University of Groningen

Effect van parodontale behandeling op reumatoïde artritis en vice versa

de Smit, M J; Brouwer, E; Westra, J; Nesse, W; Vissink, A; van Winkelhoff, A J

Published in:
Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde

DOI:
[10.5177/ntvt.2012.04.11169](https://doi.org/10.5177/ntvt.2012.04.11169)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2012

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

de Smit, M. J., Brouwer, E., Westra, J., Nesse, W., Vissink, A., & van Winkelhoff, A. J. (2012). Effect van parodontale behandeling op reumatoïde artritis en vice versa. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde*, 119(4), 191-197. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2012.04.11169>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Effect van parodontale behandeling op reumatoïde artritis en *vice versa*

De pathogenese van parodontitis en reumatoïde artritis vertoont opmerkelijke overeenkomsten. Er bestaat een bepaalde mate van co-existentie tussen beide ziekten: parodontitis kent een hogere prevalentie bij patiënten met reumatoïde artritis en omgekeerd heeft reumatoïde artritis een hogere prevalentie bij patiënten met parodontitis. Op dit moment wordt een positieve invloed van parodontale behandeling op ziekteactiviteit van reumatoïde artritis of van medicamenteuze behandeling van reumatoïde artritis op parodontitis nog onvoldoende ondersteund door klinisch onderzoek. Mogelijk speelt parodontitis een rol bij onvoldoende therapierespons bij sommige patiënten met reumatoïde artritis.

Smit MJ de, Brouwer E, Westra J, Nesse W, Vissink A, Winkelhoff AJ van. Effect van parodontale behandeling op reumatoïde artritis en *vice versa*
Ned Tijdschr Tandheelkd 2012; 119: 191-197
doi: 10.5177/ntvt.2012.04.11169

Inleiding

Reumatoïde artritis is een chronische, systemische ontstekingsziekte waarbij een ontregelde immuunreactie en verlies van tolerantie tegen autoantigenen een rol speelt (afb. 1). Reumatoïde artritis wordt gekarakteriseerd door voortschrijdende schade aan synoviale gewrichten, maar kent ook extra-artculaire manifestaties, zoals carditis, bronchiolitis en vasculitis (Scott et al, 2010). De etiologie van reumatoïde artritis is multifactorieel, de precieze oorzaak is echter nog onbekend. Autoantistoffen, immuuncomplexvorming, T-cellen en een disbalans in pro- en anti-inflammatoire cytokinen zorgen voor initiatie en het in stand houden van de ontsteking. Chronische ontsteking in het synovium veroorzaakt uiteindelijk onomkeerbare schade aan kraakbeen en onderliggend bot van gewrichten. Predilictieplaatsen zijn de pols en de kleine gewrichten van de hand. De prevalentie van reumatoïde artritis wordt in Noord-Europa geschat op 0,5-1,1% (Tobón et al, 2010).

Parodontitis is een veelvoorkomende ziekte die primair een bacteriële oorzaak heeft. Onafhankelijk van etniciteit ontwikkelt 10 tot 15% van de volwassenen parodontitis. De ernst van de ontsteking varieert tussen personen en kan niet alleen worden verklaard door een verschil in de kwaliteit en de kwantiteit van de subgingivale microflora. Dit suggereert dat genetische vatbaarheid, verschillen in omgevingsfactoren en de daarmee samenhangende unieke immuunreactie wezenlijk bijdragen aan de etiologie. Parodontitis manifesteert zich niet alleen op lokaal niveau, maar heeft ook systemische effecten. Parodontitis wordt verondersteld een risicofactor te zijn voor bijvoorbeeld cardiovasculaire aandoeningen, diabetes mellitus en mogelijk ook voor reumatoïde artritis (Seymour et al, 2007).

De weefselschade die ontstaat bij parodontitis is het

Wat weten we

Reumatoïde artritis en parodontitis zijn beide chronische destructieve inflammatoire aandoeningen met een multifactoriële etiologie en ze delen risico-indicatoren als leeftijd, roken en bepaalde genetische eigenschappen.

Wat is nieuw

Op dit moment wordt een positieve invloed van parodontale behandeling op ziekteactiviteit van reumatoïde artritis of van medicamenteuze behandeling van reumatoïde artritis op parodontitis nog onvoldoende ondersteund door klinisch onderzoek. Mogelijk speelt parodontitis een rol bij onvoldoende therapierespons bij sommige patiënten met reumatoïde artritis.

Praktijktoepassing

De behandeling van parodontitis bij patiënten die reumatoïde artritis hebben, zou een positief effect kunnen hebben op de reumatoïde artritis vanwege de verlaging van de totale ontstekingslast. De behandeling van reumatoïde artritis gericht op het neutraliseren van tumor necrosis factor alpha (TNF α) zou een genezende invloed op parodontitis kunnen hebben.

gevolg van de immuunreactie op de bacteriële belasting in het parodontale gebied. De subgingivale biofilm is een continue bron van vooral gram-negatieve bacteriën en bacteriële producten waaronder endotoxinen als lipopolysaccharide. De huidige gedachte is dat bacteriën en hun producten, via het ulcererende pocketepitheel, direct toegang hebben tot de circulatie en zo systemische effecten kunnen veroorzaken, zoals het aanzetten tot de productie van cytokinen en acutefase-eiwitten. De oppervlakte van het ulcererende pocketepitheel bij gegeneraliseerde parodontitis kan oplopen tot ongeveer 35 cm². De totale ontstekingslast kan worden berekend met behulp van de Periodontal Inflamed Surface Area index (PISA) (Nesse et al, 2008).

Parodontitis kan worden beschouwd als een systeem met onderlinge afhankelijkheid van gastheerfactoren en biofilm. Subgingivale reiniging, dus mechanische versterking van de biofilm, zal naast een vermindering van de bacteriële belasting ook een immuunreactie oproepen. Naast klinische verbetering zal ook een nieuw evenwicht tussen het immuunsysteem van de gastheer en de bacteriën ontstaan. Door parodontale behandeling ontstaat een afname van acutefase-eiwitten, zoals C-reactieve proteïne, tumor necrosis factor alpha (TNF α), haptoglobine en de oplosbare vorm van het door het menselijk gen CD14 gecodeerde

Afb. 1. a. Linkerhand van een patiënt met artritis van de proximale interfalangeale gewrichten van de middelvinger, de ringvinger en de pink met standsafwijkingen gekenmerkt door flexie in de proximale interfalangeale gewrichten en hyperextensie in de distale interfalangeale gewrichten (Boutonnière deformatie). Daarnaast ook tenosynovitis (ontsteking van het synovium) van de extensorpezen ter hoogte van de pols.
b. Rechterhand van dezelfde patiënt met artritis van de proximale interfalangeale gewrichten van alle vingers, en het metacarpofalangeale gewricht van de middelvinger en de ringvinger met standsafwijkingen. Daarnaast ook tenosynovitis van de extensorpezen ter hoogte van de pols.

proteïne (genoemd soluble CD14 ofwel sCD14), en neemt ook de erytrocytbezinkingssnelheid af (Hayashi et al, 1999; Agarwal et al, 2009; Buhlin et al, 2009; Correa et al, 2010). Ook vermindert een parodontale behandeling het totaal aantal leukocyten, in het bijzonder de meerkernige neutrofielen (Montebugnoli et al, 2005).

In dit artikel worden de overeenkomsten in voorkomen en pathogenese van parodontitis en reumatoïde artritis besproken. Tevens wordt ingegaan op het effect dat behandeling van de ene aandoening heeft op de ziekteactiviteit of de progressie van de andere aandoening.

Overeenkomsten tussen parodontitis en reumatoïde artritis

De pathogenese van reumatoïde artritis en parodontitis vertoont opmerkelijke overeenkomsten. Beide zijn chronische destructieve inflammatoire aandoeningen met een multifactoriële etiologie. Reumatoïde artritis en parodontitis delen risico-indicatoren, zoals leeftijd, roken en bepaalde genetische eigenschappen (De Pablo et al, 2009). Beide aandoeningen kennen perioden van opvlammingen en remissie. In beide aandoeningen zijn hyperreactieve meerkernige neutrofielen geïdentificeerd, die zorgen voor een versterkte immuunreactie in de effectorfase (Culshaw et al, 2011). Het vrijkomen van matrixmetalloproteasen uit ontstekingscellen en de verhoogde productie van proinflam-

matoire cytokinen, zoals interleukinen en $\text{TNF}\alpha$, leiden bij beide aandoeningen tot een chronische ontsteking die resulteert in destructie van bindweefsel, bot en kraakbeen (Okamoto et al, 2008; Silva et al, 2008).

Er bestaat een bepaalde mate van co-existentie tussen reumatoïde artritis en parodontitis. Door de variabiliteit in classificatie van zowel reumatoïde artritis als van parodontitis zijn de verschillende epidemiologische onderzoeken lastig met elkaar te vergelijken. Mercado et al (2000) analyseerden het voorkomen van reumatoïde artritis en parodontitis in meer dan 1.400 personen die een universiteitskliniek bezochten voor een tandheelkundige behandeling. Informatie werd verkregen uit gezondheidsvragenlijsten en tandheelkundige gegevens. Aanwezigheid van reumatoïde artritis werd gedefinieerd als het aangeven van het hebben van reumatoïde artritis op de gezondheidsvragenlijst in combinatie met gebruik van medicamenten voor reumatoïde artritis. Deze medicatie betrof een scala aan medicamenten die het ziekteverloop beïnvloeden, zoals prostaglandinesynthetaseremmers (ook wel genoemd non-steroidal anti-inflammatory drugs of kortweg NSAIDs) en de foliumzuurantagonist methotrexaat. Van deze 1.400 personen werden 809 personen verwezen voor parodontale behandeling. Van deze 809 personen bleken 360 personen te lijden aan matige tot ernstige parodontitis, gemeten volgens de gemodificeerde index van

Hugoson en Jordan (1982). De prevalentie van reumatoïde artritis in deze parodontitisgroep was 3,95%. De prevalentie van reumatoïde artritis in de groep zonder parodontitis was statistisch significant lager (0,66%, $p < 0,05$). In een vervolgonderzoek met 65 patiënten met reumatoïde artritis bij wie de ziekte was vastgesteld volgens de criteria van de American College of Rheumatology (Arnett et al, 1988), rapporteerden dezelfde auteurs dat het percentage diepe parodontale pockets en het aantal ontbrekende gebitselementen significant hoger was in de groep patiënten met reumatoïde artritis dan in de controlegroep die uit evenveel personen (overeenkomend in leeftijd en geslacht) zonder reumatoïde artritis bestond (Mercado et al, 2001). Voorts bleken maten voor de ernst van reumatoïde artritis, zoals het aantal gezwollen gewrichten, de score op de Health Assessment Questionnaire waarmee het uitvoeren van activiteiten in het dagelijks leven wordt gemeten, de hoeveelheid C-reactieve proteïne en de erytrocytbezinkingssnelheid positief te zijn geassocieerd met de mate van verlies van parodontaal bot. Deze resultaten stemmen overeen met de uitkomsten van een gecontroleerd onderzoek waarin een odds ratio van 8,0 werd gevonden voor parodontitis bij patiënten met reumatoïde artritis ($n = 57$). Dit betekent dat de kans dat een patiënt met reumatoïde artritis ook parodontitis heeft 8 maal zo groot is ten opzichte van gezonde mensen. Ook na correctie voor de plaque-index als maat voor het niveau van mondhygiëne, bleef de odds ratio hoog (6,0) (Pischon et al, 2008). Het niveau van mondhygiëne kan deze associatie dus slechts gedeeltelijk verklaren. Ook in een bevolkingsonderzoek in de Verenigde Staten naar de gezondheidsstatus van 4.461 60-plussers, die zowel musculoskeletaal als oraal werden onderzocht, vond men frequenter parodontitis bij patiënten met reumatoïde artritis (De Pablo et al, 2008). Na correctie voor leeftijd, geslacht, etniciteit en roken bedroeg de odds ratio 4,1. Het niveau van mondhygiëne werd in dit onderzoek niet beoordeeld.

In een recent onderzoek naar het voorkomen van auto-immuunziekten onder parodontitispatiënten die een verwijsp praktijk voor parodontologie ($n = 688$) of een algemene mondzorgpraktijk ($n = 588$) bezochten, bleek in beide praktijken de prevalentie van reumatoïde artritis bij parodontitispatiënten (3% respectievelijk 2,8%) significant hoger dan bij mensen zonder parodontitis (0,3%). Deze uitkomst kon niet worden verklaard door versturende variabelen als leeftijd, geslacht en roken (Nesse et al, 2010).

Mogelijke interacties tussen parodontitis en reumatoïde artritis

Een van de verklaringen voor het ontwikkelen van een auto-immuunziekte is dat bij een genetisch vatbare persoon een infectieuze component een immuunreactie kan uitlokken tegen veranderde auto-antigenen (Shoenfeld et al, 2002). *Porphyromonas gingivalis*, het micro-organisme dat een hoofdrol speelt in parodontitis, bezit het unie enzym peptidyl arginine deiminase (PAD) dat het aminozuur arginine van eiwitten in de parodontale laesie omzet in citrulline. Blootstelling van parodontitispatiënten die genetisch

gepredisponeerd zijn voor reumatoïde artritis aan gecitrullineerde eiwitten, zou kunnen leiden tot auto-immuunreacties die verantwoordelijk zijn voor de initiatie van reumatoïde artritis en het in stand houden van reumatoïde artritis door een kruisreactie met gecitrullineerde eiwitten in gewrichten (Rosenstein et al, 2004).

Een andere mogelijke verklaring voor een relatie tussen parodontitis en reumatoïde artritis is dat patiënten met reumatoïde artritis in een verhoogde inflammatoire conditie verkeren en dat parodontitis bij deze patiënten daarom meer uitgesproken is. Omgekeerd zouden de anti-inflammatoire medicamenten die worden gebruikt bij de behandeling van reumatoïde artritis ook de mate van parodontitis kunnen beïnvloeden. Onderzoeken uit de jaren '80 van de vorige eeuw lieten zien dat NSAIDs een remmende invloed hebben op het ontwikkelen en de progressie van parodontale aandoeningen. De bijwerkingen van dit type medicatie maakten echter dat er geen indicatie voor deze behandeling was bij parodontale aandoeningen (Van Dyke, 2008). Een andere behandeling van reumatoïde artritis is gericht op het neutraliseren van $\text{TNF}\alpha$. $\text{TNF}\alpha$ wordt vooral door macrofagen geproduceerd en is bij reumatoïde artritis aanwezig in het serum en in het ontstoken weefsel. De hoeveelheid $\text{TNF}\alpha$ correleert met de ziekteactiviteit en de schade aan het synoviale gewricht (Bradley, 2008). Het blokkeren van $\text{TNF}\alpha$ door toediening van oplosbare $\text{TNF}\alpha$ -receptor (etanercept) of het neutraliserende antilichaam (infliximab, adalimumab) vermindert de rekrutering van ontstekingscellen, de vorming van osteoclasten en het verlies van bot (Feldmann en Maini, 2003). Op deze wijze zou theoretisch wellicht ook een vermindering van parodontale ontsteking kunnen worden bereikt. Aan de bij reumatoïde artritis veelgebruikte foliumzuurantagonist methotrexaat is ook een remmend effect op de $\text{TNF}\alpha$ -productie toegeschreven (To et al, 2011). Anti- $\text{TNF}\alpha$ -behandeling resulteerde in een dierexperimenteel onderzoek in een verminderde antibacteriële immuunreactie (Moore et al, 2003). Het effect van anti- $\text{TNF}\alpha$ -behandeling op bacteriën in het synoviale weefsel is nog niet bekend (Meyer et al, 2011).

De overeenkomsten in risicofactoren en pathogenese en de co-existentie van beide aandoeningen geven aanleiding tot verder onderzoek naar de relatie tussen parodontitis en reumatoïde artritis. Tot nu toe zijn vooral aannames gedaan op basis van associatieonderzoeken. Indien er daadwerkelijk een relatie bestaat, zou behandeling van parodontitis van invloed zijn op de reumatoïde artritis en *vice versa*. Deze hypothesen, waarvoor in de literatuur enige onderbouwing is, dienen nader te worden onderzocht.

De invloed van parodontale behandeling op reumatoïde artritis

Tot nu toe zijn 2 gecontroleerde onderzoeken verschenen waarin het effect van niet-chirurgische parodontale behandeling op het ziekteverloop van reumatoïde artritis is bestudeerd (Al-Katma et al, 2007; Ortiz et al, 2009). Beide onderzoeken hadden een overeenkomstige opzet en een

Intermezzo 1

De DAS28 geeft met een cijfer op een schaal van 0 tot 10 de ziekteactiviteit van reumatoïde artritis weer. Om de DAS28-score te berekenen, is informatie nodig over het aantal gezwollen en pijnlijke gewrichten, de erytrocytbezinkingssnelheid en het algemene welzijn van de patiënt of de globale ziekteactiviteit op een visueel analoge schaal (VAS). Men beschouwt reumatoïde artritis actief als de DAS28-score hoger is dan 3,2 en in remissie indien de DAS28-score kleiner is dan 2,6.

goed omschreven behandel- en controlegroep. Systemische antibiotica maakten geen deel uit van de parodontale behandeling. In het onderzoek van Al-Katma et al was meer dan 80% van de deelnemers van Afro-Amerikaanse afkomst, in het artikel van Ortiz et al is de etniciteit niet vermeld. Als klinische maat voor reumatoïde artritis werd de Disease Activity Score 28 joint count (DAS28) gebruikt (Intermezzo 1). De onderzoekers hanteerden dezelfde inclusiecriteria, namelijk ouder dan 30 jaar, meer dan 20 gebitselementen, actieve reumatoïde artritis vastgesteld volgens de criteria van het American College of Rheumatology en gegeneraliseerde milde tot matige of gegeneraliseerde ernstige parodontitis. De ziekteduur van reumatoïde artritis werd niet genoemd. Roken was een exclusie criterium. De controlegroep bestond uit patiënten met reumatoïde artritis en parodontitis die geen parodontale behandeling ondergingen. De reumapatiënten in deze onderzoeken zetten hun medicatie voort. In het artikel van Ortiz et al worden alleen de resultaten weergegeven van de patiënten die geen anti-TNF α gebruikten. Een deel van de patiënten uit dit onderzoek werd namelijk met anti-TNF α en parodontaal behandeld, waardoor het effect van beide behandelingen op de ziekteactiviteit van reumatoïde artritis moeilijk is te scheiden. Na 6 (Ortiz et al) en 8 weken (Al-Katma et al) werden de effecten van de parodontale behandeling geëvalueerd.

De resultaten van beide onderzoeken zijn in tabel 1 samengevat. In beide onderzoeken liet de behandelgroep niet alleen een significante reductie zien in de parodontale

parameters, maar vertoonde ook de DAS28-score een significante reductie. De erytrocytbezinkingssnelheid, die na parodontale behandeling in beide onderzoeken statistisch significant verminderde, leverde een grote bijdrage aan de reductie van de DAS28. In het onderzoek van Ortiz et al verminderde echter ook het aantal pijnlijke gewrichten en de subjectieve ziekteactiviteit statistisch significant, en was de reductie van de DAS28-score niet alleen door afname van de erytrocytbezinkingssnelheid te verklaren.

De afzonderlijke parameters voor reumatoïde artritis lieten bij Al Katma et al (2007) in meer dan 53% van de behandelde patiënten een trend tot verbetering zien. In de controlegroep was er geen verandering of verslechterden bij meer dan 75% van de patiënten deze parameters gedurende de onderzoeksperiode. Ook in de controlegroep van Ortiz et al werd geen verbetering in de parameters die de ziekte-activiteit van reumatoïde artritis karakteriseren gezien.

De invloed van behandeling van reumatoïde artritis op parodontitis

In 2 cross-sectionele observationele onderzoeken werd gekeken naar de invloed van behandeling met anti-TNF α op parodontale parameters bij patiënten met actieve reumatoïde artritis, vastgesteld volgens de criteria van het American College of Rheumatology (Pers et al, 2008; Mayer et al, 2009). De duur van de behandeling met anti-TNF α werd alleen in het onderzoek van Pers et al genoemd (gemiddeld 34 ± 9 maanden). Dit onderzoek zag alleen een statistisch significant hogere gingivitis-index bij patiënten die met anti-TNF α waren behandeld ($n = 20$, $p < 0,05$) ten opzichte van de patiënten met reumatoïde artritis die deze behandeling niet hadden ondergaan ($n = 20$). Mayer et al zagen juist een statistisch significant lagere gingivitis-index, minder bloeding na sonderen en minder aanhechtingsverlies bij patiënten die met anti-TNF α waren behandeld ($n = 10$), ten opzichte van de groep patiënten met reumatoïde artritis zonder deze behandeling ($n = 10$, $p < 0,05$). Mede doordat Mayer et al een positieve correlatie zagen tussen de hoeveelheid TNF α in de gingivocreviculaire vloeistof en het aanhechtingsverlies ($r = 0,4$), en een

Onderzoek	Parodontitis	Evaluatie	DAS28	VAS	BSE
Al Katma et al, 2007	matig	8 weken			
Parodontale behandeling ($n = 17$)			***	-	***
versus geen parodontale behandeling ($n = 12$)					
Ortiz et al, 2009	ernstig	6 weken			
Parodontale behandeling ($n = 10$)			+	+	+
Geen parodontale behandeling ($n = 10$)			-	-	-
DAS28 = score voor objectieve ziekteactiviteit van reumatoïde artritis					
VAS = visueel analoge schaal voor subjectieve ziekteactiviteit van reumatoïde artritis					
BSE = erytrocytbezinkingssnelheid					
*significante reductie ($p < 0,01$) ten opzichte van vóór de parodontale behandeling					
**significante reductie ($p < 0,05$) ten opzichte van de controlegroep					

Tabel 1. Effect van parodontale behandeling op parameters van ziekte-activiteit bij patiënten met reumatoïde artritis en parodontitis.

statistisch significante vermindering van $\text{TNF}\alpha$ in de gingivocrevculaire vloeistof van patiënten die met anti- $\text{TNF}\alpha$ werden behandeld, ondersteunden zij dus de hypothese dat $\text{TNF}\alpha$ -blokkade een positief effect kan hebben op parodontitis. Ook Ortiz et al ondersteunden deze hypothese door te laten zien dat patiënten die parodontale behandeling in combinatie met anti- $\text{TNF}\alpha$ -therapie ontvingen na 6 weken statistisch significant minder aanhechtingsverlies vertoonden ($n = 10$, $p < 0,05$). Bij patiënten met reumatoïde artritis die alleen parodontale behandeling ontvingen, was dit verschil niet statistisch significant.

Discussie

Uit onderzoek blijkt dat een verband bestaat tussen parodontitis en bepaalde systemische aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, auto-immuunziekten, diabetes mellitus en reumatoïde artritis (Nesse et al, 2010). Mogelijk is dit verband te verklaren door gezamenlijke risicofactoren als roken en stress, alsmede bepaalde genetische eigenschappen. Enerzijds kunnen systemische aandoeningen een negatieve invloed hebben op de parodontale conditie, anderzijds heeft een orale ontsteking invloed op de conditie van de rest van het lichaam. Een orale ontsteking zorgt in ieder geval voor een verhoogde systemische immuunreactie. Bovendien zou een infectie, dus ook een parodontale infectie, als omgevingsfactor betrokken kunnen zijn bij het ontwikkelen van auto-immuniteit (Getts en Miller, 2010).

Parodontitis draagt bij aan de totale onstekingslast voor het lichaam. Behandeling van deze ' focale infectie' bij patiënten die daarnaast ook een andere systemische ontstekingsziekte hebben zoals reumatoïde artritis, zou een positief effect kunnen hebben op de systeemziekte vanwege de verlaging van de totale ontstekingslast. De enige 2 gecontroleerde onderzoeken die dit effect bij patiënten met reumatoïde artritis onderzochten, bevestigden deze hypothese (Al Katma et al, 2007; Ortiz et al, 2009). De grootte van het effect hangt waarschijnlijk af van de ernst van de parodontitis voordat deze wordt behandeld. De statistische power van deze onderzoeken was echter gering (40%). De waarneming dat de erytrocytbezinkingssnelheid afnam bij patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden voor parodontitis, is moeilijk te interpreteren als een specifieke verbetering voor de ziekteactiviteit van reumatoïde artritis. De erytrocytbezinkingssnelheid is immers een indicator voor ontsteking in het algemeen. Een differentiatie tussen verschillende ziekten, of tussen verschillende stadia van ziekten, is daardoor niet mogelijk. Er zijn tot nu toe nog geen biomarkers specifiek voor parodontitis ontdekt.

De onderzoeken naar het effect van anti- $\text{TNF}\alpha$ op het parodontium zijn moeilijk te interpreteren. De 2 besproken onderzoeken deden slechts een cross-sectionele analyse met zeer kleine groepen (10 tot 20 personen) waarbij mogelijk vele verstoringende variabelen een rol speelden, zoals roken, ziekteactiviteit en ziekte duur van reumatoïde artritis, duur van de behandeling met anti- $\text{TNF}\alpha$, co-medicatie, co-morbiditeit en mate van parodontitis. Een contro-

legroep zonder reumatoïde artritis die wel behandeling met anti- $\text{TNF}\alpha$ ontving, ontbrak, waarschijnlijk om medisch-ethische redenen. Het is daarom niet mogelijk conclusies uit de resultaten van deze onderzoeken te trekken. Er bestaat overigens geen enkel humaan onderzoek dat het effect van $\text{TNF}\alpha$ -blokkade op het parodontium heeft onderzocht. Wel zijn er dierexperimentele onderzoeken die een positief effect rapporteerden (Zhang et al, 2004; Di Paola et al, 2007). Van methotrexaat, dat ook een $\text{TNF}\alpha$ -remmer is, werd in dierexperimenten tot nu toe geen positief effect op verlies van alveolair bot vastgesteld (Verzeletti et al, 2007). Behandeling met anti- $\text{TNF}\alpha$ zou bij patiënten met reumatoïde artritis een positieve invloed op de progressie van parodontitis kunnen hebben door vermindering van osteoclastvorming en botverlies. Mayer et al (2009) en Ortiz et al (2009) ondersteunden deze hypothese met hun waarnemingen. De meest specifieke biomarkers voor reumatoïde artritis zijn antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten, de zogeheten 'anti-citrullinated protein antibodies'. Er is een relatie tussen deze antistoffen en de ziekteactiviteit, die wijst op een mogelijke pathogene rol van deze antistoffen. Alleen Mayer et al (2009) vermeldde het aantal patiënten dat positief was voor deze antistoffen, maar namen dit verder niet mee in hun beschouwing. Gezien de mogelijke rol van *Porphyromonas gingivalis* in eiwitcitrullinatie, zouden in verder onderzoek naar de relatie tussen parodontitis en reumatoïde artritis ook microbiologische aspecten moeten worden beschouwd (De Smit et al, 2011). Omdat roken een risicofactor is voor parodontitis en reumatoïde artritis, en ook een rol zou spelen in citrullinatie, zou ook deze belangrijke factor moeten worden meegenomen (Klareskog et al, 2006).

Gezien de hoge prevalentie van parodontitis en reumatoïde artritis, de relatief eenvoudige diagnostiek van parodontitis, en het mogelijke positieve effect op de initiatie en/of progressie van reumatoïde artritis, is verder onderzoek naar de relatie tussen beide aandoeningen gerechtvaardigd. Op dit moment wordt geprobeerd meer duidelijkheid in hun relatie te krijgen door klinisch, microbiologisch en immunologisch onderzoek van patiënten met parodontitis, patiënten met reumatoïde artritis en patiënten met zowel parodontitis als reumatoïde artritis.

Conclusie

Op dit moment wordt een positieve invloed van parodontale behandeling op ziekteactiviteit van reumatoïde artritis of van medicamenteuze behandeling van reumatoïde artritis op parodontitis nog onvoldoende ondersteund door klinisch onderzoek. Mogelijk speelt parodontitis een rol bij onvoldoende therapierespons bij sommige patiënten met reumatoïde artritis. Welke subgroep van deze patiënten dit mogelijk betreft, zal nader moeten worden onderzocht. Het verkrijgen van meer inzicht in de relatie tussen parodontitis en reumatoïde artritis kan resulteren in meer aandacht voor mondgezondheid bij patiënten met reumatoïde artritis in zijn algemeenheid en bij subgroepen met een sterk verhoogd risico in het bijzonder, bijvoorbeeld rokers.

Literatuur

- * Agarwal N, Kumar VS, Gujjari SA. Effect of periodontal therapy on hemoglobin and erythrocyte levels in chronic generalized periodontitis patients. An interventional study. *J Indian Soc Periodontol* 2009; 13: 6-11.
- * Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 134-137.
- * Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
- * Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214: 149-160.
- * Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, et al. Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. *Atherosclerosis* 2009; 206: 518-522.
- * Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 53-58.
- * Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl. 11): 106-113.
- * de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008; 35: 70-76.
- * de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 218-224.
- * Di Paola R, Mazzon E, Muià C, et al. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor- α antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 286-297.
- * Feldmann M, Maini RN. Lasker Clinical Medical Research Award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med* 2003; 9: 1245-1250.
- * Getts MT, Miller SD. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: triggering of autoimmune diseases by infections. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 15-21.
- * Hayashi J, Masaka T, Ishikawa I. Increased levels of soluble CD14 in sera of periodontitis patients. *Infect Immun* 1999; 67: 417-420.
- * Hugoson A, Jordan T. Frequency distribution of individuals aged 20-70 years according to severity of periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 1982; 10: 187-192.
- * Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38-46.
- * Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor- α therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2009; 80: 1414-1420.
- * Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol* 2000; 27: 267-272.
- * Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 779-787.
- * Meyer A, Chatelus E, Wendling D, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor α therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1274-1280.
- * Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, et al. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 188-192.
- * Moore TA, Lau HY, Cogen AL, Monteleon CL, Standiford TJ. Anti-tumor necrosis factor- α therapy during murine *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: increased mortality in the absence of liver injury. *Shock* 2003; 20: 309-315.
- * Nesse W, Abbas F, Ploeg I van der, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 668-673.
- * Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontol* 2010; 81: 1622-1628.
- * Okamoto H, Hoshi D, Kiire A, Yamanaka H, Kamatani N. Molecular targets of rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008; 7: 53-66.
- * Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 2009; 80: 535-540.
- * Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNF- α immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008; 79: 1645-1651.
- * Pischon N, Pischon T, Kröger J, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79: 979-986.
- * Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28: 311-318.
- * Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-1108.
- * Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (Suppl 4): 3-10.
- * Shoenfeld Y, Sherer Y, Kalden JR. The expanding world of autoimmunity. *Trends Immunol* 2002; 23: 278-279.
- * Silva N, Dutzan N, Hernandez M, et al. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 206-214.
- * Smit MJ de, Brouwer E, Vissink A, Winkelhoff AJ van. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe* 2011; 17: 196-200.
- * To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, et al. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol Int* 2011; 28: 267-274.
- * Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2010; 35: 10-14.
- * Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79 (8 Suppl.): 1601-1608.
- * Verzeletti GN, Gaio EJ, Rösing CK. Effect of methotrexate on alveolar bone loss in experimental periodontitis in Wistar rats. *Acta Odontol Scand* 2007; 65: 348-351.
- * Zhang X, Kohli M, Zhou Q, Graves DT, Amar S. Short- and long-term effects of IL-1 and TNF antagonists on periodontal wound healing. *J Immunol* 2004; 173: 3514-3523.

Summary

Effect of periodontal treatment on rheumatoid arthritis and vice versa

The pathogenesis of periodontitis and of rheumatoid arthritis show remarkable similarities. There is a distinct degree of co-existence between the 2 diseases. The prevalence of periodontitis is more pronounced in rheumatoid arthritis patients and the prevalence of rheumatoid arthritis is more pronounced in periodontitis patients. At present, a positive influence of periodontal treatment on the rheumatoid arthritis disease activity or of rheumatoid arthritis drug treatment on periodontitis is not sufficiently supported by clinical research. Periodontitis may play a role in unsatisfactory therapy response in some rheumatoid arthritis patients.

Bron

M.J. de Smit¹, E. Brouwer², J. Westra², W. Nesse³, A. Vissink³, A.J. van Winkelhoff^{1,4}

Uit ¹het Centrum voor Tandheelkunde en Mondzorgkunde (CTM), ²de afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, ³de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie en ⁴de afdeling Medische Microbiologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen en de Rijksuniversiteit Groningen.

Datum van acceptatie: 23 januari 2012

Adres: mw. M.J. de Smit, CTM, UMC Groningen, postbus 196,

9700 AD Groningen

m.j.de.smit@umcg.nl