland män och kvinnor

Sju studier har analyserat sambandet mellan yrkesmässig exponering för asbest och RA (49,50,51,69,77,78,83). I samtliga dessa sju studier observerades ett samband mellan asbest och förekomst av RA, dvs sambandsestimatet var större än ett (dock ej statistiskt signifikant i 3 av dem). Associationen mellan yrkesexponering för asbest och risk för att utveckla RA bland män illustreras i figur 7 (baserad på de fyra studier som inkluderat *incidenta* fall (51,69,77,78). Det poolade estimatet resulterade i en relativ risk om 1,23 (1,14-1,31). Om studierna baserade på självrapporterad exponering (51,78) utesluts så blir det poolade estimatet 1,22 (1,14-1,31). Resultaten ovan gäller män. I den enda studie som särredovisat resultat för kvinnor observerades inget samband för dessa (77). Det bör tilläggas att exponeringen mätts via en job-exponeringsmatris i tre av de sju studierna (49,69,77), vilket i regel leder till viss underskattning av sambandets styrka. Två av studierna (studien av Blanc

et al (69) och av Ilar et al (77)) studerade även associationen mellan asbest-exponering och RA-subtyp. Bägge observerade ett samband av ungefärligen samma storlek avseende seropositiv RA respektive seronegativ RA.



**Figur 7.** Associationen mellan yrkesexponering för asbest och risk för att utveckla RA bland män.

Parks har i två, delvis överlappande studier funnit ett samband mellan exponering för lösningsmedel respektive målning och risk för att utveckla RA (71,78). I den senaste och mest omfattande studien kvantifierades sambandets styrka avseende lösningsmedel till en relativ risk om 1,40 (1,09-1,80) och avseende målning till en relativ risk om 1,26 (1,00-1,59)(78). Sambandet mellan yrkesmässig exponering för lösningsmedel och RA har även studerats i studien av Lundberg et al (49). I denna studie baserades exponeringsklassificeringen på en job-exponeringsmatris och den relativa risken för sjukhusvård för RA var 1,2 (1,0-1,6) för de med hög exponering för lösningsmedel jämfört med oexponerade.

Yrkesexponering för mineralolja har i två studier observerats vara associerad med en förhöjd risk för RA bland män (50,74). Det poolade estimatet var för RA: OR=1,33 (1,03-1,71). Dock bör observeras att den ena av dessa två studier var baserad på prevalenta fall (50).

I en studie på kvinnor utförd i Malaysia har man observerat ett samband mellan exponering för textildamm och risk för RA (OR 2,8 (1,6-5,2))(76). Sambandet observerades både för ACPA positiv RA och för ACPA negativ RA.

I en studie baserad på anställda på en fabrik där PFOA (perfluorooctanoic acid) tillverkats observerades ett statistiskt signifikant dos-respons samband mellan kumulativ dos av PFOA och risk för RA (70).

## 7 Diskussion

Syftet med denna systematiska litteraturöversikt var att belysa associationen mellan yrkesrelaterad kemisk exponering och risken för att utveckla RA. Av över 1600 sökträffar i Pub Med och Google Scholar identifierades 87 artiklar som granskades, 24 av dessa uppfyllde de uppsatta inklusions- och exklusionskriterierna och granskades med avseende på vetenskaplig kvalitet (varav en sedan uteslöts på grund av låg kvalitet). Detta kapitel kommer att diskutera resultaten av granskningen i förhållande till biologiska mekanismer, men även lyfta metodologiska frågor med avseende på forskningsmetoden.

### 7.1 Resultatdiskussion

Vid den systematiska granskningen av kemiska arbetsexponeringar observerades bland att kvartsdamm, bekämpningsmedel och asbest var associerade med en högre risk att utveckla RA i minst två oberoende studier som bedömts vara av hög eller mellan hög kvalitet samt där minst en justerat för rökning. Sambandet mellan kvartsdamm respektive asbest och risk för RA observerades i prospektiva såväl som i retrospektiva studier och oavsett om exponeringsklassificeringen gjorts på basis av jobb-exponeringsmatris eller på basis av självrapportering.

Samband mellan yrkesmässig exponering för kvartsdamm och RA har även observerats i studier där hälsoutfall studerats på yrkesnivå. Klockars et. al. fann exempelvis i en studie utförd i Finland att granarbetare hade en högre risk att sjukpensioneras på grund av RA (framförallt seropositiv RA) jämfört med den generella populationen (80). I Sverige har man observerat att gruvarbetare och stenbrottsarbetare (47) samt murare och betongarbetare (86) har en högre förekomst av RA än den generella populationen. Även i USA har en förhöjd förekomst av RA hos personer som exponerats för kvartsdamm observerats (85).

Avseende kvartsdamm så observerades en signifikant överrisk för både seropositiv- och seronegativ RA. För seropositiv RA var det poolade estimatet 1,42 (1,27-1,58) och för seronegativ RA 1,30 (1,12-1,67). Avseende seronegativ RA fanns här en skillnad relaterad till hur exponeringen mätts. För studier där exponeringen uppskattats med jobb-exponeringsmatris (69,73,77) observerades en överrisk emedan man i studier baserade på självrapporterad

information om exponering inte observerade något signifikant samband mellan kvartsdamm och seronegativ RA (61,75). Ytterligare studier är önskvärda för att undersöka denna eventuella skillnad och i vad mån den kan vara relaterad till olika precision i exponeringsinformationen eller kvarvarande confounding.

Resultaten för de kemiska exponeringarna kvartsdamm och asbest sågs huvudsakligen hos män, sannolikt beroende på att färre studier studerat kvinnor, att kvinnor i mindre uträkning arbetar i yrken där dessa exponeringar förekommer, samt att när så är fallet, kvinnor exponeras i lägre doser än män (77). Det finns få anledningar att tro att den biologiska effekten av luftvägs-exponeringar med avseende på uppkomst av RA skulle skilja sig mellan kvinnor och män. Det finns inga signifikanta skillnader i effekter av cigarettrök vad gäller risk att utveckla RA mellan män och kvinnor. Också den hypotetiska biologiska effekten av cigarettrök och kvarts (byggande på gen-omgivnings-interaktion som observerats selektivt för ACPA-positiva RA, men ej för ACPA-negativ RA), bedöms vara densamma för män och kvinnor. Det kan finnas andra biologiska mekanismer vid andra luftburna exponeringar (till exempel textildamm), där könsskillnader finns. Men här har vi i dagsläget ingen vare sig epidemiologisk eller biologisk information.

Exponering för textildamm observerades vara förenat med risk för RA i en studie baserad på kvinnor i Malaysia (76). Den malaysiska kontexten lämpar sig väl för att studera detta samband eftersom extremt få malaysiska kvinnor röker samt att mycket klädtillverkning idag sker i Malaysia. Det är intressant att notera är att Hellgren observerade förhållandevis hög prevalens av RA bland såväl manliga som kvinnliga textilarbetare i Sverige under slutet av 1960-talet (87). Koskela har beskrivit att kvinnor i Finland som arbetat med rå bomull hade en högre risk för sjukpensionering i RA jämfört med totalbefolkningen under perioden 1969-1981 (88).

Eftersom autoantikroppar som ACPA och RF har hittats i serum hos patienter före ledinflammationen brutit ut (12), finns det anledning att tro att immuniteten mot citrullinerade peptider och produktion av reumatoid faktorer initialt utlöses utanför lederna (89). Ökande bevis tyder på att lungorna är den plats där RA-specifik autoimmunitet kan initieras (90,91). Samtidigt har de flesta studierna av samband mellan luftvägsexponering och RA visat en överrisk för både seropositiv och seronegativ sjukdom, något som innebär att initiering av antikroppssvar med produktion av ACPA och/eller RF inte kan utgöra hela förklaringen till sambandet mellan luftvägsexponeringar och RA. Det har under lång tid varit känt att såväl kortvarig som långvarig exponering för luftburna partiklar (PM) kan orsaka sjukdomar i andningsorganen och hjärt-kärlsystemet (92,93). Det specifika ämnets egenskaper, dess kemiska sammansättning, samt genetiska egenskaper hos individen påverkar kroppens försvarsmekanismer och därmed andelen av PM som når lungan. Om kroppens

förmåga att göra sig av med luftburna föroreningar skadas av inandning av alltför stora mängder av vissa föroreningar, t.ex cigaretttrök, så kommer en större andel också av andra föroreningar att nå alveolerna. Cigaretttrök har en skadlig effekt på kroppens försvarssystem mot luftburna ämnen, eftersom denna negativt påverkar den skyddande effekten av flimmerhåren i luftvägsregionen (94). Detta innebär att hos rökare når en högre andel av andra skadliga ämnen längre ner i lungan jämfört med hos icke-rökare. Exponering för andra luftburna exponeringar såsom stendamm och asbest är här av särskilt intresse eftersom det är känt att dessa kan orsaka andra typer av inflammatoriska reaktioner i lungan, resulterande i till exempel fibros (95,95). Detta skulle kunna förklara interaktionen mellan kvartsdammsexponering och rökning som observerats vad gäller risk för RA.

Fraktionen av PM som når luftvägarna beror även på den aerodynamiska diametern; därför kommer en större fraktion av partiklar med liten aerodynamisk diameter att nå lungan jämfört med partiklar med större aerodynamiska storlekar (97,98). Följaktligen är den aerodynamiska diametern starkt kopplad till vilken typ av luftvägssjukdom som kommer att uppstå. Partiklar med en aerodynamisk storlek större än 10  $\mu\text{m}$  - som organiska damm - passerar sällan genom näsan eller halsen, och endast cirka 20 % av 10  $\mu\text{m}$  partiklar kan nå in i de nedre luftvägarna vid näsandning (98). Den respirabla fraktionen är den fraktion av PM som penetrerar bortom bronkiolerna i lungans alveolära region. För 4  $\mu\text{m}$  partiklar är den respirabla fraktionen 50 % (99). Det är den aerodynamiska diametern snarare än partikelns längd som avgör var den kommer att fastna i luftvägarna. Det är därför fibrösa damm som asbest - som kännetecknas av sin längd och längd/breddkvot - kan nå lungorna där de är kända för att orsaka stor skada, istället för att stanna högre upp i luftvägarna (100,101).

För att förstå hur ett luftburet ämne orsakar sjukdom måste vi också ta hänsyn till egenskaper och beteenden hos individen. Fysisk arbetsbelastning påverkar till exempel andningsmönstret när det gäller tidalvolymen, andningsfrekvensen och om man andas in med näsa eller mun. Mängden luft som andas in under en 8 timmars arbetsdag kan öka från 2 800 liter till 10 000 liter för en person som arbetar med hårt fysiskt arbete (102). En annan faktor som påverkar den fraktion som deponeras är om man redan har en andningssjukdom, till exempel astma (103). Dosen kan dessutom påverkas av yttre faktorer i arbetsmiljön, till exempel korrekt användande av säkerhetsutrustning och ett väl fungerande ventilationssystem.

Toll-like receptorer (TLR) är receptorer som finns på membranet hos immunceller. De spelar en viktig roll i det medfödda immunsvaret eftersom de hjälper till att aktivera immunresponsen mot patogena invasioner. När TLR



känner igen främmande komponenter – så kallade patogenassocierade molekylära mönster (PAMP) – aktiveras de, vilket kommer att leda till en aktivering av olika transkriptionsfaktorer, såsom NF- $\kappa$ B i cellernas signalsystem. NF- $\kappa$ B stimulerar vidare produktionen av pro-inflammatoriska cytokiner.

En hypotes är att kemiska luftburna exponeringar, såsom kvartsdamm och komponenter i cigarettrök, modifierar TLR's aktivitet (104,105), vilket kan leda till en aktivering av citrullinerande enzym Peptidylarginine deiminases (PAD). PAD-medierad citrullination spelar en central roll i utvecklingen av ACPA-positiv RA, eftersom den genererar neoantigener som kan bli mål för autoantikroppar, här ACPA, som ursprungligen producerats i lungan. Denna hypotes stöds av forskning som visar att cigarettrök ökar uttrycket av PAD2-enzymet i bronkialslemhinnan och alveolära facket (90,106-108). Följaktligen aktiverar luftburna exponeringar PAD:er och detta leder till citrullination av autoantigener. TLR kan dessutom orsaka produktion av pro-inflammatoriska cytokiner (104,105) och aktivering av antigenpresenterande celler (APC) (109) i lungan, vilket leder till lokal aktivering av T-celler och efterföljande produktion av autoantikroppar (110,111).

En annan potentiell mekanism för hur luftburna exponeringar kan orsaka RA involverar oxidativ stress. Kvartsdamm (112,113) rökning (114) och PM (115) har visats generera reaktiva syreradikaler (ROS) och kan därmed orsaka oxidativ stress. ROS kan utlösa ett immunsvaret i lungan genom att aktivera proteinkomplexet NF- $\kappa$ B (116-118), som reglerar transkriptionen av flera gener relaterade till immunfunktioner. NF- $\kappa$ B aktiverar lymfocyt-T-hjälparcell (Th1), vilket kan stimulera produktionen av pro-inflammatoriska cytokiner som TNF- $\alpha$  och IL1 (119). Denna händelsekedja kan bidra till att utlösa en lokal lunginflammation och efterföljande systemisk inflammation.

## 7.2 Metoddiskussion

Ett av kriterierna för att en studie skulle ingå i den föreliggande kunskapsöversikten var att utfallet i studien avsåg insjuknande i ledgångsreumatism, mätt med incidens. Fallen skall vidare ha validerats på något sätt (enbart självrapportering räcker inte). Dock har även studier baserade på prevalenta fall förtecknats (för fullständighetens skull, givet att de är av god kvalitet). För slutsatser beaktas dock endast studier baserade på incidens av RA. Vi har således inte inkluderat studien där man studerat dödlighet i RA. Dödligheten bland personer med RA påverkas av många andra faktorer än exponering före sjukdomsdebut. Till exempel behandling och livsstilsfaktorer kommer sannolikt att påverka tidpunkten för döden. Sådana faktorer kan skilja sig mellan exponerade och oexponerade när man jämför personer som utsätts för kemiska ämnen med oexponerade. Studier som undersöker sambandet mellan kemisk

exponering på arbetsplatsen och dödsfall med RA på dödsintyget kommer således att innehålla ytterligare potentiella källor till systematiska fel jämfört med studier baserade på incidens av RA. Vidare skulle studier av sambandet mellan kemisk exponering och dödlighet i RA, baserade på yrke såsom sker vid användandet av job-exponeringsmatriser, kunna påverkas av möjligheten att stanna kvar i sitt yrke, vilket troligen skulle leda till en underskattning av sambandets styrka. Till exempel det är troligt att en person som arbetar med bergborrning inte kommer att kunna fortsätta med den uppgiften om vederbörande har svåra RA-symptom (och byta yrke).

Litteratursökningen har baserats på mycket vida kriterier, bland annat ingick yrke som en sökterm. Detta innebar att över 1600 abstract identifierades för vidare analys av relevans. Sannolikheten att vi förbisett studier som behandlar yrkesrelaterad kemisk exponering och risk för att utveckla RA får därmed betraktas som mycket liten.

Kvalitetsbedömningen har skett genom att man fått 0 eller 1 poäng på ett antal frågor. Bedömningen är redovisad i appendix C. Ingen viktning mellan frågorna har gjorts. Fördelen med förfaringsättet är att det blir helt transparent. Nackdelen är att studier med sannolik stor bias ändå kan få bra poäng och därmed bedömas ha hög eller mellan kvalitet. Detta gäller dock endast ett fåtal studier. Vår bedömning är att även om vi skulle använt oss av en mer ”sträng” skala i kvalitetsbedömningen skulle detta inte ha påverkat slutsatserna i den systematiska kunskapsöversikten avseende kemiska exponeringar i arbetsmiljön.

I denna granskning har kvaliteten överlag varit bäst hos de skandinaviska studierna, något som kan bero på tillgången till registerdata och möjligheten att genomföra populationsbaserade studier. Det blir därmed en avvägning mellan vilken kvalitet man kan acceptera, och samtidigt att få med en bredd av studier från olika världsdelar. I USA är det exempelvis vanligare att studera död från RA, eller att enbart använda sig av självrapporterad RA diagnos, vilket leder till att studien utesluts från vår granskning.

Vissa studier som vi har identifierat har använt sig av delvis överlappande studiepopulation. Vid slutbedömningen har vi tagit hänsyn till detta och enbart inkluderat den mest relevanta av de överlappande studierna.

Mätning av kemisk exponering i arbetsmiljön kan ske på flera olika sätt. Ett sätt är att de individer som ingår i den aktuella studien tillfrågas om sin exponeringshistorik för olika ämnen eller aktiviteter. Ett annat är att använda en så kallad job-exponeringsmatris. I en sådan matris anges grad av exponering för en yrkesgrupp. Skapandet av en job-exponeringsmatris kan ske på basis av självrapporterad exponering av individerna i respektive yrkesgrupp, eller att en expert (exempelvis en yrkeshygieniker) klassar exponeringsgraden inom olika

yrken. Det kan även ske via direkt mätning av exponeringsnivå på ”representativa” arbetsplatser som sedan tilldelas yrkesgruppen. En av fördelarna med att använda en job-exponeringsmatris i studier av sambandet mellan arbetsmiljöexponering och sjukdom är att individerna klassificeras avseende exponering oberoende av vad de själv vet om eller upplever. Detta innebär att viss typ av bias kan leda till överskattning av sambandets styrka kan undvikas. Å andra sidan leder användandet av job-exponeringsmatris för exponeringsklassificering i regel till att styrkan av studerade samband mellan exponering och sjukdom underskattas. Att i en studie använda individens egenrapporterade exponering, speciellt då individer tillfrågats retroaktivt, det vill säga fallen i studien tillfrågas efter det de fått sin sjukdom, kan leda till att studerade samband överskattas. Faktorer som påverkar graden av sådan eventuell bias är hur frågan kring exponering ställts samt individens kunskap om det studerade sambandet. I de fall-kontrollstudier som ingår i den här aktuella systematiska kunskapsöversikten där studieindividerna själva har tillfrågats om sin exponering har frågorna ställts avseende arbetsaktiviteter, till exempel om man arbetat med stenkrossning. Svaren på den typen av frågor är mindre behäftade med subjektiva svar än om man frågar om man exponerats för visst ämne. I de flesta av dessa studier har man även information om individens yrkeshistorik vilken kan kombineras med den självrapporterade informationen. Sammantaget så är vår bedömning att även om självrapporterad information generellt kan leda till bias i form av överskattning av sambandets styrka, så är sannolikheten för detta låg i de studier som ingår i den här aktuella systematiska kunskapsöversikten.

Det är också värt att notera att resultaten beträffande kvarts är relativt samstämmiga mellan studier där exponeringsklassificeringen baserats på job-exponeringsmatris och de med självrapporterad information (OR 1,35 respektive OR 1,48). Om studierna baserade på självrapporterad information exkluderas blir det poolade estimatet OR 1,35 (1,23-1,50) jämfört med OR 1,36 (1,23-1,50) med dessa studier inkluderade.

Sammanfattningsvis så ger denna kunskapsöversikt starkt stöd för ett samband mellan yrkesmässig exponering för kvartsdamm och risk för att utveckla RA. Stödet för asbest och bekämpningsmedel avseende RA risk är i jämförelse med det för kvartsdamm något mindre.

## 7.3 Kunskapsluckor

### 7.3.1 *Luftburna arbetsrelaterade exponeringar*

Resultaten från denna systematiska litteraturöversikt stärker hypotesen om att framförallt luftburna exponeringar är förknippade med en ökad risk för att

utveckla RA. Granskningen utgör en grund för framtida forskning på flera områden.

Det finns många luftburna exponeringar där kunskapsläget är mycket begränsat vad avser dessas eventuella påverkan på risken att utveckla RA. Baserat på befintlig litteratur och resultaten i denna litteraturoversikt skulle luftburna exponeringar av intresse att studera vara svetsrök, nanopartiklar, organiska- och oorganiska lösningsmedel, olika typer av bekämpningsmedel och olika typer av organiskt damm samt även metaller. Dessa är alla exponeringar som finns i produktions- eller jordbruksindustrin, och där association till andnings- och / eller autoimmuna sjukdomar har observerats, men där effekterna på utvecklingen av RA är helt eller delvis outforskade.

En av anledningarna till att förhållandevis få yrkesbetingade kemiska luftvägsexponeringar hittills har studerats är att vissa av dem är relativt sällsynta eller så har pålitliga exponeringsdata saknats. Det senare gäller bland annat exponering för luftföroreningar som kan antas vara vanliga hos yrkesförare av olika slag, men där exponeringen kan variera mycket mellan olika arbetsplatser och situationer. Både vad gäller sällsynta och svårsmäta exponeringar finns det därmed stora kunskapsluckor. När det gäller luftföroreningar, främst relaterade till trafik och förbränning, och risk för att utveckla RA har samband observerats i några studier (120-121) även om kunskapsläget är långt ifrån konklusivt. Våra egna studier i den relativt rena miljön i Stockholm noterade inga tydliga effekter på RA-risken för variationer i mängd och storlek på partiklar och kemikalier som används för att övervaka luftföroreningar (122). I en landsomfattande studie från Taiwan observerades dock tecken på en ökad risk för RA bland invånare utsatta för NO<sub>2</sub> (123).

Rökning och stendammsexponering har observerats interagera avseende risk för att utveckla RA (61,75). Interaktion mellan rökning och andra yrkesassocierade luftvägsexponeringar såväl som mellan olika yrkesexponeringar bör studeras ytterligare.

En annan kunskapslucka är relaterad till genetik. Det är sannolikt så att effekten av luftvägsexponering beror av individens genetik. För rökning har en sådan interaktion konstaterats men den vanligaste genetiska riskfaktorn för RA (HLA-DRB1 SE) avseende risken att utveckla framförallt ACPA positiv RA (32,33,58-60). Intressant är att man observerat en interaktion mellan yrkesrelaterad exponering för textildamm och HLA-DRB1 SE (76). Detta gör att fortsatta studier inom detta område är värdefulla för att fullt förstå vilka individer som är speciellt känsliga för vissa yrkesexponeringar. Sådana studier bör inkludera analyser av subtyper av RA.

### 7.3.2 *Andra arbetsmiljörelaterade faktorer.*

Socioekonomisk status är relaterat till risk för RA, även efter korrigering för specifika kända riskfaktorer (rökning, alkohol och andra livsstilsfaktorer). Detta faktum talar för att arbetsrelaterade faktorer är av intresse att studera mer ingående. Studier av psykosociala faktorer som stress och sociala nätverk har rapporterat små eller inga effekter på RA efter korrigering för rökning och andra kända riskfaktorer (124). Emellertid har vissa fysiska exponeringar såsom ledbelastning uttryckt som vissa repetitiva rörelser (125), arbeta i kyla (126) eller att ha varit involverade i skift / nattarbete (127) förknippats med en måttligt ökad risk för RA. Kunskapsläget kring dessa faktorerers effekt är dock mycket knapphändig och fler studier behöver genomföras, gärna med uppdelning på RA subtyp och med hänsynstagande till genetik, eftersom det är troligt att vissa exponeringar endast ökar risken för personer med vissa genotyper.

## 8 Slutsatser

### 8.1 Huvudfynd

Exponering för vissa yrkesrelaterade ämnen har visats vara signifikant förknippade med en ökad risk för RA. För en av dessa exponeringar, kvartsdamm, finns en signifikant interaktion med exponering för cigarettrök. För några av de yrkesrelaterade exponeringarna, liksom för cigarettrök är risken att utveckla RA betydligt ökad hos individer med viss genetisk profil.

Insatser för att förebygga utveckling av RA med hjälp av prevention mot yrkesrelaterade orsaker bör därmed främst riktas mot vissa typer av luftvägsexponeringar. En viktig förebyggande åtgärd är också att avråda från rökning, som kan samverka med den yrkesmässiga exponeringen. I framtiden kan det bli aktuellt att identifiera individer med särskilt stor risk att utveckla RA genom analys av gener och biomarkörer (framför allt auto-antikroppar) och särskild avråda sådana individer från arbete som innebär exponering för potentiellt skadliga luftvägsagens.

### 8.2 Kliniska och samhällsliga konsekvenser

RA är en av de vanligaste autoimmuna sjukdomarna i världen och det är av stor vikt att hitta modifierbara riskfaktorer. Därför är det viktigt för forskare, läkare och beslutsfattare att känna till att miljörelaterade riskfaktorer för RA

finns både i individers levnadsvanor och i den yrkesmässiga kontext vederbörande befinner sig i. Arbetsplatser med höga nivåer av farliga exponeringar i luften kan leda till en större risk för RA samt andra sjukdomar relaterade till inflammatoriska processer som startar i luftvägarna (exempelvis KOL och hjärtinfarkt). Exponering för kvartsdamm är mycket utbredd och även om nivåerna har minskat sedan 1960-talet är kvartsdamm fortfarande en betydande yrkesassocierad riskfaktor och förmodligen en av de mest förbisedda.

Kunskap om modifierbara arbetsrelaterade riskeponeringar bör spridas till anställda, arbetsgivare och beslutsfattare för att förhindra sjukdom genom att minska eller eliminera sådana faktorer. Arbetsgivaren bör se till att arbetsplatsen är säker genom att följa arbetsmiljölagar och förordningar. Han eller hon måste också se till att arbetstagarna har tillgång till och använder lämpliga verktyg och skyddsutrustning. Om vi förhindrar eller tillräckligt kontrollerar luftburna exponeringar på arbetsplatsen kan färre personer riskera att utveckla RA eller andra sjukdomar orsakade av hälsofarliga luftburna exponeringar (128). En arbetsgivare måste också vara medveten om hälsoeffekterna av cigarettrökning och passiv rökning på arbetsplatsen.

Många patienter försöker hitta svar på varför de har sjukdomen. RA är en sjukdom med multifaktoriell bakgrund, så patientens yrkeshistoria kanske bara förklarar en liten del av sjukdomsbilden, och där genetiska riskfaktorer och levnadsvanor också måste beaktas. Det är viktigt att påpeka för patienter att de inte nödvändigtvis kommer att utveckla RA bara för att de har haft ett visst yrke eller utsatts för potentiellt skadliga exponeringar på jobbet. Deltagarna i vår studie rapporterade sin arbetshistoria tillbaka i tiden. Därför kan de ökade riskerna för RA som vi ser idag motsvara exponeringsnivån för skadliga exponeringar som rådde för flera decennier sedan. Förhoppningsvis utsätts inte dagens arbetare inom produktionsindustrin för samma risk för sjukdom, eftersom det finns en ökad medvetenhet om hälsoeffekterna av potentiella skadliga exponeringar, vilket kan ha lett till att exponeringsnivåerna sjunkit.

Det är förmodligen så att exponeringsnivåerna har minskat över tid i de större byggföretagen, där arbetsgivarna och fackföreningarna har bättre kontroll över arbetsmiljön och lagstiftningen. Men det finns en risk att exponeringarna är betydligt högre i mindre företag, som ofta får de smutsigaste och tyngsta arbetena och där kunskapen om arbetsmiljö inte är lika hög. Detta kan gälla för många nystartade företag, till exempel underleverantörer inom byggbranschen, men också utomlands där dessa exponeringar är mer frekventa eller högre än i Sverige.

## 9 Referenser

1. Landre-Beauvais AJ. Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte: sous la dénomination de goutte athénique primitive? 1800, JA Brosson.
2. Garrod AB. The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout. 1859: Walton and Maberly.
3. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219.
4. Cross M, Smith E, Damian H, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316-22.
5. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):8-14.
6. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(2):1-12.
7. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2010.;12(2): R2.
8. Eriksson JK, Johansson K, Askling J, Neovius M. Costs for hospital care, drugs and lost work days in incident and prevalent rheumatoid arthritis: how large, and how are they distributed? *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):648-54.
9. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, et al., Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(6):870-8.
10. Neovius M, Simard JF, Askling J. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):624-9.
11. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):380-6.
12. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al., Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2741-9.
13. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al., Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):797-808.
14. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 200;373(9664):659-72.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ . 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8.
16. Eyr S, Bowes J, Diogo D, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(12):1336-40.

17. Padyukov L, Seielstad M, Ong RTH, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):259-65.
18. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, Gabay C, Catrina AI, Cope AP, Cornelis F, Dahlqvist SR, Emery P, Eyre S, Finckh A, Gay S, Hazes JM, van der Helm-van Mil A, Huizinga TW, Klareskog L, Kvien TK, Lewis C, Machold KP, Rönnelid J, van Schaardenburg D, Schett G, Smolen JS, Thomas S, Worthington J, Tak PP. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):638-41.
19. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Feb;13(2):79-86
20. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.*1993;32(10):903-7.
21. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS. et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):30-7.
22. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, et al., Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2773-82.
23. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al., Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506(7488):376-81.
24. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30(11):1205-13.
25. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al., Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012.;4(3):291-6.
26. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, Purcell S, Lee AT, Karlson EW, Wolfe F, Kastner DL, Alfredsson L, Altshuler D, et al (2005) Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in 14,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet* 77:1044–1060.
27. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, Huang Q, Smith AM, Spoerke JM, et al (2004) A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 75:330–337.
28. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:70–81.



29. 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(9):835-41.
30. Constenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* 2006 Jun;119(6):503.e1-9.
31. Hedstrom AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(4):415-423.
32. 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(1):38-46.
33. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al., The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1117-21.
34. Hedström AK, Rönnelid J, Klareskog L, Alfredsson L. Complex relationships of smoking, HLA-DRB1 genes, and serologic profiles in patients with early rheumatoid arthritis: Update from a Swedish populations based case-control study. Smoking, HLA-genes and serology in rheumatoid arthritis; complex relationships investigated in the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1504-1511.
35. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, et al., Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(11):1217-22.
36. Jiang X, Alfredsson L, Klareskog L, Bengtsson C, et al. Smokeless tobacco (moist snuff) use and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from a case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(10):1582-6.
37. Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, et al., Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):222-7.
38. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, et al., Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *Br Med J.* 2012 Jul 10;345:e4230.
39. Jin, Z, Xiang C, Cai Q, et al., Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1962-7.
40. Jonsson IM, Verdrengh M, Brisslert M, et al., Ethanol prevents development of destructive arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jan 2;104(1):258-63.
41. Mandrekar P, Catalano D, White B, Szabo G. Moderate alcohol intake in humans attenuates monocyte inflammatory responses: Inhibition of nuclear regulatory factor kappa B and induction of interleukin 10. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006 Jan;30(1):135-9.

42. Waldschmidt TJ, Cook RT, Kovacs EJ. Alcohol and inflammation and immune responses: summary of the 2005 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting. *Alcohol*. 2006;38(2):121-5.
43. Fan J, Edsen-Moore MR, Turner LE, et al., Mechanisms by which chronic ethanol feeding limits the ability of dendritic cells to stimulate T-cell proliferation. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(1):47-59.
44. Mandrekar P, Catalano D, Dolganiuc A, et al., Inhibition of myeloid dendritic cell accessory cell function and induction of T cell anergy by alcohol correlates with decreased IL-12 production. *J Immunol*. 2004;73(5):3398-407.
45. Verma S, Alexander CM, Carlson MJ, Tygrett LT, Waldschmidt TJ. B-cell studies in chronic ethanol mice. *Methods Mol Biol*. 2008;447: p. 295-323.
46. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundbert I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1588-94.
47. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J Rheumatol*. 2008. 35(6):986-91.
48. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1069-74.
49. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, et al. Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease. A register based cohort study. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(6):305-10.
50. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Occupational determinants for rheumatoid arthritis. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26(3):243-249.
51. Olsson AR, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup Environ Med*. 2004;61(3):233-238.
52. Cooper GS, Miller FW, Germolec DR. Occupational exposures and autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol*. 2002;2(2-3):303-13.
53. Gold LS, Ward MH, Dosemeci M, De Roos AJ. Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3189-201.
54. Colinet E. Un cas de panarthrite engageante. *Acta Physiother Rheumatol Belg*. 1950;5(4):185-188.
55. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax*. 1953;8(1):29-37.
56. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, et al Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):582-6.
57. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 2015: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

58. Karlson EW, Chan SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, Costenbader KH. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in prediction incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):54-60.
59. Willemze A, van der Woude D, Ghiddey W, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Verduyn W, de Vries RR, Houwing-Duistermaat JJ, Huizinga TW, Trouw LA, Toes RE. The interaction between HLA shared epitope and smoking and its contribution to autoimmunity against several citrullinated antigens. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):1823-32. doi: 10.1002/art.30409.
60. Too CL, Yahya A, Murad S, Dhaliwal JS, Larsson PT, Muhamad NA, Abdullah NA, Mustafa AN, Klareskog L, Alfredsson L, Padyukov L, Bengtsson C. Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of ACPA-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA). *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 26;14(2):R89.
61. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1072-6.
62. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården : en handbok. 2017, Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU).
63. Engel A, Roberts J, Burch TA. Rheumatoid arthritis in adults. *Vital Health Stat* 11. 1966 Sep;(17):1-43.
64. Allander E. A population survey of rheumatoid arthritis. Epidemiological aspects of the syndrome, its pattern, and effect on gainful employment. *Acta Rheumatol Scand*. 1970;Suppl 15:1+.
65. Boyle A. Rheumatism and Arthritis in Britain, Office of Health Economics, London (1973), p. 44. 1974, WB Saunders.
66. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
67. Fleiss JL The statistical basis of meta analysis. *Stat Methods Med Res*. 1993;2:121-45.
68. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen JC, de Roos AJ, Hunt J, Sarto G, Howard BV. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Feb;63(2):184-94.
69. Blanc PD, Järholm B, Toren K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *Am J Med*. 2015;128(10):1094-101.
70. Steenland K, Zhao LP, Winquist A. A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Occup Environ Med*. 2015;72(5): 373-380.
71. Parks CG, Hoppin JA, De Roos AJ, et al. Rheumatoid arthritis in agricultural health study spouses: associations with pesticides and other farm exposures. *Environ Health Perspect*. 2016;124(11):1728-1734.

72. Meyer A, Sandler DP, Freeman LE, et al. Pesticide exposure and risk of rheumatoid arthritis among licensed male pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* 2017;125(7):077010.
73. Vihlborg P, Bryngelsson IL, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. *BMJ open.* 2017;7(7):e016839.
74. Sverdrup B, Källberg H, Bengtsson C, et al. Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7(6):R1296-303.
75. Yahya A, Bengtsson C, Larsson, et al. Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod Rheumatology.* 2014;24(2):271-274.
76. Too CL, Muhamad A, Ilar A, et al Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):997-1002.
77. Ilar A, Klareskog L, Saevarsdottir S, et al. Occupational exposure to asbestos and silica and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open.* 2019;5(2):e000978.
78. Parks C, Meyer A, Freeman LEB, et al. Farming tasks and the development of rheumatoid arthritis in the agricultural health study. *Occup Environ Med.* 2019;76(4):243-249.
79. Zeng P, Chen Z, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Amount of smoking, duration of smoking cessation and their interaction with silica exposure in the risk of rheumatoid arthritis among males: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1238-1241.
80. Klockars M, Koskela RS, Järvinen E, et al. Silica exposure and rheumatoid arthritis - a follow-up study of granite workers 1940-81. *Br Med J.* 1987;294(6578):997-1000.
81. Turner S, Cherry N. Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. *Occup Environ Med.* 2000;57(7):443-447.
82. De Roos AJ, Cooper GS, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid arthritis among women in the Agricultural Health Study: risk associated with farming activities and exposures. *Ann Epidemiol.* 2005;15(10):762-770.
83. Noonan CW, Pfau JC, Larson TC, Spence MR. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ Health Perspect.* 2006;114(8):1243-1247.
84. Koureas M, Rachiotis G, Tsakalof A, Hadjichristodoulou C. Increased Frequency of Rheumatoid Arthritis and Allergic Rhinitis among Pesticide Sprayers and Associations with Pesticide Use. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(8):865.
85. Schmajuk G, Trupin , Yelin E, Blanc PD. Prevalence of Arthritis and Rheumatoid Arthritis in Coal Mining Counties of the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(9):1209-1215.

86. Illar A, Gustavsson P, Wiebert P, Alfredsson L. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case-Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(4):499-509.
87. Helligren L. The prevalence of rheumatoid arthritis in occupational groups. *Acta Rheumatol Scand*. 1970;16(2):106-13.
88. Koskela R, Klockars M, Järvinen E. Mortality and disability among cotton mill workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1990; 47(6):384-391.
89. Catrina AI, Ytterberg AJ, Reynisdóttir G, et al., Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(11):645-53.
90. Catrina AI, Joshua V, Klareskog L, Malmström V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2016;269(1):162-74.
91. Klareskog L, Catrina AI. Autoimmunity: lungs and citrullination. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):261-2.
92. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet*. 2002;360(9341):1233-42.
93. Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environ Pollut*. 2008;151(2):362-7.
94. Leopold PL, O'Mahony MJ, Lian XJ, et al. Smoking is associated with shortened airway cilia. *PLoS One*. 2009;4(12):e8157.
95. Dostert C, Petricelli V, van Bruggen T, et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*. 2008;320(5876):674-7.
96. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1666-80.
97. Heal MR, Kumar P, Harrison RM. Particles, air quality, policy and health. *Chem Soc Rev*. 2012;41(19):6606-30.
98. Brown JS, Gordon T, Price O, Asgharian B. Thoracic and respirable particle definitions for human health risk assessment. *Part Fibre Toxicol*. 2013;10:12.
99. Staff BSI. Workplace Atmospheres. Size Fraction Definitions for Measurement of Airborne Particles. 1993: B S I Standards.
100. O'Reilly KM, McLaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):683-8.
101. World Health Organization. Hazard Prevention and Control in the Work Environment: Airborne Dust. Geneva. 1999. WHO/SDE/OEH/99.14.
102. Safety, C.C.f.O.H. How Workplace Chemicals Enter the Body. OSH Answers Fact Sheets [Webpage] 2009 [cited 2016 July 19, 2016]; Available from: [https://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/how\\_chem.html](https://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/how_chem.html).
103. Johansson M, Johanson G, Oberg M. Evaluation of the experimental basis for assessment factors to protect individuals with asthma from health effects during short-term exposure to airborne chemicals. *Crit Rev Toxicol*. 2016;46(3):241-60.

104. Mortaz E, Henricks PAJ, Keaneveld AD, et al. Cigarette smoke induces the release of CXCL-8 from human bronchial epithelial cells via TLRs and induction of the inflammasome. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(9):1104-10.
105. Semlali A, Witoled C, Alanazi M, Rouabhia M. Whole cigarette smoke increased the expression of TLRs, HBDs, and proinflammatory cytokines by human gingival epithelial cells through different signaling pathways. *PLoS One*. 2012;7(12):e52614.
106. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1488-1492.
107. Vassallo R, Luckey D, Behrens M, et al. Cellular and humoral immunity in arthritis are profoundly influenced by the interaction between cigarette smoke effects and host HLA-DR and DQ genes. *Clin Immunol*. 2014;152(1-2):25-35.
108. Ytterberg AJ, Joshua V, Reynisdottir G, et al. Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1772-7.
109. Metcalfe HJ, Lea S, Hughes D, et al. Effects of cigarette smoke on Toll-like receptor (TLR) activation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) macrophages. *Clin Exp Immunol*. 2014;176(3):461-72.
110. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3183-94.
111. Reynisdottir G, Olsen H, Joshua V, et al. Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1722-7.
112. Fubini B, Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radic Biol Med*. 2003;34(12):1507-16.
113. Guo C, Xia Y, Niu P, et al., Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in vitro via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor-kappaB signaling. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:1463-77.
114. Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46(1):79-90.
115. Lodovici M, Bigagli E. Oxidative stress and air pollution exposure. *J Toxicol*. 2011;2011:487074.
116. Higuchi M, Manna SK, Sasaki R, Aggarwal BB. Regulation of the activation of nuclear factor kappaB by mitochondrial respiratory function: evidence for the reactive oxygen species-dependent and -independent pathways. *Antioxid Redox Signal*. 2002;4(6):945-55.
117. Ryan KA, Smith MF, Sanders MK, Ernst PB. Reactive oxygen and nitrogen species differentially regulate Toll-like receptor 4-mediated activation of NF-kappa B and interleukin-8 expression. *Infect Immun*. 2004;72(4):2123-30.

118. Yin G, Wang Y, Cen XM, et al. Lipid peroxidation-mediated inflammation promotes cell apoptosis through activation of NF-kappaB pathway in rheumatoid arthritis synovial cells. *Mediators Inflamm.* 2015;2015: 460310.
119. Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(4-5):413-21.
120. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* 2009;117(7):1065–9. 31.
121. Chang KH, Hsu CC, Muo CH, et al. Air pollution exposure increases the risk of rheumatoid arthritis: a longitudinal and nationwide study. *Environ Int* 2016; 94: 495–9.
122. Hart JE, Källberg H, Laden F, et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):888–94. 32.
123. Jung CR, Hsieh HY, Hwang BF. Air pollution as a potential determinant of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study in Taiwan. *Epidemiology.* 2017;28 Suppl 1:S54-S59.
124. Bengtsson C, Theorell T, Klareskog L, Alfredsson L. Psychosocial stress at work and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Psychother Psychosom.* 2009;78(3):193-4.
125. Zeng P, Klareskog L, Alfredsson L, Bengtsson C. Physical workload is associated with increased risk of rheumatoid arthritis; results from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open.* 2017 Mar 14;3(1):e000324.
126. Zeng P, Bengtsson C, Klareskog L, Alfredsson L. Working in cold environment and risk of developing rheumatoid arthritis; results from the Swedish EIRA case-control stud. *RMD Open.* 2017 Aug 16;3(2):e000488.
127. Hedström AK, Åkerstedt T, Klareskog L, Alfredsson L. Relationships between shift work and the onset of rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2017 Aug 29;3(2):e000475.
128. Sjögren B, Bigert C, Gustavsson P. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. Occupational chemical exposures and cardiovascular disease. *Arbete och Hälsa* 202;54(2).

# Appendix A: Inkluderade studier som bedömts som relevanta i första granskningen

## Studier från litteraturgranskningen

1. Snorrason E. Rheumatoid arthritis and occupation. *Acta Med Scand.* 1951; 140(5):355-358.
2. Miall W, Caplan A, Cochrane A, Kilpatrick G, Oldham P. Rheumatoid Arthritis Associated with Characteristic Chest X-ray Appearances in Coal-workers. *British medical journal.* 1953; 2(4848):1231.
3. Watkins AL. Rheumatoid arthritis in industrial medicine. *New York state journal of medicine.* 1953; 53(20):2330-2333.
4. Miall WE. Rheumatoid arthritis in males; an epidemiological study of a Welsh mining community. *Ann Rheum Dis.* 1955; 14(2):150-158.
5. Caplan A, Payne RB, Withey JL. A broader concept of Caplan's syndrome related to rheumatoid factors. *Thorax.* 1962; 17:205-212.
6. Lincoln TA, Cobb S. The prevalence of mild rheumatoid arthritis in industry. *Journal of occupational and environmental medicine.* 1963; 5(1):10-16.
7. Lawrence JS, Molyneux MK, Dingwall-Fordyce I. Rheumatism in foundry workers. *Br J Ind Med.* 1966; 23(1):42-52.
8. Partridge RE, Anderson JA, McCarthy MA, Duthie JJ. Rheumatic complaints among workers in iron foundries. *Ann Rheum Dis.* 1968; 27(5):441-453.
9. Lockshin MD, Higgins IT, Higgins MW, Dodge HJ, Canale N. Rheumatism in mining communities in Marion County, West Virginia. *Am J Epidemiol.* 1969; 90(1):17-29.
10. Hellgren L. The prevalence of rheumatoid arthritis in occupational groups. *Acta Rheumatologica Scandinavica.* 1970; 16(1-4):106-113.
11. Marcolongo R. The influence of genetical and environmental factors on the prevalence of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor. *Reumatismo.* 1971; 23(5):241-251.
12. Robinson HS, Walters K. Patterns of work-rheumatoid arthritis. *International rehabilitation medicine.* 1979; 1(3):121-125.
13. Klaukka T, Sievers K, Takala J. Epidemiology of rheumatic diseases in Finland in 1964-76. *Scandinavian journal of rheumatology Supplement.* 1982; 47:5-13.
14. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E, Churchill AR. Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis. *Thorax.* 1986; 41(8):596-601.
15. Klockars M, Koskela R, Järvinen E, Kolari P, Rossi A. Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow up study of granite workers 1940-81. *British medical journal (Clinical research ed).* 1987; 294(6578):997-1000.



16. Leistner K. Occupational aspects of rheumatoid arthritis. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1989; 3(1):211-218.
17. Koskela R, Klockars M. Rheumatoid arthritis among dust exposed workers. *People and Work Research Reports*. 1994; 1:54-56.
18. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease. A register based cohort study. *Scand J Rheumatol*. 1994; 23(6):305-310.
19. Koeger AC, Lang T, Alcaix D, Milleron B, Rozenberg S, Chaibi P et al. Silica-associated connective tissue disease. A study of 24 cases. *Medicine*. 1995; 74(5):221-237.
20. Ebihara I, Kawami M. Mineral dust exposure and systemic diseases. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*. 2000; 19(1-2):109-127.
21. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Occupational determinants for rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2000; 26(3):243-249.
22. Turner S, Cherry N. Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. *Occupational and environmental medicine*. 2000; 57(7):443-447.
23. Chorus AM, Miedema HS, Wevers CW, van der Linden S. Work factors and behavioural coping in relation to withdrawal from the labour force in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(11):1025-1032.
24. Olsson ÅR, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001; 60(10):934-939.
25. Myllykangas-Luosujarvi R, Seuri M, Husman T, Korhonen R, Pakkala K, Aho K. A cluster of inflammatory rheumatic diseases in a moisture-damaged office. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20(6):833-836.
26. Yelin E, Trupin L, Katz P, Lubeck D, Rush S, Wanke L. Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(11):3046-3054.
27. Gignac MA, Badley EM, Lacaille D, Cott CC, Adam P, Anis AH. Managing arthritis and employment: making arthritis-related work changes as a means of adaptation. *Arthritis Rheum*. 2004; 51(6):909-916.
28. Olsson ÅR, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occupational and environmental medicine*. 2004; 61(3):233-238.
29. De Roos AJ, Cooper GS, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid arthritis among women in the Agricultural Health Study: risk associated with farming activities and exposures. *Annals of epidemiology*. 2005; 15(10):762-770.
30. Gignac MA. Arthritis and employment: an examination of behavioral coping efforts to manage workplace activity limitations. *Arthritis Rheum*. 2005; 53(3):328-336.

31. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005; 64(4):582-586.
32. Sverdrup B, Kallberg H, Bengtsson C, Lundberg I, Padyukov L, Alfredsson L et al. Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7(6):R1296-1303.
33. Noonan CW, Pfau JC, Larson TC, Spence MR. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ Health Perspect*. 2006; 114(8):1243-1247.
34. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *The Journal of rheumatology*. 2008; 35(6):986-991.
35. Shousha WG, Hussein AS, Sharada HM, El-Shamy KA, Ibrahim EM. Biomarkers for Rheumatoid Arthritis in Textile Workers and the Role of Sex Hormones. *Egyptian J Biochemistry & Molecular Biology*. 2008; 26(2):175-188.
36. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, Majka DS, Lazar AA, Derber LA et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62(11):3161-3172.
37. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69(6):1072-1076.
38. Verstappen SM, Watson KD, Lunt M, McGrother K, Symmons DP, Hyrich KL. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(8):1570-1577.
39. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen JC, de Roos AJ, Hunt J et al. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(2):184-194.
40. Attia AM, Attalla SM, Shaat RM, Hammad EM, El-Dafrawy MM. Study of the Role of Mercury Poisoning in Rheumatoid Arthritis Patients and its Relation with Zinc and Copper Levels. *Mansoura J Forensic Med Clin Toxicol*. 2012; XX(2):49-64.
41. Jones KA, Smith B, Granado NS, Boyko EJ, Gackstetter GD, Ryan MA et al. Newly reported lupus and rheumatoid arthritis in relation to deployment within proximity to a documented open-air burn pit in Iraq. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2012; 54(6):698-707.
42. Kwon J-M, Rhee J, Ku H, Lee E-K. Socioeconomic and employment status of patients with rheumatoid arthritis in Korea. *Epidemiology and health*. 2012; 34.
43. McDonald HN, Dietrich T, Townsend A, Li LC, Cox S, Backman CL. Exploring occupational disruption among women after onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(2):197-205.

44. Rodríguez-Rodríguez L, Lamas JR, Varadé J, Tornero-Esteban P, Abasolo L, de la Concha EG et al. Combined influence of genetic and environmental factors in age of rheumatoid arthritis onset. *Rheumatology international*. 2012; 32(10):3097-3102.
45. Sverdrup BM, Kallberg H, Klareskog L, Alfredsson L. Usage of skin care products and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(1):R41.
46. Karlson EW, Ding B, Keenan BT, Liao K, Costenbader KH, Klareskog L et al. Association of environmental and genetic factors and gene–environment interactions with risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2013; 65(7):1147-1156.
47. Yahya A, Bengtsson C, Larsson P, Too CL, Mustafa AN, Abdullah NA et al. Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case–control study. *Modern rheumatology*. 2014; 24(2):271-274.
48. Arshad M, Riaz N, Bashir R, Irfan S, Khan SY, Tahir HM. The Association of Some Heavy Metals With Rheumatoid Arthritis. *Pakistan Journal of Zoology*. 2015; 47(4).
49. Shtraichman O, Blanc PD, Ollech JE, Fridel L, Fuks L, Fireman E et al. Outbreak of autoimmune disease in silicosis linked to artificial stone. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2015; 65(6):444-450.
50. Steenland K, Zhao L, Winquist A. A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Occup Environ Med*. 2015; 72(5):373-380.
51. Tekeoglu I, Harman H, Okcu M, Nas K. Occupation and Joint Involvement Pattern in Rheumatoid Arthritis. 2015.
52. Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, Glaser MS, Jaber N, Hall C et al. Nested case–control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(5):1369-1376.
53. Blanc P, Andersson L, Bryngelsson L. Risk of rheumatoid arthritis in a cohort of silica-exposed Swedish foundry workers. In: *Eur Respiratory Soc*; 2016.
54. Khalmurad A, Matluba R, Lola A, Nargiza A, Feruza K. Influence of xenobiotics on the course of rheumatoid arthritis. *European science review*. 2016(3-4).
55. Parks CG, Hoppin JA, De Roos AJ, Costenbader KH, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid arthritis in agricultural health study spouses: associations with pesticides and other farm exposures. *Environ Health Perspect*. 2016; 124(11):1728-1734.
56. Too CL, Muhamad NA, Ilar A, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L et al. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case–control study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6):997-1002.
57. Webber MP, Moir W, Crowson CS, Cohen HW, Zeig-Owens R, Hall CB et al. Post–September 11, 2001, Incidence of Systemic Autoimmune Diseases in World Trade Center–Exposed Firefighters and Emergency Medical Service Workers. In: *Mayo Clinic proceedings*; 2016: Elsevier; 2016: 23-32.

58. Yang T-H, Yuan T-H, Hwang Y-H, Lian I-B, Meng M, Su C-C. Increased inflammation in rheumatoid arthritis patients living where farm soils contain high levels of copper. *J Formos Med Assoc.* 2016; 115(11):991-996.
59. Koureas M, Rachiotis G, Tsakalof A, Hadjichristodoulou C. Increased Frequency of Rheumatoid Arthritis and Allergic Rhinitis among Pesticide Sprayers and Associations with Pesticide Use. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(8):865.
60. Mehere B, Pingle S, Patil M, Thakkar L, Tumane R, Jawade A. Analysis of Rheumatoid Arthritis Factor and Haematological Parameters among stone quarry Dusts exposed Workers and Establishing its correlation with years of exposure to stone Quarry Dust. *Advances in Bioresearch.* 2017; 8(2).
61. Meyer A, Sandler DP, Beane Freeman LE, Hofmann JN, Parks CG. Pesticide exposure and risk of rheumatoid arthritis among licensed male pesticide applicators in the agricultural health study. *Environmental Health Perspect.* 2017; 125(7):077010.
62. Vihlborg P, Bryngelsson L, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. *BMJ open.* 2017; 7(7):e016839.
63. Faustini A, Renzi M, Kirchmayer U, Balducci M, Davoli M, Forastiere F. Short-term exposure to air pollution might exacerbate autoimmune diseases. *Environmental Epidemiology.* 2018; 2(3):e025.
64. Ilar A, Alfredsson L, Wiebert P, Klareskog L, Bengtsson C. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case–Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70(4):499-509.
65. Kumar S, Aravind U. A STUDY ON THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. 2018.
66. Murphy D, Bellis K, Hutchinson D. Vapour, gas, dust and fume occupational exposures in male patients with rheumatoid arthritis resident in Cornwall (UK) and their association with rheumatoid factor and anti-cyclic protein antibodies: a retrospective clinical study. *BMJ open.* 2018; 8(5):e021754.
67. Zeng P, Chen Z, Klareskog L, Alfredsson L, Bengtsson C, Jiang X. Amount of smoking, duration of smoking cessation and their interaction with silica exposure in the risk of rheumatoid arthritis among males: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(8):1238-1241.
68. Ilar A, Klareskog L, Saevarsdottir S, Wiebert P, Askling J, Gustavsson P et al. Occupational exposure to asbestos and silica and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study. *RMD open.* 2019; 5(2):e000978.
69. Parks CG, Meyer A, Freeman LEB, Hofmann JN, Sandler DP. Farming tasks and the development of rheumatoid arthritis in the agricultural health study. *Occup Environ Med.* 2019; 76(4):243-249.
70. Schmajuk G, Trupin L, Yelin E, Blanc PD. Prevalence of Arthritis and Rheumatoid Arthritis in Coal Mining Counties of the US. *Arthritis care & research.* 2019.

71. Shin J, Lee J, Lee J, Ha EH. Association between Exposure to Ambient Air Pollution and Rheumatoid Arthritis in Adults. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(7):1227.
72. Tang KT, Tsuang BJ, Ku KC, Chen YH, Lin CH, Chen DY. Relationship between exposure to air pollutants and development of systemic autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based case–control study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1288-1291.

## Studier från kedjesökningar

1. Lawrence JS. Rheumatism in coal miners. III. Occupational factors. *Br J Ind Med*. 1955; 12(3):249-261.
2. Lawrence JS. Rheumatism in cotton operatives. *Br J Ind Med*. 1961; 18:270-276.
3. Anderson J, Duthie J, Moody B. Social and economic effects of rheumatic diseases in a mining population. *Annals of the rheumatic diseases*. 1962; 21(4):342.
4. Anderson J, Duthie J. Rheumatic complaints in dockyard workers. *Annals of the rheumatic diseases*. 1963; 22(6):401.
5. Engel A, Roberts J, Burch TA. Rheumatoid Arthritis in Adults: United States, 1960-1962: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; 1966.
6. Allander E. A population survey of rheumatoid arthritis. Epidemiological aspects of the syndrome, its pattern, and effect on gainful employment. *Acta Rheumatol Scand*. 1970;Suppl 15:11+.
7. Boyle A. Rheumatism and Arthritis in Britain, Office of Health Economics, London (1973), p. 44. In.: WB Saunders; 1974.
8. Bjelle A, Allander E, Lundquist B. Geographic distribution of rheumatic disorders and working conditions in Sweden. *Scandinavian Journal of Social Medicine*. 1981; 9(3):119-126.
9. Koskela R-S, Klockars M, Järvinen E, Kolari PJ, Rossi A. Mortality and disability among granite workers. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1987:18-25.
10. Koskela R, Klockars M, Järvinen E. Mortality and disability among cotton mill workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1990; 47(6):384-391.
11. Grady EP, Carpenter MT, Koenig CD, Older SA, Battafarano DF. Rheumatic findings in Gulf War veterans. *Archives of Internal Medicine*. 1998; 158(4):367-371.
12. Lee DH, Steffes M, Jacobs DR. Positive associations of serum concentration of polychlorinated biphenyls or organochlorine pesticides with self-reported arthritis, especially rheumatoid type, in women. *Environ Health Perspect*. 2007; 115(6):883-888.
13. Jones KA, Granado NS, Smith B, Slymen DJ, Ryan MA, Boyko EJ et al. A prospective study of lupus and rheumatoid arthritis in relation to deployment in support of Iraq and Afghanistan: the Millennium Cohort Study. *Autoimmune diseases*. 2011; 2011.

14. Blanc PD, Jarvholm B, Toren K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *The American journal of medicine*. 2015; 128(10):1094-1101.
15. Cappelletti R, Ceppi M, Claudatus J, Gennaro V. Health status of male steel workers at an electric arc furnace (EAF) in Trentino, Italy. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2016; 11(1):7.

# Appendix B: Granskning av relevans

## Kriterier

1. Är den population som deltagarna togs från tydligt beskriven och relevant? (Män och/eller kvinnor i arbetsför ålder)
2. Är den undersökta exponeringen relevant? (kemiskt arbetsrelaterad exponering)
3. Är exponeringen uppskattad/mätt på ett rimligt sätt? (Exponeringen kan vara självrapporterad (intervju eller frågeformulär), komma från teknisk eller biologisk mätning, komma från dokument (registerbaserad, arbetsplatsrelaterade dokument) eller vara uppskattad av en yrkeshygieniker / arbetsmiljöingenjör (expertbedömning eller jobb-exponeringsmatris))
4. Finns det en jämförelsegrupp? (För fall-kontroll studier avses relevant kontrollgrupp och för tvärsnitts- och kohortstudier avses en oexponerad grupp)
5. Är utfallet relevant? (Fallen skall ha ledgångsreumatism. Studierna ska beräkna insjuknande i ledgångsreumatism, mätt med incidens, endast i undantagsfall med prevalens. Studier exkluderas som istället mäter behandling, prognos, sjukskrivning, rehabilitering eller död kopplad till ledgångsreumatism). Studier som enbart studerat yrke (ej kemisk exponering) och som baserats på prevalentia fall av ledgångsreumatism har fått bedömningen relevant avseende utfall i tabellen nedan. Anledningen till detta är att vi ville kunna särskilja olika typer av yrkesstudier från varandra. Vissa av dessa har refererats till i diskussionen, de ingår inte själva kunskapsöversikten.

Ja

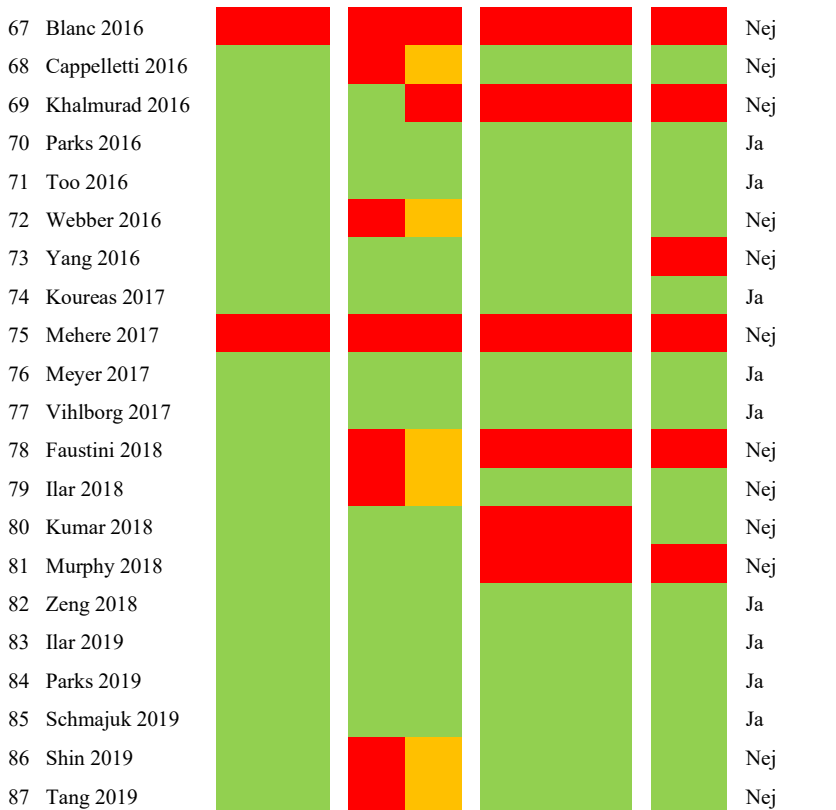
Ej tillämplig

Nej/oklart

Författare, år	Population		Exponering		Jämförelsegrupp	Utfall	Är artikeln relevant?
	1	2	3	4	5		
1 Snorrason 1951	Green	Red	Yellow	Green	Green	Nej	
2 Miall 1953	Red	Red	Yellow	Green	Green	Nej	
3 Watkins 1953	Red	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
4 Lawrence 1955	Green	Red	Yellow	Green	Green	Nej	
5 Miall 1955	Green	Red	Yellow	Green	Green	Nej	
6 Lawrence 1961	Green	Red	Yellow	Green	Red	Nej	
7 Anderson 1962	Green	Red	Yellow	Red	Green	Nej	
8 Caplan 1962	Green	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
9 Anderson 1963	Green	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
10 Lincoln 1963	Green	Red	Yellow	Red	Green	Nej	
11 Engel 1966	Green	Red	Yellow	Green	Green	Nej	
12 Lawrence 1966	Green	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
13 Partridge 1968	Green	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
14 Lockshin 1969	Green	Red	Yellow	Green	Green	Nej	
15 Allander 1970	Green	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
16 Hellgren 1970	Green	Red	Yellow	Green	Green	Nej	
17 Marcolongo 1971	Red	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
18 Boyle 1974	Green	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
19 Robinson 1979	Green	Red	Yellow	Red	Green	Nej	
20 Bjelle 1981	Red	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
21 Klaukka 1982	Red	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
22 Sluis-Cremer 1986	Green	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
23 Klockars 1987	Green	Green	Yellow	Green	Green	Ja	
24 Koskela 1987*	Green	Red	Yellow	Green	Red	Ja	
25 Leistner 1989	Green	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
26 Koskela 1990	Green	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
27 Koskela 1994	Red	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
28 Lundberg 1994	Green	Green	Yellow	Green	Green	Ja	
29 Koeger 1995	Green	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
30 Grady 1998	Red	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
31 Ebihara 2000	Red	Red	Yellow	Red	Red	Nej	
32 Olsson 2000	Green	Green	Yellow	Green	Green	Ja	



33	Turner 2000					Ja
34	Chorus 2001	Red	Red	Red	Red	Nej
35	Olsson 2001					Nej
36	Myllykangas -Luosujarvi 2002					Nej
37	Yelin 2003		Red	Red	Red	Nej
38	Gignac 2004		Red	Red	Red	Nej
39	Olsson 2004					Ja
40	De Roos 2005					Ja
41	Gignac 2005		Red	Red	Red	Nej
42	Stolt 2005					Ja
43	Sverdrup 2005					Ja
44	Noonan 2006					Ja
45	Lee 2007		Red	Yellow		Nej
46	Li 2008		Red	Yellow		Nej
47	Shousha 2008				Red	Nej
48	Deane 2010		Red	Yellow		Nej
49	Stolt 2010					Ja
50	Verstappen 2010		Red	Yellow	Red	Nej
51	Jones 2011		Red	Yellow		Nej
52	Parks 2011					Ja
53	Attia 2012	Red	Red	Red	Red	Nej
54	Jones 2012		Red	Yellow		Nej
55	Kwon 2012					Nej
56	McDonald 2012		Red	Yellow	Red	Nej
57	Rodríguez -Rodríguez 2012		Red	Red	Red	Nej
58	Sverdrup 2012		Red	Yellow		Nej
59	Karlson 2013		Red	Yellow		Nej
60	Yahya 2014					Ja
61	Arshad 2015					Ja
62	Blanc 2015					Ja
63	Shtraichman 2015			Red	Red	Nej
64	Steenland 2015					Ja
65	Tekeoglu 2015			Red	Red	Nej
66	Webber 2015				Red	Nej



\* Kosklea 1987 (SJWH) innehåller information kring RA hos 1026 granitarbetare. Samma information (och mer därutöver) återfinns i Klockars 1987 (Br J Ind Med). Endast Klockars 1987 tas vidare (dvs 24 artiklar granskas avseende kvalitet).

# Appendix C: Kvalitetsbedömning av relevanta studier

## Kvalitetsbedömningsverktyg för kohortstudier och prevalensstudier

### *Kriteriefrågor för tvärsnitt- och kohortstudier*

1. Är forskningsfrågan eller syftet i den här artikeln tydligt angivet?
2. Var studiepopulationen tydligt specificerad och definierad?
3. Var deltagandeprocenten för valbara personer minst 50 %?
4. Var alla studiedeltagarna utvalda eller rekryterade från samma eller liknande populationer (inklusive samma tidsperiod)? Fanns förutbestämda inkluderings- och exklusionsskriterier för att vara med i studien och tillämpades de enhetligt på alla deltagare?
5. Angav författarna en motivering över antalet deltagare i studien eller varians- och effekt estimat?
6. Mättes exponeringen innan utfallet mättes i analysen?
7. Var tidsramen tillräcklig så att man rimligen kunde förvänta sig att se en koppling mellan exponering och resultat om det fanns en sådan?
8. För exponeringar som kan variera i mängd eller nivå, undersökte studien olika exponeringsnivåers risk i förhållande till resultatet (t.ex. exponeringskategorier eller exponering mätt som kontinuerlig variabel)?
9. Var exponeringen (den oberoende variabeln) tydligt definierad, valid, tillförlitlig och uppskattad likvärdigt för samtliga studiedeltagare?
10. Uppskattades exponeringen / exponeringarna mer än en gång över tiden?
11. Var utfallet (den beroende variabeln) tydligt definierad, valid, tillförlitlig och uppskattad likvärdigt för samtliga studiedeltagare?
12. Var de som bedömde utfallet "blindade" för deltagarnas exponeringsstatus?
13. Var "loss to follow up" efter baslinjen 20 % eller mindre?
14. Var kända confounders definierade och togs hänsyn till dessa i den statistiska analysen?

För prevalensstudier bedömdes det att fråga 7 och 13 inte var tillämpliga.

För tvärsnittsstudier ansågs studier med 0-4 jakande svar ha låg kvalitet, 5-8 vara av mellan kvalitet och 9-12 jakande svar vara av hög vetenskaplig

kvalitet. För kohortstudier var bedömningen: 0-4: låg kvalitet, 5-9: mellan kvalitet och 10-14: hög kvalitet.

Ja
Ej tillämplig

Författare, år	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
<b>Prevalensstudier</b>															
Noonan 2006	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ej tillämplig	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Mellan
Arshad 2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Låg
Koureas 2017	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Mellan
Schmajuk 2019	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Mellan
<b>Kohortstudier</b>															
Klockars 1987	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Mellan
Lundberg 1994	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Hög
Parks 2011	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Hög
Blanc 2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Hög
Steenland 2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Hög
Parks 2016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Hög
Meyer 2017	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Hög
Vihlborg 2017	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Hög
Parks 2019	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Mellan

## Kvalitetsbedömningsverktyg för fallkontrollstudier

1. Är forskningsfrågan eller syftet i artikeln tydligt angivet?
2. Var studiepopulationen tydligt specificerad och definierad?
3. Angav författarna en motivering över antalet deltagare i studien eller varians- och effekt estimat?
4. Har kontroller valts ut eller rekryterats från samma eller liknande befolkning som gav upphov till fallen (inklusive samma tidsram)?

5. Var definitioner, inkludering- och exklusionskriterier eller processer som används för att identifiera eller välja fall och kontroller valida, tillförlitliga och genomförda konsekvent för samtliga studiedeltagare?
6. Var fallen tydligt definierade och differentierade från kontrollerna?
7. Om färre än 100 % av möjliga fall och / eller kontroller i studiebasen valdes ut för studien, var fallen och / eller kontrollerna slumpmässigt utvalda från studiebasen?
8. Valdes kontroller ut i anslutning till fallen?
9. Kunde forskarna bekräfta att exponeringen / risken inträffade innan utvecklingen av tillståndet eller händelsen som definierade en deltagare som ett fall?
10. Var mätningarna av exponering / risk tydligt definierade, valida, pålitliga och genomförda konsekvent (inklusive samma tidsperiod) för alla deltagare i studien?
11. Var den som klassificerade exponering blind för deltagarnas fall-kontrollstatus?
12. Var kända confounders definierade och togs hänsyn till dessa i den statistiska analysen? Om matchning användes, tog forskarna hänsyn till det i analysen?

För fall-kontrollstudier ansågs studier med 0-4 jakande svar ha låg kvalitet, 5-8 vara av mellan kvalitet och 9-12 jakande svar vara av hög vetenskaplig kvalitet.

Författare, år	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Studiekvalitet
Olsson 2000*								■	■		■		Hög
Turner 2000*		■			■			■	■	■			Mellan
Olsson 2004											■		Hög
De Roos 2005*								■				■	Hög
Stolt 2005											■	■	Hög
Sverdrup 2005											■	■	Hög
Stolt 2010											■	■	Hög
Yahya 2014								■	■				Hög
Too 2016								■			■	■	Hög
Zeng 2018				■	■			■			■		Mellan
Ilar 2019											■	■	Hög

\*Andelen prevalenta fall är minst ca hälften i Olsson 2000, Turner, och De Roos (särredovisning av resultat sker ej). Dessa artiklar behandlas därför i det följande som prevalensstudier.

## Appendix D: Exkluderade studier

Studier som inte bedömdes som relevanta vid den andra bedömningen (av de 87 som initialt valts ut).

### Exkluderade studier vid den andra granskningen av relevans (n=63)

1. Snorrason E. Rheumatoid arthritis and occupation. *Acta Med Scand.* 1951; 140(5):355-358.
2. Miall W, Caplan A, Cochrane A, Kilpatrick G, Oldham P. Rheumatoid Arthritis Associated with Characteristic Chest X-ray Appearances in Coal-workers. *British medical journal.* 1953; 2(4848):1231.
3. Watkins AL. Rheumatoid arthritis in industrial medicine. *New York state journal of medicine.* 1953; 53(20):2330-2333.
4. Lawrence JS. Rheumatism in coal miners. III. Occupational factors. *Br J Ind Med.* 1955; 12(3):249-261.
5. Miall WE. Rheumatoid arthritis in males; an epidemiological study of a Welsh mining community. *Ann Rheum Dis.* 1955; 14(2):150-158.
6. Lawrence JS. Rheumatism in cotton operatives. *Br J Ind Med.* 1961; 18:270-276.
7. Anderson J, Duthie J, Moody B. Social and economic effects of rheumatic diseases in a mining population. *Annals of the rheumatic diseases.* 1962; 21(4):342.
8. Caplan A, Payne RB, Withey JL. A broader concept of Caplan's syndrome related to rheumatoid factors. *Thorax.* 1962; 17:205-212.
9. Anderson J, Duthie J. Rheumatic complaints in dockyard workers. *Annals of the rheumatic diseases.* 1963; 22(6):401.
10. Lincoln TA, Cobb S. The prevalence of mild rheumatoid arthritis in industry. *Journal of occupational and environmental medicine.* 1963; 5(1):10-16.
11. Engel A, Roberts J, Burch TA. Rheumatoid Arthritis in Adults: United States, 1960-1962: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; 1966.
12. Lawrence JS, Molyneux MK, Dingwall-Fordyce I. Rheumatism in foundry workers. *Br J Ind Med.* 1966; 23(1):42-52.
13. Partridge RE, Anderson JA, McCarthy MA, Duthie JJ. Rheumatic complaints among workers in iron foundries. *Ann Rheum Dis.* 1968; 27(5):441-453.
14. Lockshin MD, Higgins IT, Higgins MW, Dodge HJ, Canale N. Rheumatism in mining communities in Marion County, West Virginia. *Am J Epidemiol.* 1969;90(1): 17-29.
15. Allander E. A population survey of rheumatoid arthritis. Epidemiological aspects of the syndrome, its pattern, and effect on gainful employment. *Acta Rheumatol Scand.* 1970;Suppl 15:11+.

16. Hellgren L. The prevalence of rheumatoid arthritis in occupational groups. *Acta Rheumatologica Scandinavica*. 1970; 16(1-4):106-113.
17. Marcolongo R. The influence of genetical and environmental factors on the prevalence of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor. *Reumatismo*. 1971; 23(5):241-251.
18. Boyle A. Rheumatism and Arthritis in Britain, Office of Health Economics, London (1973), p. 44. In.: WB Saunders; 1974.
19. Robinson HS, Walters K. Patterns of work-rheumatoid arthritis. *International rehabilitation medicine*. 1979; 1(3):121-125.
20. Bjelle A, Allander E, Lundquist B. Geographic distribution of rheumatic disorders and working conditions in Sweden. *Scandinavian Journal of Social Medicine*. 1981; 9(3):119-126.
21. Klaukka T, Sievers K, Takala J. Epidemiology of rheumatic diseases in Finland in 1964-76. *Scandinavian journal of rheumatology Supplement*. 1982; 47:5-13.
22. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E, Churchill AR. Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis. *Thorax*. 1986; 41(8):596-601.
23. Koskela R-S, Klockars M, Järvinen E, Kolari PJ, Rossi A. Mortality and disability among granite workers. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1987:18-25.
24. Leistner K. Occupational aspects of rheumatoid arthritis. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1989; 3(1):211-218.
25. Koskela R, Klockars M, Järvinen E. Mortality and disability among cotton mill workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1990; 47(6):384-391.
26. Koskela R, Klockars M. Rheumatoid arthritis among dust exposed workers. *People and Work Research Reports*. 1994; 1:54-56.
27. Koeger AC, Lang T, Alcaix D, Milleron B, Rozenberg S, Chaibi P et al. Silica-associated connective tissue disease. A study of 24 cases. *Medicine*. 1995; 74(5):221-237.
28. Grady EP, Carpenter MT, Koenig CD, Older SA, Battafarano DF. Rheumatic findings in Gulf War veterans. *Archives of Internal Medicine*. 1998; 158(4):367-371.
29. Ebihara I, Kawami M. Mineral dust exposure and systemic diseases. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*. 2000; 19(1-2):109-127.
30. Chorus AM, Miedema HS, Wevers CW, van der Linden S. Work factors and behavioural coping in relation to withdrawal from the labour force in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(11):1025-1032.
31. Olsson ÅR, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001; 60(10):934-939.
32. Myllykangas-Luosjarvi R, Seuri M, Husman T, Korhonen R, Pakkala K, Aho K. A cluster of inflammatory rheumatic diseases in a moisture-damaged office. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20(6):833-836.



33. Yelin E, Trupin L, Katz P, Lubeck D, Rush S, Wanke L. Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(11):3046-3054.
34. Gignac MA, Badley EM, Lacaille D, Cott CC, Adam P, Anis AH. Managing arthritis and employment: making arthritis-related work changes as a means of adaptation. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(6):909-916.
35. Gignac MA. Arthritis and employment: an examination of behavioral coping efforts to manage workplace activity limitations. *Arthritis Rheum.* 2005; 53(3):328-336.
36. Lee DH, Steffes M, Jacobs DR. Positive associations of serum concentration of polychlorinated biphenyls or organochlorine pesticides with self-reported arthritis, especially rheumatoid type, in women. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(6):883-888.
37. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *The Journal of rheumatology.* 2008; 35(6):986-991.
38. Shousha WG, Hussein AS, Sharada HM, El-Shamy KA, Ibrahim EM. Biomarkers for Rheumatoid Arthritis in Textile Workers and the Role of Sex Hormones. *Egyptian J Biochemistry & Molecular Biology.* 2008; 26(2):175-188.
39. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, Majka DS, Lazar AA, Derber LA et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis & Rheumatism.* 2010; 62(11):3161-3172.
40. Verstappen SM, Watson KD, Lunt M, McGrother K, Symmons DP, Hyrich KL. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(8):1570-1577.
41. Jones KA, Granado NS, Smith B, Slymen DJ, Ryan MA, Boyko EJ et al. A prospective study of lupus and rheumatoid arthritis in relation to deployment in support of Iraq and Afghanistan: the Millennium Cohort Study. *Autoimmune diseases.* 2011; 2011.
42. Attia AM, Attalla SM, Shaat RM, Hammad EM, El-Dafrawy MM. Study of the Role of Mercury Poisoning in Rheumatoid Arthritis Patients and its Relation with Zinc and Copper Levels. *Mansoura J Forensic Med Clin Toxicol.* 2012; XX(2):49-64.
43. Jones KA, Smith B, Granado NS, Boyko EJ, Gackstetter GD, Ryan MAK et al. Newly Reported Lupus and Rheumatoid Arthritis in Relation to Deployment Within Proximity to a Documented Open-Air Burn Pit in Iraq. *J Occup Environ Med.* 2012; 54(6):698-707.
44. Kwon J-M, Rhee J, Ku H, Lee E-K. Socioeconomic and employment status of patients with rheumatoid arthritis in Korea. *Epidemiology and health.* 2012; 34.
45. McDonald HN, Dietrich T, Townsend A, Li LC, Cox S, Backman CL. Exploring occupational disruption among women after onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(2):197-205.
46. Rodríguez-Rodríguez L, Lamas JR, Varadé J, Tornero-Esteban P, Abasolo L, de la Concha EG et al. Combined influence of genetic and environmental factors in age of rheumatoid arthritis onset. *Rheumatology international.* 2012; 32(10):3097-3102.

47. Sverdrup BM, Kallberg H, Klareskog L, Alfredsson L. Usage of skin care products and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(1):R41.
48. Karlson EW, Ding B, Keenan BT, Liao K, Costenbader KH, Klareskog L et al. Association of environmental and genetic factors and gene–environment interactions with risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2013; 65(7):1147-1156.
49. Shtraichman O, Blanc PD, Ollech JE, Fridel L, Fuks L, Fireman E et al. Outbreak of autoimmune disease in silicosis linked to artificial stone. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2015; 65(6):444-450.
50. Tekeoglu I, Harman H, Okcu M, Nas M. Occupation and Joint Involvement Pattern in Rheumatoid Arthritis. 2015.
51. Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, Glaser MS, Jaber N, Hall C et al. Nested case–control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis & rheumatology*. 2015; 67(5):1369-1376.
52. Blanc P, Andersson L, Bryngelsson L. Risk of rheumatoid arthritis in a cohort of silica-exposed Swedish foundry workers. In: *Eur Respiratory Soc*; 2016.
53. Cappelletti R, Ceppi M, Claudatus J, Gennaro V. Health status of male steel workers at an electric arc furnace (EAF) in Trentino, Italy. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2016; 11(1):7.
54. Khalmurad A, Matluba R, Lola A, Nargiza A, Feruza K. Influence of xenobiotics on the course of rheumatoid arthritis. *European science review*. 2016(3-4).
55. Webber MP, Moir W, Crowson CS, Cohen HW, Zeig-Owens R, Hall CB et al. Post–September 11, 2001, Incidence of Systemic Autoimmune Diseases in World Trade Center–Exposed Firefighters and Emergency Medical Service Workers. In: *Mayo Clinic Proceedings*; 2016: Elsevier; 2016: 23-32.
56. Yang T-H, Yuan T-H, Hwang Y-H, Lian I-B, Meng M, Su C-C. Increased inflammation in rheumatoid arthritis patients living where farm soils contain high levels of copper. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2016; 115(11):991-996.
57. Mehre B, Pingle S, Patil M, Thakkar L, Tumane R, Jawade A. Analysis of Rheumatoid Arthritis Factor and Haematological Parameters among stone quarry Dusts exposed Workers and Establishing its correlation with years of exposure to stone Quarry Dust. *Advances in Bioresearch*. 2017; 8(2).
58. Faustini A, Renzi M, Kirchmayer U, Balducci M, Davoli M, Forastiere F. Short-term exposure to air pollution might exacerbate autoimmune diseases. *Environmental Epidemiology*. 2018; 2(3):e025.
59. Ilar A, Alfredsson L, Wiebert P, Klareskog L, Bengtsson C. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case–Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70(4):499-509.
60. Kumar S, Aravind U. A study on the influence of environmental factors in rheumatoid arthritis. 2018.

61. Murphy D, Bellis K, Hutchinson D. Vapour, gas, dust and fume occupational exposures in male patients with rheumatoid arthritis resident in Cornwall (UK) and their association with rheumatoid factor and anti-cyclic protein antibodies: a retrospective clinical study. *BMJ open*. 2018; 8(5):e021754.
62. Shin J, Lee J, Lee J, Ha E-H. Association between Exposure to Ambient Air Pollution and Rheumatoid Arthritis in Adults. *International journal of environmental research and public health*. 2019; 16(7):1227.
63. Tang K-T, Tsuang B-J, Ku K-C, Chen Y-H, Lin C-H, Chen D-Y. Relationship between exposure to air pollutants and development of systemic autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019:annrheumdis-2019-215230.

## Exkluderade studier med låg studiekvalitet (n=1)

1. Arshad M, Riaz N, Bashir R, Irfan S, Khan SY, Tahir HM. The Association of Some Heavy Metals With Rheumatoid Arthritis. *Pak J Zool*. 2015; 47(4):1186-1188.