

De invloed van roken op de ontwikkeling en het ziekteverloop van Graves orbitopathie

Soudabeh Rostami

soudabeh.rostami@student.hu.nl

22-06-2011

Samenvatting

Probleemstelling

Roken speelt een belangrijke rol bij het ontwikkelen van Graves orbitopathie. Ook heeft roken een negatieve invloed op het ziekteverloop en de behandeling.

Vraagstelling

Welke invloed heeft roken op het ziekteverloop van Graves orbitopathie in vergelijking met wanneer er niet wordt gerookt?

Doelstelling

Dit literatuuronderzoek heeft als doelstelling de invloed van roken op het ziekteverloop en het ontstaan van Graves orbitopathie aan te tonen.

Materiaal en methode

Voor deze literatuurstudie is gebruik gemaakt van artikelen recenter dan 2005 en relevante oogheelkundige en orthoptische boeken. De selectiecriteria voor de keuze van de literatuur waren Graves orbitopathie in samenhang met roken.

Resultaten

Asvold *et al.* (2007) bewijzen dat roken de secretie van thyrotropine vermindert. Deze studie toont aan dat roken een slechte invloed heeft op de thyroid functie terwijl stoppen met roken de schildklierfunctie herstelt. In een groot bevolkingsonderzoek onderzochten Holm *et al.* (2005) de risicofactoren voor Graves hyperthyroidisme. Deze ziekte geeft vaak aanleiding tot Graves orbitopathie. Hierbij wordt aangetoond dat roken en het aantal sigaretten een direct verband heeft met het ontwikkelen van de ziekte. Kahlay *et al.* (2005) laten zien dat roken een grote impact heeft op de behandelingsuitkomst van Graves orbitopathie. In deze studie is aangetoond dat bij zware rokers (> 20 sigaretten per dag), ondanks de behandeling met corticosteroïden, de symptomen van Graves orbitopathie verslechteren. Thornton *et al.* (2007) bewezen een oorzakelijk verband tussen roken en het optreden of het verergeren van de oogziekte. Lee *et al.* (2010) laten zien dat roken de belangrijkste risicofactor is voor het verslechteren van Graves orbitopathie en het ontwikkelen van optische neuropathie. Hierbij wordt aangetoond dat bij 66,7 % van de zware rokers optische neuropathie kan optreden.

Discussie

Uit de literatuur blijkt dat roken altijd een negatieve invloed heeft op Graves orbitopathie. Echter, in diverse studies wordt aangetoond dat het stoppen met roken de symptomen van Graves verbetert en ook een positieve invloed heeft op de therapieresultaten.

Conclusie

Uit de beschikbare literatuur is geen direct oorzakelijk verband tussen roken en Graves orbitopathie aantoonbaar. Er bestaat wel consensus over dat roken de Graves orbitopathie en de behandelingsresultaten negatief beïnvloedt. Een eventueel oorzakelijk verband tussen roken en het ontwikkelen van Graves orbitopathie moet nader worden onderzocht. Het stoppen met roken is voor Graves orbitopathie patiënten in elk geval de eerste stap in de goede richting.

Inleiding:

Graves orbitopathie is de meest voorkomende thyroïd oogziekte. Het verband tussen roken en het ontstaan van Graves orbitopathie is voor het eerst beschreven in 1987. De oorzaak van de ziekte en een wetenschappelijke verklaring voor de invloed van roken op het ontstaan en het ziekteverloop van Graves orbitopathie zijn tot op heden niet volledig bekend (Thornton *et al.* 2007). De ziekte van Graves wordt gecategoriseerd als een auto-immuunziekte en twintig procent van deze patiënten loopt risico op het ontwikkelen van Graves orbitopathie (www.graves-patienten.nl). De meest voorkomende symptomen van Graves orbitopathie zijn: Proptosis, ooglidretractie, diplopie, verhoogd intraoculair druk, visus vermindering, motiliteitsbeperking (www.oogartsen.nl). In de literatuur worden verschillende risicofactoren genoemd. Holm *et al.* (2005) hebben aangetoond dat roken de belangrijkste risicofactor is voor het ontwikkelen van Graves.

Asvold *et al.* (2007) hebben in hun onderzoek laten zien dat roken een negatieve invloed heeft op de schildklierfunctie. Hierbij is aangetoond dat rokers in vergelijking met niet-rokers een lager TSH (thyroid stimulating hormoon) niveau hebben. Thornton *et al.* (2007) hebben in hun systematische review de conclusie getrokken dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen roken en het ontstaan van Graves orbitopathie.

Het risico op het ontwikkelen van de ziekte neemt met de leeftijd toe. Het komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en het begint meestal na het 20^{ste} levensjaar. De rol van de genetische factoren bij het ontwikkelen van Graves orbitopathie is niet goed onderzocht, maar er blijkt wel een relatie te bestaan tussen familiale aanleg en het ontstaan van de ziekte (www.oogartsen.nl). Veertig procent van de Graves orbitopathie patiënten rookt. Bij zware rokers is het ziektebeloop vaak ernstig. Tevens blijkt dat de ernst van de ziekte positief correleert met het aantal sigaretten per dag. Daarnaast is het volume van intra-orbitaal vetbindweefsel gerelateerd aan cumulatief roken. Dit betekent dat bij zware rokers het volume van het intra-orbitale vetbindweefsel sterker toeneemt (Wiersinga, 2007). Volgens Bartalena *et al.* (2008) zijn de Graves patiënten vaak onderbehandeld. In dit artikel proberen de auteurs met behulp van wetenschappelijke literatuur praktische informatie te geven over het optimaal behandelen van Graves. Naast de classificatie van Graves doet Bartalena *et al.* (2008) ook aanbevelingen voor de behandelingsmogelijkheden. Hierbij leggen ze ook de nadruk op het effect van roken op de behandelingsuitkomsten.

Behandeling van Graves orbitopathie bestaat voornamelijk uit orale of intraveneuze corticosteroïden. Tijdens de actieve fase van de ziekte wordt immunosuppressieve behandeling met corticosteroïden toegepast. Corticosteroïden blokkeren direct de ontstekingsmediatoren en geven verbetering ten aanzien van de symptomen van de ziekte (Kahlay *et al.* 2005). Kahlay *et al.* (2005) hebben aangetoond dat het roken een negatieve invloed heeft op de behandelingsuitkomsten met corticosteroïden. In ieder geval blijkt dat de behandeling met intraveneuze corticosteroïden betere resultaten geeft ten opzichte van de orale behandeling. Lee *et al.* (2010) hebben gezocht naar de risicofactoren die een verband hebben met het ontwikkelen van ernstige vormen van Graves orbitopathie. Wederom wordt in deze studie roken als de belangrijkste risicofactor genoemd. Tevens wordt door Lee *et al.* (2010) een verband gelegd tussen zwaar roken en het ontwikkelen van optische neuropathie.

Hoewel er geen studies bestaan waarbij het directe effect van stoppen met roken op Graves orbitopathie onderzocht is, is wel sterk bewijs gevonden dat na het stoppen met roken de schildklierfunctie zich langzaam normaliseert. Asvold *et al.* (2007) hebben aangetoond dat bij ex-rokers, afhankelijk van de tijd sinds het stoppen met roken, het TSH niveau toeneemt. Het stoppen met roken wordt in bijna alle studies aanbevolen. Vanwege de negatieve invloeden van roken op het ziekteverloop bij Graves orbitopathie patiënten, is het belangrijk dat al deze patiënten goed worden geïnformeerd over de gevolgen van roken op hun ziekte (Bartalena *et al.* 2008). Verder is ook van essentieel belang dat behalve de patiënten ook alle betrokkenen in de oogzorg en de beleidmakers de relatie tussen roken en Graves orbitopathie erkennen en goed geïnformeerd worden. Het is ook van maatschappelijk belang dat de informatie over de schadelijke effecten van roken op het ontstaan van oogziekten, zo breed mogelijk bij de hele bevolking terecht komt (Thornton *et al.* 2007).

In deze literatuurstudie wordt gezocht naar de invloed van roken op het ziekteverloop van Graves orbitopathie in vergelijking met wanneer er niet wordt gerookt.

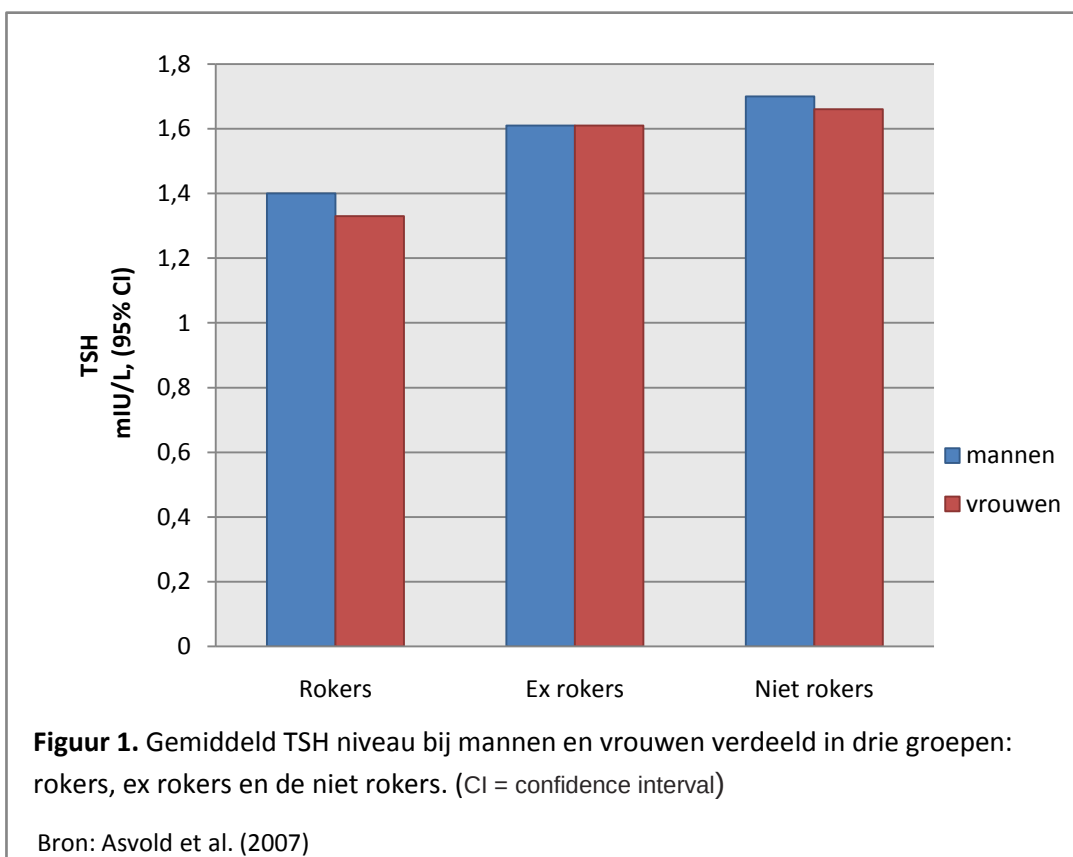
Materiaal en methode

Om dit artikel te schrijven is gebruik gemaakt van relevante wetenschappelijke artikelen en oogheelkundige boeken. De artikelen werden gezocht via online databanken, pubmed en websites. Om de benodigde literatuur te vinden is er een zoekstrategie opgesteld. De gebruikte artikelen over het onderwerp zijn geselecteerd op de datum van publicatie en de relevantie voor de vraagstelling, doelstelling en de probleemstelling. De zoekstrategie werd beperkt tot artikelen recenter dan 2005. De gevonden artikelen gaan over Graves orbitopathie en de relatie tot roken. De zoekactie is uitgevoerd door middel van de zoektermen: thyroid eye disease, Graves orbitopathie, smoking, cigarette, Tabac en hyperthyroidism. Tevens zijn de artikelen beperkt tot clinical trial, review en de meta-analyse.

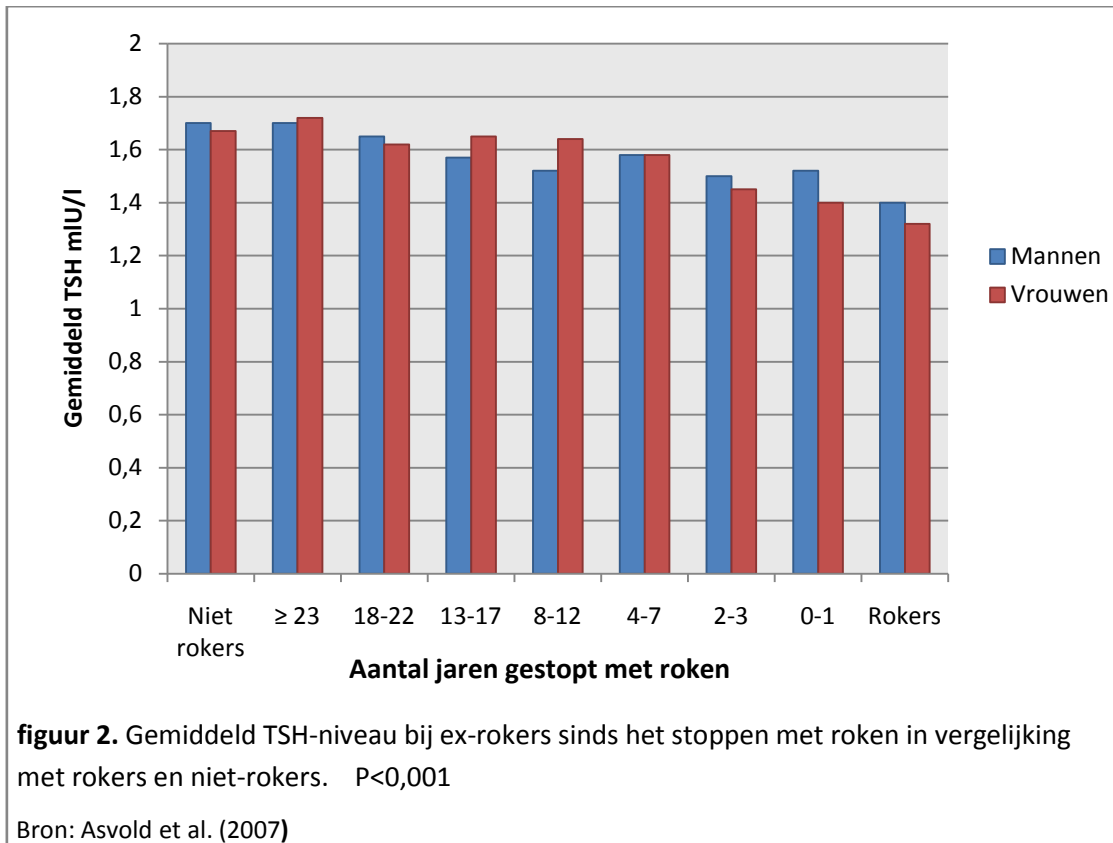
De relevantie van de artikelen is getoetst op basis van de titel en de abstract/samenvatting. Daarnaast zijn de artikelen door middel van het uitvoeren van analyses beoordeeld op betrouwbaarheid en de omvang. De gevonden literatuur is vervolgens gelezen en bestudeerd. Met behulp van het analyseformulier werden de artikelen op kwaliteit, methode en resultaten geanalyseerd. Het overzicht van de zoekstrategie is te vinden in bijlage 1.

Resultaat

Om de relatie tussen roken en Graves orbitopathie goed te kunnen begrijpen gaan we eerst kijken naar het verband tussen roken en de schildklierfunctie. Asvold *et al.* (2007) hebben in een groot bevolkingsonderzoek gekeken naar het gemiddelde TSH-niveau bij rokers, ex rokers en niet-rokers. Hiervoor hebben ze tussen de jaren 1995 en 1997, bij 20.479 vrouwen en 10.355 mannen zonder de schildklierziekte voorgeschiedenis onderzocht. De resultaten van de TSH metingen zijn uitgedrukt in figuur 1.

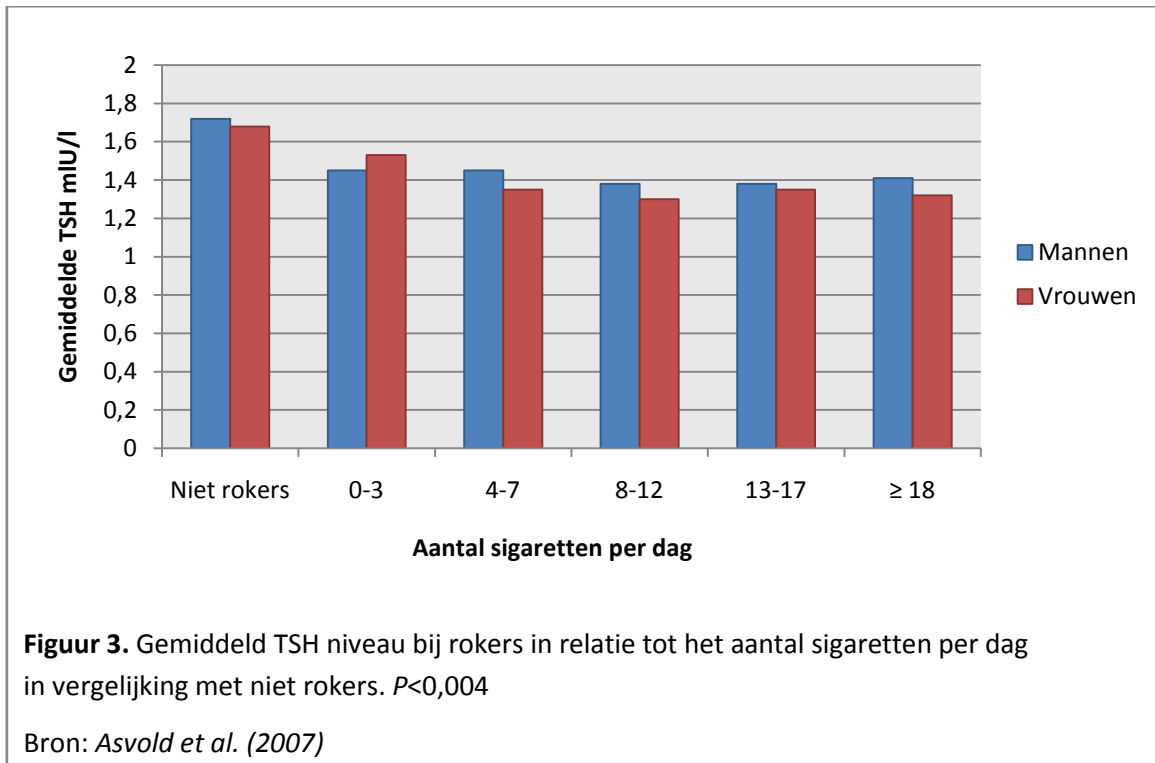


In figuur 1 is te zien dat het TSH-niveau bij rokers en ex-rokers, zowel bij mannen als bij vrouwen lager ligt dan bij niet-rokers. Tevens hebben de onderzoekers onder de groep ex-rokers gekeken naar de tijd sinds het stoppen met roken in relatie tot het gemiddelde TSH niveau. In figuur 2 zijn de resultaten van deze metingen opgenomen.



Het valt op dat het TSH niveau bij zowel mannen als vrouwen sinds het stoppen met roken langzamerhand stijgt. De P waarde voor een lineaire trend in alle categorieën, voor zowel mannen als vrouwen, is 0,001 en dus statistisch significant. Ook is te zien dat bij de vrouwen het gemiddelde TSH-niveau zich normaliseert bij de groep die 8-12 jaar is gestopt met roken. Bij mannen duurt het langer totdat het TSH-niveau een normale waarde bereikt. Dit is namelijk pas te merken bij de groep die 18-22 jaar is gestopt met roken.

Verder blijkt uit dit onderzoek dat het aantal sigaretten per dag bij de groep rokers ook invloed heeft op het TSH-niveau. De resultaten van TSH metingen in relatie tot het aantal sigaretten per dag, zijn in figuur 3 weergegeven.



De P waarden voor de niet-rokers zijn in vergelijking met 0-3, 4-7, 8-12, 13-17 sigaretten per dag respectievelijk : 0.08, 0.03, 0.01, 0.004. Er is dus een significant verschil in het TSH niveau van de niet-rokers en de rokers die meer dan 13 sigaretten per dag roken.

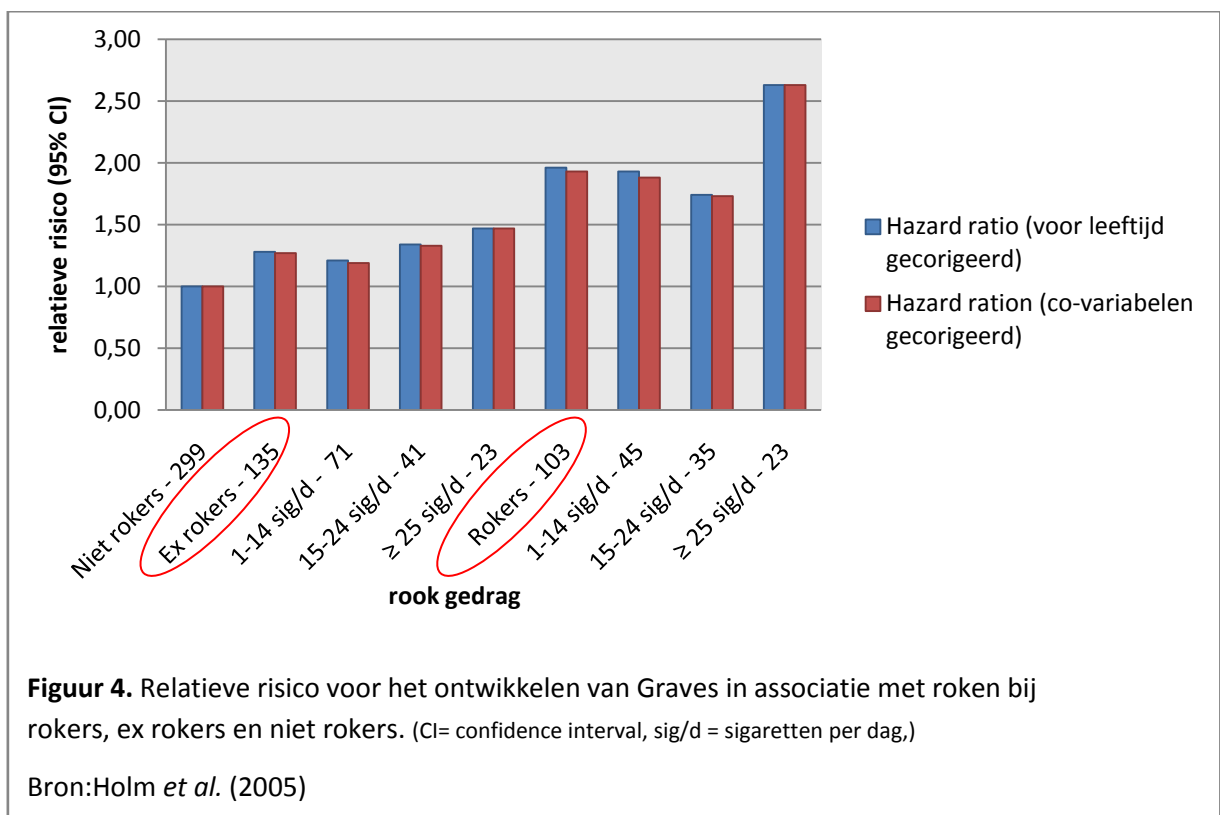
Het valt op dat bij 12 of meer sigaretten per dag het gemiddelde TSH-niveau niet verder daalt. Asvold et al. (2007) hebben in hun grote bevolkingsonderzoek laten zien dat het roken direct effect heeft op de schildklierfunctie. In dit artikel wordt geconcludeerd dat de prevalentie van hyperthyroïdisme hoger ligt bij rokers, maar hierbij wordt geen oorzakelijk verband gelegd. Bij het ontwikkelen van hyperthyroïdisme spelen meerdere factoren een rol dan alleen roken. Verder wordt in dit artikel gerefereerd aan eerdere bevolkingsonderzoeken waarin vergelijkbare resultaten zijn behaald. Een ander belangrijk resultaat uit dit onderzoek luidt, dat het effect van roken op de schildklierfunctie reversibel is. Hiermee wordt aangetoond dat het stoppen met roken vooral bij patiënten met schildklierziekten zeer zinvol is.

Ondanks de relatief hoge incidentie van Graves, is weinig bekend over de risicofactoren. Holm et al. (2005) hebben in een groot onderzoek gezocht naar het effect van roken, lichaamsbeweging, alcohol consumptie en de BMI op het ontstaan van Graves hyperthyroïdisme. Voor deze cohort studie werden 115.109 verpleegsters tussen 25 tot 42 jaar oud onderzocht. Voor dit onderzoek zijn geen specifieke selectiecriteria toegekend. De data werd door middel van vragenlijsten verzameld en om de twee jaar herzien. De eerste vragenlijst had betrekking op lengte, huidig gewicht en gewicht op achttienjarige leeftijd, ras en etniciteit, leeftijd menarche, aantal zwangerschappen, roken en het aantal sigaretten per dag vanaf het 13^e levensjaar.

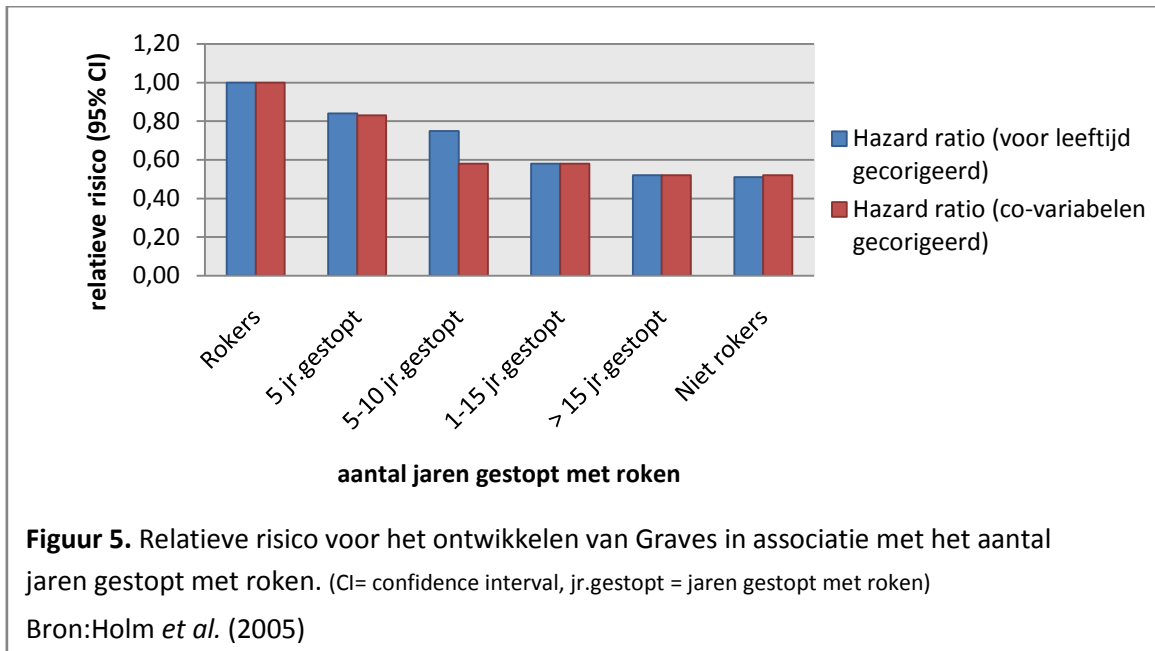
In verband met roken werden vragen gesteld over de rookgedrag, aantal sigaretten per dag en aantal jaren sinds het stoppen met roken bij ex-rokers. Niet-rokers werden als

referentiegroep genomen. De proefpersonen werden verdeeld in niet-rokers, rokers en ex-rokers. Bij de groepen rokers en ex-rokers werd onderscheid gemaakt tussen 1 tot 14, 15 tot 24 en meer dan 25 sigaretten per dag. Het aantal jaren sinds het stoppen met roken werd verdeeld op 5 jaar interval. Er is ook gekeken naar de BMI, lichaamsbeweging en de alcoholconsumptie. Uit de groep onderzochte proefpersonen werd bij 543 vrouwen de diagnose Graves hyperthyroïdisme gesteld, waarvan 424 definitief en 119 twijfelgeval. Op basis hiervan is binnen 12 jaar de incidentie van Graves 4,3 per 1000 vrouwen per jaar en de gemiddelde leeftijd voor het ontwikkelen van Graves was 38,8.

Bij 99,6% van vrouwen met Graves was het rookgedrag bekend. Resultaten uit deze studie laten een hoge associatie zien tussen het roken en de Graves ziekte (Holm *et al.* 2005). In figuur 4 zijn de hazard ratios (relatieve risico) voor het ontwikkelen van Graves bij niet-rokers, ex-rokers en de rokers met betrekking tot het aantal sigaretten per dag weergegeven.



In bovenstaand figuur is te zien dat roken het risico op het ontwikkelen van Graves aanzienlijk verhoogt. Verder is opvallend dat de kolom van hazard ratio, gecorrigeerd voor de overige risico factoren, weinig afwijkt van de kolom die alleen voor leeftijd gecorrigeerd is. Dit geeft aan dat roken de belangrijkste risicofactor is voor het ontwikkelen van Graves. Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat het aantal jaren sinds het stoppen met roken ook verband heeft met het risico op het ontwikkelen van Graves. In figuur 5 is te zien dat bij patiënten die langer dan 15 jaar geleden met roken gestopt zijn, het risico op het ontwikkelen van Graves gelijk is aan niet-rokers.



Ondanks dat in de vragenlijst ook naar oogproblemen gevraagd was, is de data voor Graves patiënten met orbitopathie in dit artikel niet apart opgenomen. De onderzoekers geven aan dat deze data niet optimaal waren om gepubliceerd te worden. Hierbij wordt wel aangegeven dat er geen verschil is in het relatieve risico op het ontwikkelen van Graves hyperthyroïdisme tussen de patiënten met of zonder orbitopathie.

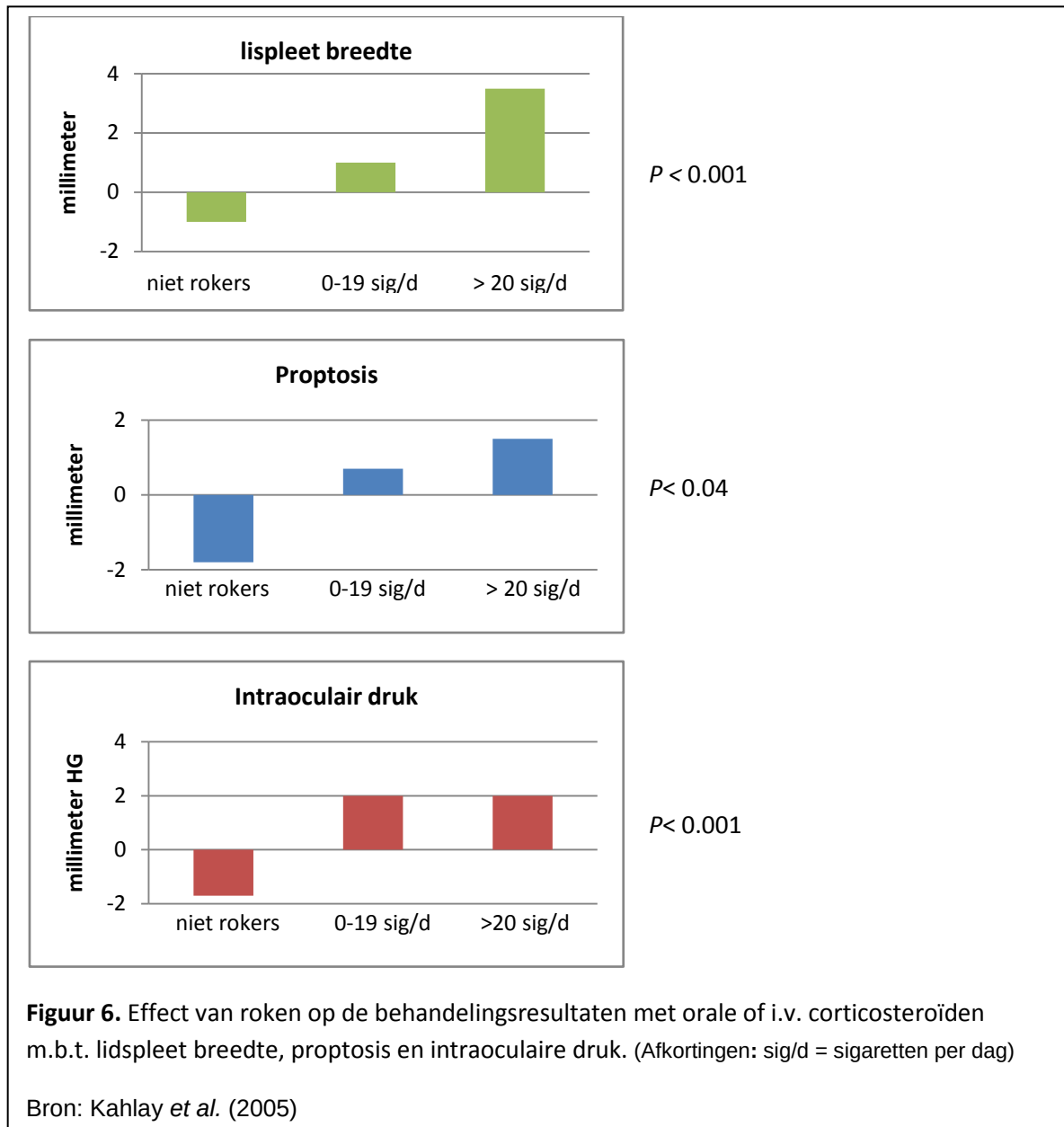
Kahlay *et al.* (2005) hebben in een gerandomiseerd, single blind onderzoek bij patiënten met Graves orbitopathie laten zien dat het roken een enorm impact heeft op de behandelingsuitkomsten. Voor deze studie waren 70 patiënten met mild tot ernstige Graves orbitopathie geselecteerd.

Kahlay *et al.* (2005) hebben de resultaten van behandeling met orale en intraveneuze corticosteroïden met elkaar vergeleken. Hierbij zijn 35 patiënten met orale en 35 patiënten met intraveneuze corticosteroïden behandeld. Intraveneuze behandeling gaf in het algemeen een sneller en veel beter resultaat dan de orale behandeling. Gedurende de behandeling hebben de onderzoekers ook gekeken naar het effect van roken op de behandelingsresultaten. Na 3 maanden werden de resultaten van de behandelingen met elkaar vergeleken. In de intraveneus groep reageerden 77% van de patiënten op de behandeling, dit in tegenstelling tot 51% in de orale groep. De resultaten werden geëvalueerd op basis van proptosis, lidspleetbreedte, diplopie, intra-oculaire druk, de dikte van de rectus spier en de kwaliteit van leven. In tabel 1 is de verdeling van het aantal rokers voor beide groepen weergegeven.

Tabel 1. verdeling van rokers in behandelde groepen met corticosteroïden.		
	Orale corticosteroïden	i.v. corticosteroïden
Rokers	20 /35 (57%)	21/35 (60%)
1-19 sigaretten per dag	15	14
> 20 sigaretten per dag	5	7

Bron: Kahlay *et al.* (2005)

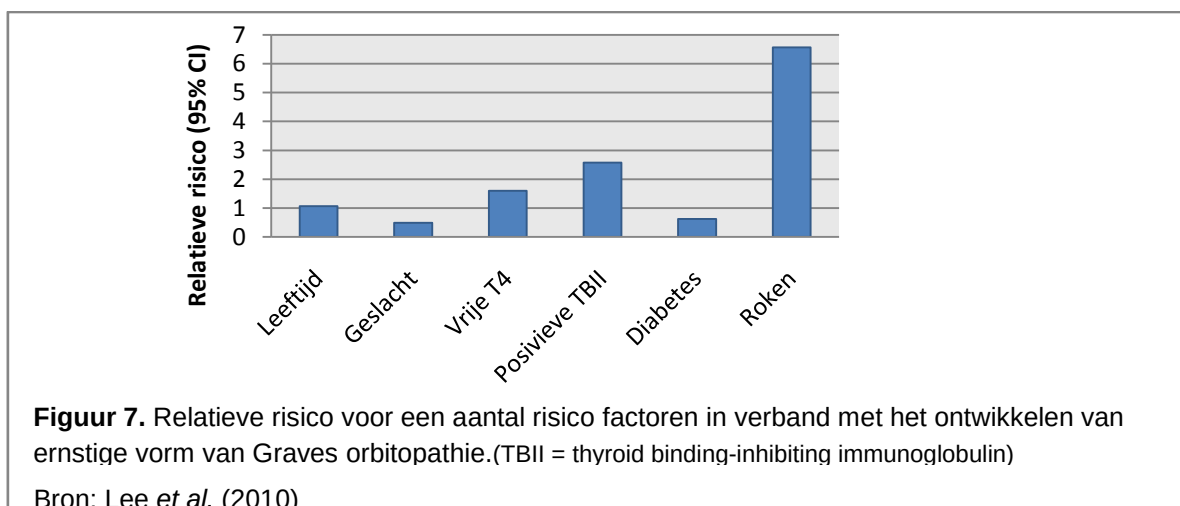
De resultaten van de behandeling bij rokers zijn weergegeven in figuur 6. In dit figuur is te zien dat bij patiënten die meer dan 20 sigaretten per dag roken, ondanks de corticosteroïden therapie, verschijnselen van de Graves orbitopathie verergeren. Bij matig roken zijn de resultaten ook slecht. Het overall effect van intraveneuze behandeling is in het algemeen beter in vergelijking met orale behandeling. De p waarden bij zware rokers in vergelijking met niet-rokers voor lidspleetbreedte (van inferior naar superior), proptosis en de intra-oculaire druk zijn respectievelijk, 0.001, 0.04 en 0.001. In dit geval zijn alle resultaten statistisch significant.



De patiënten werden tot 6 maanden gevolgd. Bij de orale groep ontwikkelden 4 van 35 patiënten een optische neuropathie binnen 6 maanden. Dit in tegenstelling tot geen optische neuropathiegevallen bij de intraveneus groep. Verder ondergingen 11 patiënten bij orale en 5 patiënten bij intraveneus groep orbita decompressiechirurgie. Het is opvallend dat tijdens dit

onderzoek de vrouwelijke patiënten onder de 50 jaar, beter reageerden op zowel orale als intraveneuze corticosteroïdenbehandeling. Kahlay *et al.* (2005) geven geen antwoord op de vraag waarom de therapie bij vrouwen jonger dan 50 jaar beter aanslaat. In verband met het effect van roken beperken zij zich tot de bevestiging van de eerder uitgevoerde studies over de oorzakelijke relatie tussen roken en het ontstaan van Graves orbitopathie.

Voor het voorspellen van de behandelingsuitkomst is het belangrijk om de risicofactoren die hierbij een rol spelen goed te definiëren. Lee *et al.* (2010) beschrijven in een retrospectieve studie, de risicofactoren die geassocieerd zijn met het ontstaan van de ernstige vorm van Graves orbitopathie en optische neuropathie. De patiënten werden geselecteerd op basis van het ontwikkelen van Graves orbitopathie tot 6 maanden na het eerste consult. In totaal werden er 99 patiënten geïnccludeerd. De diagnose Graves orbitopathie werd bij deze patiënten op basis van aanwezigheid van proptosis, verhoogde intra-oculaire druk, ooglid retractie, motiliteitsbeperking, verdikking van de extra-oculaire spieren en verdikking van de orbita door intra-orbitale vetweefsel gesteld. 83 van de 99 patiënten hadden een milde tot matige vorm en 16 patiënten een ernstige vorm van Graves orbitopathie. Op basis van de resultaten wordt roken als belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van ernstige Graves orbitopathie genoemd. Figuur 7 toont het relatieve risico voor het ontwikkelen van ernstige orbitopathie voor een aantal risicofactoren aan.

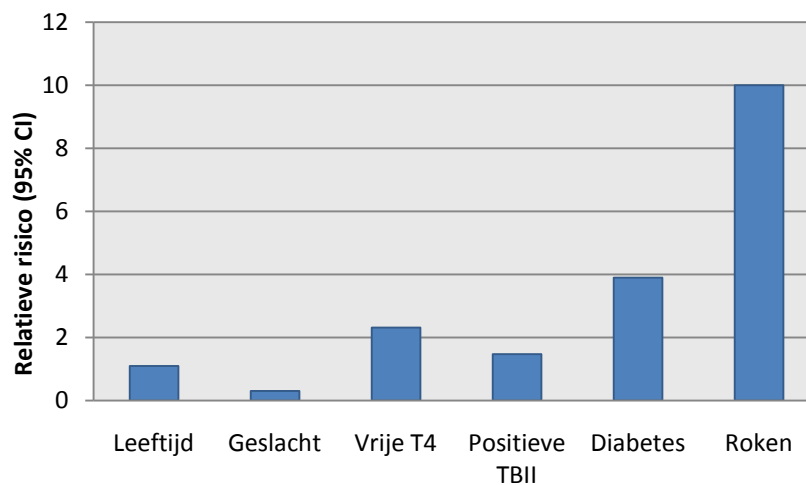


Één van de belangrijkste uitkomsten uit deze studie is het effect van roken op het ontstaan van optische neuropathie. In figuur 8 zijn de relatieve risico's voor de voorspellende risicofactoren in verband met optische neuropathie weergegeven. In tabel 2 zijn de *p* waarden voor de variabelen genoemd die in figuur 7 zijn weergegeven.

Tabel 2. *P* waarden van de voorspelende risicofactoren voor het ontwikkelen van ernstige vorm van Graves orbitopathie.

	<i>P</i> waarden
Leeftijd	0.092
Geslacht	0.484
Vrije T4	0.611
Positieve TBII	0.464
Diabetes	0.616
Roken	0.032

Bron: Lee *et al.* (2010)



Figuur 8. Relatieve risico voor een aantal risico factoren in verband met het ontwikkelen van optische neuropathie.(TBII = thyroïd binding-inhibiting immunoglobulin)

Bron: Lee *et al.* (2010)

Uit figuur 8 blijkt dat roken met een *p* waarde van 0.006 de belangrijkste risicofactor is voor het ontwikkelen van optische neuropathie. In de studie van Lee *et al.* (2010) zijn de meeste patiënten met optische neuropathie oudere mannelijke patiënten, vaak met diabetes. Uit deze studie is niet direct te halen wat precies de oorzaak van de optische neuropathie is.

Een oorzakelijk verband tussen roken en het ontstaan van Graves orbitopathie is voor het eerst beschreven in 1987 door Haag *et al.* (1987). Thornton *et al.* (2007) hebben in een systematic review zeer kritisch gekeken naar de beschikbare literatuur over roken en Graves orbitopathie. Volgens Thornton *et al.* (2007) voldoet de kwaliteit van de eerder uitgevoerde reviews niet aan de huidige standaarden. Om deze reden hebben de auteurs een zeer strenge kwaliteitstoetsing toegepast en standaarden gesteld voor de selectie van de literatuur. Ze hebben de literatuur gezocht in diverse databanken.

Het inclusiecriteria was analytische observationele epidemiologische studies waarin de relatie tussen roken en het ontstaan of de behandelingsuitkomsten van Graves onderzocht

waren. Alle gevonden literatuur onderging een kwaliteitstoetsing. Hiervoor hebben de auteurs een eigen toetsingsinstrument ontwikkeld. Uit de databanken hebben de auteurs 186 tijdschriften geselecteerd. 44 studies werden geïncludeerd waarvan slechts 18 voldeden aan de criteria. Hiervan werden alsnog 4 studies geëxcludeerd.

Één van de geselecteerde studies bevatte twee cohort onderzoeken, daarom geven Thornton *et al.* (2007) aan dat er 15 studies geanalyseerd zijn. De meeste onderzochte patiënten waren vrouwen tussen 20 en 80 jaar. In alle geanalyseerde studies was het meest voorkomende probleem de categorisering van de rokers. Het is moeilijk te bepalen wanneer iemand als roker, ex-roker of niet-roker gedefinieerd wordt. In de ene studie is iemand die 1 jaar geleden met roken gestopt gedefinieerd als niet-roker, terwijl in een andere studie iemand die 5 jaar geleden met roken gestopt is gedefinieerd als ex-roker. Tevens geven de auteurs aan dat niet alle geselecteerde literatuur voldeed aan alle kwaliteitseisen.

In verband met de associatie tussen roken en het ontstaan van Graves orbitopathie zijn er verschillende resultaten vermeld. Slechts één case control studie voldeed aan de meeste kwaliteitseisen, namelijk Shine *et al.* (1990), waarin het relatieve risico op het ontwikkelen van Graves orbitopathie voor rokers in vergelijking met niet-rokers 3,78 (95% CI 1,63-9,05) werd genoemd. In zeven andere case control studies, waarin de Graves patiënten werden vergeleken met een controlegroep zonder thyroid ziekte, was het relatieve risico op het ontwikkelen van Graves orbitopathie voor de rokende Graves patiënten 20,2.

Behalve het effect van roken op het ontwikkelen van Graves orbitopathie hebben Thornton *et al.* (2007) ook gekeken naar het effect van het aantal sigaretten op de ernst van de ziekte. In dit verband wordt de studie van Pfeilschifter *et al.* (1996) als best geanalyseerde studie genoemd. Hierbij zijn de rokers gecategoriseerd in 1-10 sigaretten per dag, 11-20 sigaretten per dag en > 20 sigaretten per dag in vergelijking met niet-rokers. De totale symptomen verergeren significant naarmate meer wordt gerookt. De *P* waarden voor proptosis en diplopie zijn respectievelijk $P < 0.05$ en $P < 0.01$ en dus statistisch significant.

Een andere vraag waar Thornton *et al.* (2007) antwoord op proberen te geven is de reversibiliteit van Graves orbitopathie door het stoppen met roken. Thornton *et al.* (2007) benadrukken dat het stoppen met roken de progressie van de ziekte vertraagt en soms ook stopt. Tevens geven ze aan dat stoppen met roken de behandelingsuitkomsten aanzienlijk kan verbeteren. Hierbij wordt in de studie van Thornton *et al.* (2007) geen data weergegeven.

Discussie

Gezien het beperkt aantal relevante literatuur over de relatie tussen roken en Graves orbitopathie is het moeilijk om harde conclusies te trekken. Asvold *et al.* (2007) hebben in hun studie aangetoond dat roken een negatieve invloed heeft op de schildklierfunctie. Deze uitslag komt ook overeen met de bevindingen van Holm *et al.* (2005). In beide studies wordt roken als belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van Graves orbitopathie genoemd. Volgens de bevindingen van Asvold *et al.* (2007), wordt het TSH niveau negatief door roken beïnvloedt. Daarnaast wordt een oorzakelijk verband tussen het roken en het ontstaan van Graves orbitopathie in de studie van Thornton *et al.* (2007) bevestigd.

Thornton *et al.* (2007) hebben in een systematic review van 15 verschillende studies kunnen aantonen dat het relatieve risico op het ontwikkelen van Graves orbitopathie voor rokers in vergelijking met niet-rokers 3,78 (95% CI 1,63-9,05) is. Tevens hebben ze aangetoond dat het risico op het ontwikkelen van orbitopathie voor Graves patiënten in vergelijking met de controlegroep zonder schildklierziekte rond de 20,2 ligt.

Een belangrijk uitkomst van Asvold *et al.* (2007) is het effect van de dosis response op de schildklierfunctie. De daling van het TSH niveau is afhankelijk van het aantal sigaretten per dag. Hierbij wordt aangegeven dat bij meer dan 12 sigaretten per dag, het TSH niveau niet verder daalt. Dit suggereert dat de schildklierfunctie bij zware rokers niet verder achteruit gaat. Het neemt niet weg dat roken op zich de algehele gezondheid van de patiënt ernstig in gevaar brengt. Holm *et al.* (2005) maken nog onderscheid tussen rokers en ex-rokers in relatie tot het relatieve risico op het ontwikkelen van Graves. In tegenstelling tot Asvold *et al.* (2007) ligt de drempel bij Holm *et al.* (2005) op meer dan 25 sigaretten per dag. Thornton *et al.* (2007) refereert in verband met de dosis relatie naar de studie van Pfeilschifter *et al.* (1996). Hierbij zijn de rokers gecategoriseerd in 1-10, 11-20 en meer dan 20 sigaretten per dag in vergelijking met niet-rokers. De totale symptomen verergerden significant naarmate meer gerookt werd. Opvallend is dat in verschillende studies diverse doses worden aangegeven. Het is niet duidelijk waar de grens ligt voor het aantal sigaretten. Tevens zijn ex-rokers in elke studie anders gedefinieerd.

In alle studies wordt aanbevolen de patiënten aan te moedigen om te stoppen met roken. Er is echter in geen enkele studie gekeken naar het direct effect van het stoppen met roken op Graves orbitopathie. Asvold *et al.* (2007) hebben wel aangetoond dat na het stoppen met roken de schildklierfunctie zich herstelt. Holm *et al.* (2005) laten zien dat bij vrouwen pas 15 jaar na het stoppen met roken het risico op het ontwikkelen van Graves op het niveau van de niet-rokers ligt. Thornton *et al.* (2007) benadrukken dat het stoppen met roken de progressie van de ziekte vertraagt en soms stopt. Hierbij geven ze geen duidelijke data over hoelang er gestopt moet zijn totdat er enig effect merkbaar is.

Een ander belangrijk punt waar vaak in diverse studies over wordt gesproken, is het effect van roken op de behandelingsuitkomsten. Kahlay *et al.* (2005) lieten zien dat bij zware rokers de symptomen van Graves orbitopathie ondanks de corticosteroïden therapie verergerden. Hierbij hebben ze gekeken naar patiënten die meer dan 20 sigaretten per dag rookten. Aansluitend hierop hebben Lee *et al.* (2010) ook laten zien dat behalve het verslechteren van de behandelingsuitkomsten, de zware rokers ook een hoog risico hebben op het ontwikkelen van optische neuropathie. Volgens Lee *et al.* (2010) zijn er behalve het roken

ook andere risicofactoren die invloed kunnen hebben op het ontstaan van ernstige Graves orbitopathie. Het effect van roken op de behandeling wordt tevens door Thornton *et al.* (2007) bevestigd. Wat opvalt is dat Kahlay *et al.* (2005) laten zien dat de behandeling met intraveneuze corticosteroïden bij vrouwelijke patiënten een beter resultaat geeft dan bij mannen. Deze bevinding over de behandelingsuitkomsten is in de andere studies niet terug te vinden.

Graves orbitopathie is een ziekte met een complex karakter. Hoewel roken de belangrijkste risicofactor is voor het ontwikkelen, progressie en het verslechteren van de behandelingsuitkomsten van de ziekte, worden toch in diverse studies ook andere risicofactoren in overweging genomen. Lee *et al.* (2010) benoemen de vrije T4, positieve TBII en de diabetes ook als mogelijke risicofactoren voor Graves orbitopathie.

In alle studies is het rookgedrag van de patiënt subjectief gemeten. Hierbij is niet precies aan te geven hoeveel sigaretten iemand daadwerkelijk rookt. Bijvoorbeeld in de studie van Holm *et al.* (2005) waren de deelnemende proefpersonen verpleegkundigen. Vanwege hun beroep zouden zij niet precies hebben aangegeven hoeveel ze daadwerkelijk hebben gerookt.

Conclusie

Uit alle bestudeerde literatuur kan worden geconcludeerd dat roken een negatieve invloed heeft op het ontstaan en de ontwikkeling, symptomen, behandelingsuitkomst en de prognose van Graves orbitopathie. Uit de literatuur blijkt dat het relatieve risico op het ontwikkelen van Graves orbitopathie bij rokende Graves hyperthyreoidie patiënten in vergelijking met niet-rokers rond 3,78 ligt en het relatieve risico op het ontwikkelen van Graves orbitopathie bij rokende Graves hyperthyreoidie patiënten in vergelijking met de controlegroep zonder schildklierziekte rond 20,2 ligt. Uit epidemiologische onderzoeken blijkt dat het aantal gestopte jaren correleert met het risico op het ontwikkelen van Gravesziekte. Verder heeft het aantal sigaretten per dag ook een directe relatie met de ernst van de ziekte. Het is echter niet duidelijk bij welk aantal sigaretten de grens ligt. Gemiddeld genomen spreekt men van zwaar roken bij meer dan 20 sigaretten per dag. Hierbij blijken de symptomen van Graves orbitopathie het ergst te zijn. Het is wel merkwaardig dat bij meer dan 12 sigaretten per dag de schildklierfunctie niet verder achteruit gaat. Belangrijk is dat bij erg zware rokers het risico op het ontwikkelen van optische neuropathie enorm toeneemt.

Hoewel de diagnose van Graves orbitopathie niet moeilijk te stellen is, moet men zich wel goed realiseren dat de behandeling een complex traject is. Hierbij heeft roken een zeer slechte invloed op medicamenteuze therapie. Bij zware rokers kunnen zelfs tijdens de behandeling met corticosteroïden de symptomen van de ziekte zoals proptosis, intraoculair druk en lidspleetbreedte nog achteruit gaan. Desondanks blijkt intraveneuze corticosteroïdentherapie de beste resultaten te geven. Alhoewel er op gelet moet worden dat, alvorens de start met corticosteroïdentherapie, eerst de schildklierziekte wordt behandeld.

Uit de literatuur blijkt dat de schildklierfunctie na het stoppen met roken langzamerhand herstelt. Daarbij moet men er rekening mee houden dat het bij mannen 18-22 jaar en bij

vrouwen 8-12 jaar duurt totdat de schildklier weer normaal functioneert. De lange hersteltermijnen na het stoppen met roken kunnen wellicht de motivatie van de patiënt om met roken te stoppen, negatief beïnvloeden. Toch moeten alle patiënten aangemoedigd worden om te stoppen met roken. Want roken heeft invloed op de behandelingsuitkomsten, progressie en de prognose. Daarnaast kan roken de algehele gezondheid en de welzijn van de patiënt negatief beïnvloeden. Wanneer de patiënt het moeilijk vindt met roken te stoppen, moet hij worden doorverwezen naar specialistische centra om daar geholpen te worden.

Kortom, roken heeft een negatieve invloed op het ziekteverloop van Graves orbitopathie.

Literatuurlijst:

A°svold, BO. Bjørro, T. Nilsen, LL. Vatten, LJ. (2007), Tobacco Smoking and Thyroid Function, *Arch Intern Med*, 167(13), 1428-1432

Bartalena, L. Marcocci, C. Pinchera A. (2002), Graves' ophthalmopathy: a preventable disease?, *European Journal of Endocrinology* 146 457–461

Bartalena, L. Baldeschi, L. Dickinson, A. Eckstein, A. Kendall-Taylor, P. Marcocci, C. Mourits, M. Perros, P. Boboridis, K. Boschi, A. Curro, N. Daumerie, C. Kahaly, GJ. Krassas, GE. Lane, CM. Lazarus, JH. Marino, M. Nardi, M. Neoh, C. Orgiazzi, J. Pearce, S. Pinchera, A. Pitz, S. Salvi, M. Sivelli, P. Stahl, M. Von Arx, G. and Wiersinga, WM., (2008), Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO, *European Journal of Endocrinology*, 158 273–285.

De oogcentra behoren tot de groep van Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen (STZ) (2010). *Graves (schildklierziekte en oogafwijkingen)*. [online]. Beschikbaar op: http://www.oogartsen.nl/oogartsen/zenuwen_oogkas/graves_orbitopathie_schildklier/ [Geopend 10 Mrt. 2011]

Holm, IA. Manson, JE. Michels, KB. Alexander, EK. Willett, WC. Utiger, RD. (2005) Smoking and Other Lifestyle Factors and the Risk of Graves. Hyperthyroidism, *Arch Intern Med*, 165 (14), 1606

Kahaly, GJ. Pitz, S. Mommel, G. Dittmar, M. (2005), Randomized, Single Blind Trial of Intravenous versus Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90:5234-5240

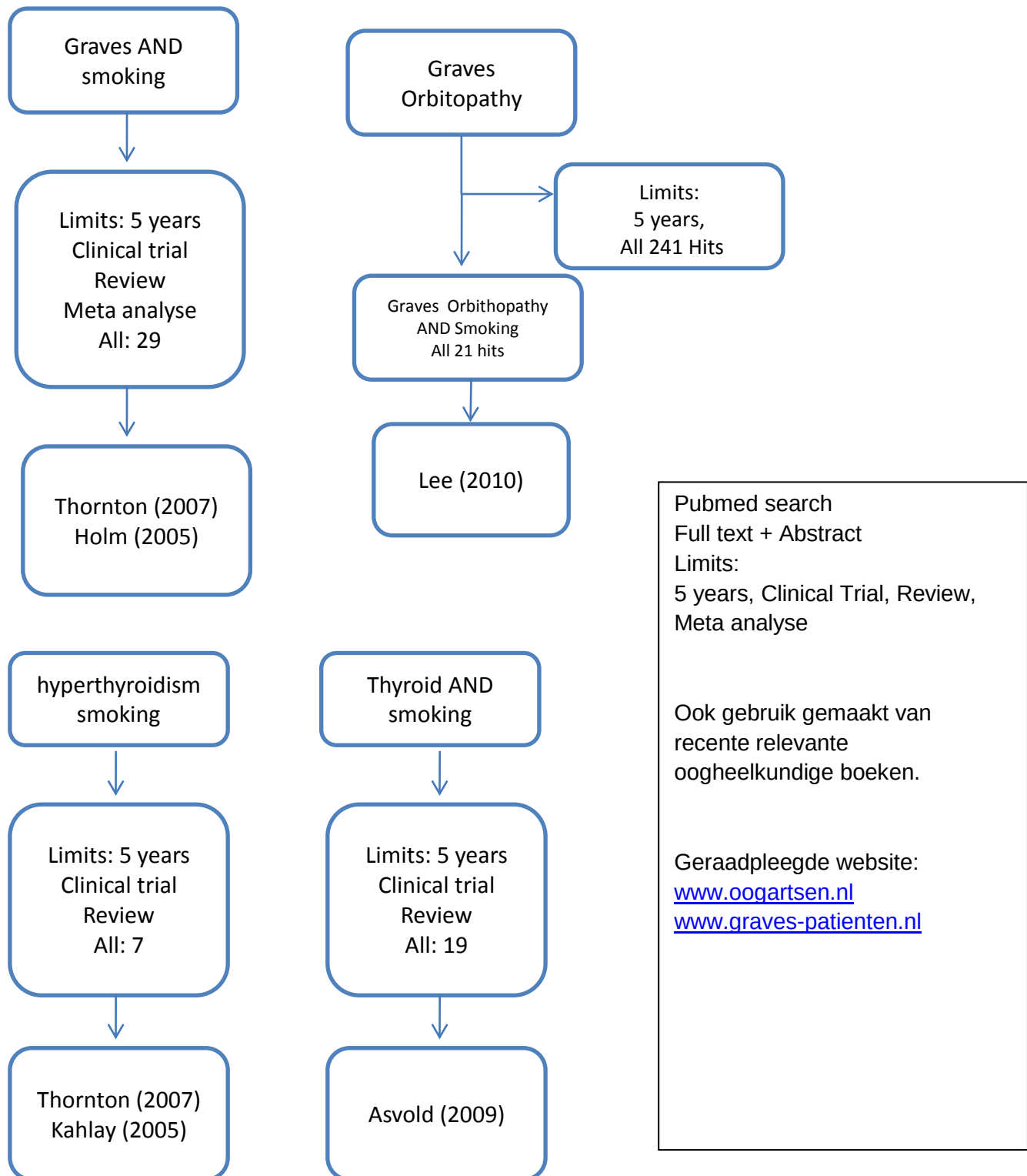
Lee, JH. Lee, SY. Yoon, JS. (2010), Risk Factors Associated with the Severity of Thyroid-Associated Orbitopathy in Korean Patients, *Korean J Ophthalmol*, 24(5):267-273
Nederlandse Vereniging van Graves patiënten (2007) *De oogziekte van Graves* [online]. Beschikbaar op: <http://www.graves-patienten.nl/ned/b04.htm> [Geopend 25 Mrt. 2011]

Thornton, J. Edwards, R. Harisson, RA. Elton, P. Astbury, N. Kelly, SP. (2007), 'Smoke gets in your eyes': a research-informed professional education and advocacy programme, *Journal of Public Health*, Vol. 29, No. 2, 142–146

Thornton, J, Kelly, SP, Harisson, RA. Edwards, R. (2007) Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review, *Eye*, 21, 1135–1145

Wiersinga en Kahaly (2007) *Graves' Orbitopathie, A Multidisciplinary Approach*, Basel, p. 51, 66-67, 104, 221-228, 249.

Bijlage 1:



Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op haar werk te bezitten. Zij vrijwaart de Opleiding Oogzorg van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Oogzorg, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Oogzorg slechts vermelden na verleende toestemming”.