



Kandidatsspeciale

Amar Balkis (6319)

Betydningen af non-kirurgisk parodontalbehandling for reumatoid artritiss- patienters sygdomsoplevelse

Vejleder: Christian Damgaard, lektor, ph.d., tandlæge

Afleveret den: 14. januar 2022

Antal tegn: 39.182

Indholdsfortegnelse

Abstract	1
Resumé	1
1. Introduktion	2
1.1. Indledning	2
1.2. Formål	2
1.3. Hypotese	2
1.4. Terminologi	2
1.5. Parodontitis og reumatoid arthritis	3
1.5.1. Parodontitis og behandling.....	3
1.5.2. Reumatoid arthritis og behandling	3
1.5.3. Patogenese ved parodontitis og reumatoid arthritis.....	4
1.5.4. Sygdomsparametre	5
2. Metode og materiale	7
2.1. Database og PICO-model	7
2.2. Søgestreng og resultater	8
3. Parodontitis og reumatoid arthritis	9
3.1. Parodontalbehandling versus ingen behandling	9
3.2. Antireumatisk medicins betydning for parodontitis	11
3.3. Anti-TNF-alfa terapi	12
3.4. Remission efter parodontalbehandling	13
4. Har parodontalbehandlingen en gavnlig effekt på sygdomsforløbet af reumatoid arthritis ?	14
4.1. Studiernes design	14
4.2. Det ideelle studiedesign	16
4.3. Reumatoid arthritis og livskvalitet	17
5. Konklusion	18
6. Bilag A: udregning af sample size	19
7. Referencer	20

Abstract

Periodontitis and rheumatoid arthritis (RA) are diseases with comparable pathogenesis with destruction of the supporting tissues of the teeth and the joints, respectively. The purpose of this narrative literature review is to determine, whether non-surgical periodontal treatment has a beneficial effect on the course of RA in adult patients with periodontitis – as well as discuss RA-disease parameters and their significance for the patient's self-perceived health status. The studies identified are characterized by having small cohorts and short observation periods. In addition, the studies use various disease indicators and remission tools, when addressing RA. Determining the association between periodontitis and RA is not easy as RA is a multifactorial disease and the detection of the disease is affected by both environmental and genetic factors. As long as there is no agreement on the diagnostic criteria and remission tools for RA, it remains challenging to illustrate the potential beneficial effect of periodontal treatment on RA patients' disease experience.

Resumé

Parodontitis og reumatoid arthritis (RA) er sygdomme med sammenlignelig patogenese, der fører til vævsdestruktion i henholdsvis tænderne og ledenes støttevæv. Formålet med dette litteraturstudie er at belyse, hvorvidt non-kirurgisk parodontitisbehandling har en gavnlig effekt på forløbet af RA hos voksne patienter med begge sygdomme – samt diskutere RA-sygdomsparametre og deres betydning for patientens oplevelse af RA. Studierne i nærværende opgave er karakteriseret ved at have små kohorter og korte observationsperioder. Derudover benytter studierne forskellige sygdomsindikatorer og remissionsredskaber. Det er derfor ikke let at bestemme sammenhængen mellem parodontitis og RA, da RA ligesom parodontitis er en multifaktoriel sygdom, der påvirkes af både miljømæssige og genetiske faktorer. Så længe der ikke er enighed om de diagnostiske kriterier og remissionsværktøjer for RA, er det en udfordring at kortlægge den potentielle gavnlige effekt af parodontal behandling på RA-patienters sygdomsoplevelse.

1. Introduktion

1.1. Indledning

Idéen om en sammenhæng mellem parodontitis og reumatoid arthritis (RA), har været diskuteret siden 1820'erne (Rutger G 2012). På trods af ligheder i sygdommenes patogenese finder forskere det fortsat udfordrende at klarlægge en entydig association.

1.2. Formål

Formålet med dette speciale er at belyse, hvorvidt konventionel behandling af parodontitis har en gavnlig effekt på forløbet af RA hos voksne patienter med begge inflammations sygdomme, samt diskutere reumatiske sygdomsparametre og deres betydning for patientens oplevelse af RA.

1.3. Hypotese

Konventionel non-kirurgisk parodontalhandling af parodontitis forbedrer både parodontale og reumatiske parametre.

1.4. Terminologi

Dansk terminologi	Engelsk terminologi	Forkortelse
Reumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis	RA
Plakindeks	Plaque index	PI
Blødning ved pochemåling	Bleeding on probing	BOP
Pochedybde	Probing pocket depth	PPD
Klinisk fæstetab	Clinical attachment loss	CAL
Alveolært knogletab	Alveolar bone loss	ABL
Alfa-1-acid-glykoprotein	Alpha-1-acid-glycoprotein	AAG
Antistof cyklisk citrullineret peptid	Anti-cyclic citrullinated peptide	ACCP

1.5. Parodontitis og reumatoid arthritis

1.5.1. Parodontitis og behandling

Parodontitis er en prævalent multifaktoriel inflammatorisk sygdom i tændernes støttevæv. Dental plak er den primære ætiologiske faktor til initiering af inflammationen, som hos nogle personer med tiden kan forårsage parodontal vævsdestruktion i form af fæste- og knogletab. Ubehandlet kan parodontitis føre til tandtab (Tonetti MS 2018). Inflammationsresponsen er betinget af livsstil og genetik. Flere studier tyder på, at kronisk inflammatoriske sygdomme, såsom reumatoid arthritis (RA), disponerer for udviklingen af parodontitis (Mercado FB 2001). Behandlingen af parodontitis er rettet imod akkumulerede dental plak ved depuration. Ved depuration fjernes bløde såvel som hårde belægninger supra- og subgingivalt. Formålet med parodontalbehandlingen er at standse sygdomsprogressionen samt forebygge recidiv. En væsentlig del af behandlingen er at motivere og instruere patienten i gode og systematiske tandplejevaner, der forhindrer plakken i at dannes på tændernes overflade (Swedish Council on Health Technology Assessment 2004).

1.5.2. Reumatoid arthritis og behandling

RA er en autoimmun sygdom, der afficerer led og er kendetegnet ved persisterende synovitis og systemisk lavgraderet inflammation. Som ved parodontitis ses både lokalt og systemisk højere koncentrationer af inflammationsmediatorer og cytokiner (Havemose-Poulsen A 2005, Kaur S 2013). Endvidere kendetegnes RA ved produktionen af antistoffer, heriblandt IgM-reumafaktoren (IgM-RF) samt antistoffet mod cyklisk citrullineret peptidet (ACCP). Sygdommen medfører nedbrydning af brusk og knogle i de afficerede led, hvilket medfører deformiteter, hævelse og smerte. I forlængelse af dette ses begrænset bevægelighed samt nedsat livskvalitet (Scott DL 2010). Ifølge *American College of Rheumatology* og *European League Against Rheumatism*, fokuserer nuværende behandlingsprotokol på tidlig behandling med enten syntetiske eller biologiske stoffer, der med engelsk terminologi benævnes, *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs). Førstevalget af DMARDs er den syntetiske folsyreantagonist, Methotrexat, som binder og hæmmer dihydrofolatreduktasen. Dette medfører nedsat produktion af tetrahydrofolat, som har betydning for syntesen af DNA. Baggrunden for den antiinflammatoriske virkning er ikke fuldstændig klargjort, men effekten af Methotrexat er veldokumenteret (Visser K 2009). Nogle mener, at behandlingen bør igangsættes så snart en patient bliver diagnosticeret med RA (Smolen JS 2013, Singh JA 2016). Det anbefales at initiere behandlingen med de syntetiske DMARDs og først behandle med de biologiske, hvis de syntetiske fejler. Dette skyldes blandt andet, at prisen på de syntetiske er billigere, de har

færre bivirkninger og mindre tendens til toleranceudvikling (Katchamart W 2010). Som supplerende terapi i RA-behandlingen, benyttes symptomatiske lægemidler, der kontrollerer smerte og inflammation. Her er der eksempelvis tale om *non-steroid antiinflammatoriske lægemidler* (NSAID) og kortikosteroider (Emery P 2006). NSAID'er hæmmer enzymerne, COX-1 og COX-2, og reducerer smerte og inflammation ved at begrænse produktionen af prostaglandiner (Whittle BJ 2000). Kortikosteroider har en potent anti-inflammatorisk effekt. Det anbefales at behandle med en lav dosis i en kortvarig periode som supplement til DMARDs, da de over tid kan hæmme kroppens naturlige produktion af kortikosteroider (Singh JA 2016).

1.5.3. Patogenese ved parodontitis og reumatoid arthritis

Både parodontitis og RA har et lokalt celleinfiltrat bestående af neutrofil granulocytter, monocytter, T- og B-lymfocytter samt plasmaceller. T-lymfocytter er karakteristisk for RA, og B-lymfocytter og plasmaceller er karakteristisk for parodontitis (Bartold PM 2005). Ved parodontitis og RA producerer disse celler lokalt øgede koncentrationer af pro-inflammatoriske cytokiner, herunder IL-1-beta, IL-6 og TNF-alfa. Disse opregulerer rekrutteringen af leukocytter til parodontiet ved parodontitis og til leddene ved RA. Pro-inflammatoriske cytokiner stimulerer makrofager til øget produktion af prostaglandiner (Især PGE₂), hvilket fører til vasodilation og yderligere cytokinproduktion. PGE₂ kan sammen med cytokinerne fører til en ubalance i produktionen af matrix-metallo-proteinaserne (MMPs) fra fibroblaster og osteoklaster. MMPs har sædvanligvis både katabolske og anabolske funktioner, der kontrolleres af såkaldte, *tissue inhibitors of metalloproteases* (TIMPs), for at undgå en overvejende destruktiv effektiv. Ubalancen i MMPs fører til nedbrydning af bindevæv i det parodontale væv ved parodontitis samt bindevævet i relation til leddene ved RA. Cytokinerne TNF-alfa og IL-1beta medfører endvidere en forskydning mellem osteoklaster, osteoblaster samt fibroblaster, hvilket fører til nedbrydning af binde- og knoglevæv ved begge sygdomme (Bartold PM 2000, Karouzakis E 2006).

Slutteligt er det vigtigt at nævne, at *P. gingivalis* er det eneste kendte periopatogen, der udtrykker peptidylarginindeaminaser (PAD), som har samme egenskaber som værtens humane PAD'er, der citrullinerer proteiner. Citrullinering er omdannelsen af aminosyren arginin til citrullin i et protein. Citrullinerede proteiner fører til autoimmunitet i forbindelse med RA (Ted R 2014, de Smit M 2012).

1.5.4. Sygdomsparametre

Parodontale sygdomsparametre

Klinisk fæstetab (CAL) er et udtryk for patientens tidligere sygdom, hvor blødningsindeks (BOP) og pochedybde (PPD) afspejler den aktuelle sygdomsaktivitet. Plak-indekset (PI%) udtrykker patientens mundhygiejne (Tonetti 2018).

Reumatiske sygdomsparametre

Sygdomsindikatorer i blodet

Ved hjælp af blodprøver er det muligt at diagnosticere samt følge udviklingen af RA. Der findes forskellige markører i blodet, som indikerer sygdomsaktivitetsgraden. Diagnostisk kan IgM-RF og ACCP anvendes, hvor ACCP påvises i blodprøverne hos ca. 75% af RA-patienterne (Hill JA 2003). IgM-RF har en relativ lav specifitet sammenlignet med ACCP, hvorfor sidstnævnte er en bedre indikator for sygdommens tilstedeværelse. Patienter med IgM-RF og/eller ACCP benævnes seropositive, hvor patienter uden benævnes seronegative (Puszczewicz M 2011).

Alfa-1-acid-glykoprotein (AAG) er et plasmaprotein, der produceres i leveren, hvor der måles en højere koncentration af dette protein ved RA. AAG *kan* potentielt bruges diagnostisk, men har ikke lige så høj specifitet som IgM-RF og ACCP – stadigvæk benytter nogle studier det som en inflammationsmarkør (Pinho M 2009, Smith KD 2002). C-reaktive protein (CRP) er en biokemisk markør for systemisk inflammation, vis niveauer stiger hurtigt som følge af pro-inflammatoriske cytokiner. Øgede koncentrationer af CRP er et udtryk for akutfase responset, som er ledsaget af øget inflammation. *Erythrocytsedimentationsraten* (ESR) er desuden en indirekte akutfase reaktant, der ligeledes udtrykker øget inflammationsgrad og benyttes også til vurderingen af RA's aktivitetsgrad (Gabay C 1999).

Remissionsredskaber

DAS28 og HAQ

Udover nævnte laboratoriske målinger, findes følgende overvejende kvalitative målinger for sygdommens aktivitet samt patientens velbefindende angående RA; *The Stanford Health Assessment* (HAQ) og *Disease Activity Score* (DAS28). HAQ var i 1980 blandt de første redskaber, der præsenterede en patientorienteret model, med henblik på at kortlægge samt vurdere patientens funktionsniveau (Fries JF 1980). DAS28 er med til at måle aktiviteten af RA med følgende inkluderende remissionsparametre; *swollen joint counts* (SJC), *tender joints counts* (TJC), ESR og CRP, samt *visual analogue scale* (VAS). Der tages altså hensyn til antal af hævede og ømme led, ESR og CRP, samt patientens oplevelse af sygdommen fra 0-10, hvor 10 er værst (Prevoo ML 1995).

SDAI og CDAI

Simplified disease activity index (SDAI) og *clinical disease activity index* (CDAI), er begge redskaber, der også benyttes til at vurdere aktivitetsgraden af RA. Dog følger disse andre remissionskriterier end DAS28, nemlig de såkaldte *ARC-EULAR index based remissions*. SDAI og CDAI har som DAS28, SJC og TJC i deres remissionskriterier. Yderligere inkluderer disse *patient global assessment* (PGA) og *evaluator global assessment* (EGA). PGA er patientens selvrapportering af sygdommen og minder om HAQ, hvor EGA kunne være en behandler, der vurderer sygdomsaktiviteten fra 0-10, hvor 10 er maximal aktivitet. Både DAS28 og SDAI har CRP som inklusionskriterie i deres evaluering af sygdomsgraden af RA, men det har CDAI ikke. Dette skyldes, at CDAI skal kunne udføres hurtigt og simpelt på klinikken uden brug af laboratoriske målinger (Smolen JS 2014).

	DAS28	SDAI	CDAI
SJC _{swollen joint counts}	X	X	X
TJC _{tender joint counts}	X	X	X
PGA _{patient global assessment}		X	X
EGA _{evaluator global assessment}		X	X
VAS _{visual analogue scale}	X		
CRP _{C-reactive-protein}	X	X	
ESR _{erythrocyte sedimentation rate}	X		

2. Metode og materiale

2.1. Database og PICO-model

Dette kandidatsspeciale er et litteraturstudie baseret på en systemisk litteratursøgning på databasen; *National Center of Biotechnology Information (NCBI), Public Medliners (PubMed)*. Som søgestrategi på PubMed er databasens *Medical Subject Headings (MeSH-terms)* benyttet i henhold til *PICO-modellen (Population/Problem/Patient; Intervention; Comparison; Outcome)*:

PICO-aspekter		MeSH-termer
P atient, population, problem	Patienter med PA og RA	Periodontitis Periodontal inflammation Rheumatoid arthritis
I ntervention	Parodontalbehandling	Periodontal treatment Nonsurgical periodontal treatment
C omparison	Behandling af PA vs. ingen behandling	PPD CAL BOP Bone loss Bone level
O utcome	Forbedrede reumatiske parametre	CRP ACCP DAS28 SDAI CDAI

2.2. Søgestreng og resultater

<i>Inklusionskriterier</i>	Engelsksprogede, publicerede originalartikler
	Humane studier
<i>Eksklusionskriterier</i>	<i>In vitro</i> studier
	Oversigtsartikler
	Artikler, hvor adgang ikke er mulig

Søgestreng på PubMed.

((periodontitis) OR ("periodontal inflammation")) AND(("rheumatoid arthritis"))

Antal publicerede artikler n: 1342

((("periodontitis) OR ("periodontal inflammation")) AND (("rheumatoid arthritis") OR (RA))) AND ("periodontal treatment") OR ("nonsurgical periodontal treatment"))

Antal publicerede artikler n: 72

((("periodontitis) OR ("periodontal inflammation")) AND (("rheumatoid arthritis") OR (RA))) AND ("periodontal treatment") OR ("nonsurgical periodontal treatment")) AND (((("pocket probing depth") OR ("clinical attachment loss")) OR ("bone loss")) OR ("bone level")) OR ("bleeding on probing"))

Antal publicerede artikler n: 15

(((((("periodontitis) OR ("periodontal inflammation")) AND (("rheumatoid arthritis") OR (RA))) AND ("periodontal treatment") OR ("nonsurgical periodontal treatment")) AND (((("pocket probing depth") OR ("clinical attachment loss")) OR ("bone loss")) OR ("bone level")) OR ("bleeding on probing")))) AND (((((CRP) OR (DAS28)) OR (ACCP)) OR (SDAI)) OR (CDAI))

Antal publicerede artikler n: 5

4 ud af de 5 artikler opnået efter strategisk søgning blev fundet relevante ved screening af deres abstract. Grundet det lave antal publicerede artikler med de ønskede MeSH-termer, er der ved håndsøgning minimum identificeret yderligere 16 artikler med relevans for genstandsfeltet.

3. Parodontitis og reumatoid arthritis

3.1. Parodontalbehandling versus ingen behandling

Et tværsnitstudie, publiceret i 2009, undersøgte sammenhængen mellem parodontitis og RA, samt hvorvidt non-kirurgisk parodontalbehandling havde en positiv effekt på reumatiske og parodontale sygdomsparametre. Studiets population bestod af 75 patienter i alderen 35-60 år, som blev inddelt i 5 forskellige grupper af 15 personer afhængig af tilstedeværelsen af RA og/eller parodontitis, og hvorvidt de fik parodontalbehandling eller ej. Af parametre blev der brugt ESR, CRP, AAG, HAQ, DAS28, PPD, BOP og PI (Pinho M 2009). I intra-gruppeanalysen i gruppe 1 (G1: RA+PA+NSPT+), der havde RA og parodontitis samt fik non-kirurgisk parodontalbehandling, så man en signifikant forskel i redueringen af PPD samt en reduktion i BOP, der dog ikke var statistisk signifikant. Ligeledes var der ikke statistisk signifikant forskel i følgende systemiske parametre; AAG, ESR og CRP. Den parodontale forbedring, udtrykt ved lavere PPD, korrelerede altså ikke med laboratorieværdierne, som kan skyldes gruppens lille størrelse på 15 personer, hvilket er en svaghed i studiet. Større grupper er nemlig nødvendige for at udføre en valideret deskriptiv analyse af indsamlet data. Ved gruppe 2 (G2: RA+PA+NSPT-), der havde begge sygdomme, men ikke blev behandlet for parodontitis, var der ikke forskel i hverken PPD, PI eller BOP. Systemisk var der dog signifikant reduktion i ESR efter 6 måneder ($p=0,003$) i modsætning til G1 ($p=0,64$), hvor ESR ikke var signifikant reduceret. Det er bemærkelsesværdigt, at ESR viser en signifikant reduktion hos de patienter, der ingen depuration har fået, da der hos disse forventes mere inflammation sammenlignet med den gruppe, der modtog non-kirurgisk parodontalbehandling (Pinho M 2009).

I gruppe 4 (G4: PA+NSPT), der havde parodontitis, men ikke RA og blev behandlet parodontalt, reduceredes PPD, PL og BOP samt følgende systemiske inflammationsparametre; AAG, CRP og ESR. Reduktioner i nævnte parametre indikerer en sufficient non-kirurgisk parodontalbehandling, der både har medført bedre parodontal helse, men også dæmpet systemisk lavgraderet inflammation. Resultaterne i denne gruppe er som forventet efter behandling, da vi ved, at non-kirurgisk parodontalbehandling i de fleste tilfælde har en positiv effekt på de kliniske parodontale parametre (Pinho M 2009). Efter non-kirurgisk parodontalbehandling viste G1: RA+PA+NSPT en positiv effekt i kontrollen af den parodontale sygdom klinisk, samtidig sås en reduktion i de systemiske inflammatoriske værdier, der dog ikke var lige så signifikante som de parodontale kliniske parametre. Man kunne i gruppe 4 se en sammenhæng mellem reduktionen af BOP, PPD, PL og AAG. Forskellen på gruppe 1 og gruppe 4 er, at RA er fraværende i gruppe 4, hvilket kan forklare, hvorfor aftagende

inflammation nemmere kan spores. RA er en multifaktoriel sygdom, hvilket kan vanskeliggøre kontrollen af organismens inflammatoriske processer. På den anden side bør den kontinuerlige brug af NSAID af RA-patienterne lindre symptomer samt systemiske inflammatoriske indikatorer (Pinho M 2009). Pinho M et al. inddrager ikke de klassiske indikatorer for RA, nemlig følgende antistoffer; IgM-RF og ACCP. RA-patienter, der er seropositive for IgM-RF og/eller ACCP associeres nemlig med højere prævalens af parodontitis (Mikuls TR 2014, Beyer K 2018). I et andet studie af Pablo et al. i 2007 tager de nemlig forbehold for, hvorvidt RA-patienterne er seropositive og hvordan det påvirker risikoen for parodontitis. Man fandt, at RA-patienter, der var seropositive for IgM-RF havde højere tandløshed og 2x større risiko for udviklingen af parodontitis, sammenlignet med de seronegative RA-patienter. Der var dog ingen statistisk signifikant forskel og forskerne mener, at den lille population med 103 RA-patienter, resulterede i et bredt konfidensinterval (Pablo P 2007). Et af begrænsningerne i studiet (Pablo P 2007) er, at forsøgspersonerne var 60år+. Først og fremmest er hele voksenbefolkningen ikke repræsenteret og derudover associeres den ældre del af befolkningen med flere sygdomme og medicinforbrug, som også kan påvirke resultaterne. Ikke desto mindre fandt Pablo et al. en højere prævalens af parodontitis og tandløshed hos RA-patienter sammenlignet med patienter uden RA ($p=0,0001$) (Pablo 2007).

Et nyere studie fra 2020 (Bialowas 2020) undersøgte parodontalbehandlings betydning for aktivitetsgraden af RA. I studiet deltog 44 RA-patienter og 39 raske patienter uden parodontitis eller RA, der fungerede som kontrolgruppe. 33 ud af de 44 RA-patienter havde parodontitis, 9 havde gingivitis og kun 2 havde et sundt parodontium. Parodontitis-patienterne modtog non-kirurgisk parodontitisbehandling. Der blev påvist en sammenhæng mellem procentdelen af pøcher på ≥ 4 mm og sygdomsvarigheden (Antal år) i RA-gruppen. Man observerede nemlig mildere grader af parodontale læsioner hos patienter, der havde haft RA over en længere periode. Dette kan muligvis tilskrives disse patienters brug af antireumatisk medicinering, inklusiv NSAID'er og andre biologiske agenter, herunder kortikosteroider (Bialowas K 2020). I det forrige nævnte studie (Pinho M 2009) så man, at gruppe 1 med både parodontitis og RA, der modtog non-kirurgisk parodontalbehandling, havde nogenlunde samme ESR-værdier som ved deres baseline. ESR er som tidligere beskrevet en akutfase reaktant og er et udtryk for øget inflammation, hvorfor parameteren er en indikator for inflammationsgraden. Ikke desto mindre så man signifikant lavere ESR-værdier i gruppe 2, der også havde parodontitis og RA, men som modsat gruppe 1, ikke blev behandlet for parodontitis. ESR-værdierne udtrykker altså, at gruppe 2's inflammationsniveau er reduceret siden baseline sammenlignet med gruppe 1, på trods af, at gruppe 2 ikke har fået parodontalbehandling.

3.2. Antireumatisk medicins betydning for parodontitis

Gruppe 2's signifikant lavere inflammationsgrad udtrykt ved reducerede ESR-værdier, på trods af ingen PA-behandling, kan forklares ved evt. brug af antireumatiske præparater (Gabay C 1999, Pinho M 2009). Begge studiers forfattere (Bialowas K 2020, Pinho 2009) går ikke i dybden med RA-patienternes kroniske brug af medicinering i forbindelse med RA. Det oplyses, at andelen af patienter med RA, som behandles med DMARDs var 82% (n=36), biologiske agenter (Fx anti-TNF-alfa) 27% (n=12) og glukokortikoider 59% (n=26). Det fremgår dog ikke, hvorvidt det eksempelvis er de samme patienter der både behandles med DMARDs og biologiske agenter (Bialowas K 2020). Pinho et al. (Pinho 2009) nævner patienternes brug af *steroid antiinflammatoriske lægemidler* (SAID) og NSAID, men ikke hvorvidt alle behandles med SAID og/eller NSAID. Derudover oplyses læseren ikke om SAID og NSAID anvendes som supplement til antireumatiske præparater, såsom DMARDs. SAID og NSAID anvendes nemlig typisk som supplerende symptombehandling til DMARDs (Smolen JS 2013, Singh JA 2016). Ikke desto mindre giver de manglende informationer om behandlingskombinationerne ophav til bias. Grupperne skulle med fordel ligne hinanden, så man kan tillade sig at sammenligne dem. Derudover er information omkring medicinkombinationer ønskværdigt, således man eventuel kunne klarlægge en sammenhæng mellem præparaternes påvirkning af de parodontale og reumatiske parametre. Sådant et matchet case-kontrolstudie er en vej at gå og har sine fordele – grupperne man sammenligner, ligner nemlig hinanden og man kan derfor sammenligne effekten af parodontalbehandlingen mellem RA-patienter med udgangspunkt i samme grundlag. Det kan dog være svært at finde patienter, der tager de samme kombinationer af antireumatisk medicin, da der er forskellige behandlingstilgange afhængig af sygdomsdebut, sygdomsgrad samt andre individuelle faktorer. I så fald ville det også være relevant at kende doseringen og frekvens af medicinen.

Ved brug af kortikosteroider over en længere periode vil kroppens proteinsyntese hæmmes, hvilket er en essentiel mekanisme og som følge af dette vil sårhelingen, fx efter parodontalbehandling, forsinkes. Yderligere nedsætter kortikosteroider absorptionen af calcium, hvilket kan føre til demineralisering af knoglen. Ved hæmning af østrogen, testosteron, binyreandrogen og væksthormoner, mistes samtidig knogle. Endvidere hæmmes knogledannelsen direkte ved inhibering af osteoblasterne, som står for formation af knogle (Luís M 2019). I et andet studie evaluerede Beeraka SS et al. effekten af kortikosteroider hos 100 patienter under kortikosteoridbehandling med en varighed på minimum 3 måneder. Patienterne blev udtaget fra afdelingen, der benævnes *Oral Medicin and Radiology* på en tandlægeskole og -hospital i Indien. Patienterne var enten indlagte eller

ambulante fra lunge-, dermatologi, pædiatri, nefrologi eller neurologi-afdelingen, men patienterne havde ikke RA. Disse patienter havde heller ingen tidligere kendt oral eller immundefekt sygdom. Immundefekte sygdomme påvirker nemlig hele menneskekroppen og forsinker dens helingspotentiale, hvilket kan interferere med studiets resultater. De 100 patienter blev sammenlignet med 100 sunde kontroller via en fuldstændig klinisk oral undersøgelse, herunder den parodontale status – derudover radiologisk vurdering af knogleniveauet samt niveau af serum-calcium. Beeraki et al. fandt ud af, at patienter på kortikosteroid-behandling udviste signifikant højere klinisk fæstetab samt dybere pocher sammenlignet med kontrolgruppen. Endvidere så forskerne signifikant lavere calciumniveauer hos patienter på steroider, hvilket som førnævnt kan føre til demineralisering af knoglen (Beeraka SS 2013).

3.3. Anti-TNF-alfa terapi

I studiet af Bialowas et al. i 2020, fuldførte kun 22 ud af de 44 patienter parodontalbehandlingen og blev inkluderet for yderligere evaluering. Med hensyn til parodontale parametre observerede forskerne signifikant reducere i API ($p=0,005$), men ingen signifikant forskel i hverken BOP eller PPD. Sygdomsaktiviteten for RA var dog efter behandling signifikant reduceret, udtrykt ved DAS38, SDAI og CDAI. Derudover var de kliniske parametre og patientens funktionelle kapacitet, målt via HAQ, signifikant forbedret. Der var dog ingen signifikant reducere i de inflammatoriske markører, TNF-alfa og MMP ved 4-6 ugers follow-up (Bialowas K 2020). Det er værd at bemærke, at RA udtrykt ved før beskrevet remissionsredskaber, signifikant blev forbedret, men at hverken BOP eller PPD ændrede sig signifikant. Siden, der heller ikke sås reducere af TNF-alfa, kan der ikke forventes markant forbedrede parodontale forhold, da vi ved, at dette cytokin er med til at mediere et overvejende vævsdestruerende potentiale.

Hæmningen af TNF-alfa aktiviteten har en gavnlig effekt på både reumatiske og parodontale sygdomsparametre (Delima AJ 2001, Williams Ro 2000, Assuma R 1998, Mayer Y 2009), hvilket blandt andet ses i studiet af Mayer et al, hvor anti-TNF-alfa terapi resulterede i en signifikant reduktion i parodontal destruktion i henhold til BOP og PD ved RA-patienter sammenlignet med RA-patienter uden anti-TNF-alfa behandling. Gruppen, der modtog anti-TNF-alfa, havde signifikant mindre BOP ($p=0,01$) og CAL ($p=0,03$), samt næsten signifikant forskel i PPD ($p=0,055$). Yderligere målte signifikant lavere koncentrationer af cytokinet hos gruppen, der blev behandlet med anti-TNF-alfa. Blandt andre proinflammatoriske cytokiner, spiller TNF-alfa en essentiel rolle i den autoimmune inflammationsproces ved RA og parodontitis, hvor cytokinet forårsager en ubalance i MMP'erne,

hvorfor de får overvejende destruktiv karakter (Mayer Y 2009). Der skal dog bides mærke i den lille studiepopulation på blot 30 personer af grupper på 10. Dette betyder, at de 10 personer fordelt i 3, kun repræsenterer deres egen lille gruppe, men ikke nødvendigvis alle RA-patienter. Desuden er der kort opfølgning på studiet, hvilket påvirker generaliserbarheden af resultaterne i en negativ retning.

3.4. Remission efter parodontalbehandling

Studier viser en gavnlig effekt på kontrollen af RA ved non-kirurgisk parodontalbehandling. I et randomiseret studie med 40 patienter, fandt Ortiz et al. en statistisk signifikant forskel i DAS28, ESR og TNF-alfa, uafhængig af behandling med anti-TNF-alfa eller ej. Modsat så man ingen statistisk reducere i samme reumatiske sygdomsindices hos patienterne, der ikke modtog parodontalbehandling (Ortiz P 2009). Et andet studie havde ligeledes til formål at vurdere virkningen af parodontalbehandlingen på parodontale og reumatiske parametre. Dette prospektive kohortestudie medtog 60 patienter og observerede en gavnlig effekt på kontrollen af den reumatiske sygdomsaktivitet målt ved DAS28 og TNF-alfa (Eriyas K 2013). Smolen JS et al. mener, at det kan være u hensigtsmæssigt at anvende DAS28 som et remissionsredskab, da dette system ikke har lige så skærpede remissionskriterier som SDAI og CDAI. I et studie så man eksempelvis, at 44% af patienterne viste sig at være i remission i henhold til DAS28, men ikke ved brug af SDAI og CDAI (Rintelen B 2009). ESR og CRP, der associeres til akutfase responset, vægtes højt i DAS28 (Bakker 2007, Smolen 2010), hvilket vil sige, at antireumatisk medicinering, som interferer med akutfase responset, vil medføre en overdreven reduktion af DAS28 og dermed give et falsk positivt resultat (Emery 2008, Smolen 2008, Gabay 2013, Smolen 2011). Det ses konsekvent, at der ikke er progression af ledskader ved brug af SDAI og CDAI uanset den antireumatiske terapi (Smolen JS 2009, Aletaha D 2005, Aletaha D 2011, Kavanaugh 2013). Hvad angår brugen af DAS28 ses signifikant forværring af knogledefekter (Aletaha D 2011, Kavanaugh). Et andet studie af Rintelen B et al. viste dog, at værdierne fra DAS28, SDAI og CDAID, var signifikant korreleret med hinanden på gruppeniveau ($p=0,001$). Statistikken illustrerede en betydelig grad af overensstemmelse med hensyn til mild, moderat og høj sygdomsaktivitet – dog adskilte de sig i definitionen af remissionskriterierne (Rintelen B 2009), der synes at være mere skærpede ved SDAI og CDAI, som Smolen JS også understreger (Smolen JS 2014). Dhaon P et al. mener også, at den tidligere golden standard for remission, DAS28, overhales af SDAI og CDAI. For selvom der er korrelation mellem DAS28, SDAI og CDAI i den initiale vurdering, var korrelationen ikke til stede ved slutevalueringen. Derfor har SDAI og CDAI, ifølge Dhaon et al, bedre kriterier for remission (Dhaon P 2017).

4. Har parodontalbehandlingen en gavnlig effekt på sygdomsforløbet af reumatoid arthritis ?

4.1. Studiernes design

RA-patienter har højere prævalens af parodontitis sammenlignet med personer uden RA, viser nogle studie (Lagervall M 2003, Havemose-Poulsen A 2006). I et studie af Pablo et al. fra 2007 sås ligeledes højere prævalens af parodontitis og tandløshed hos RA-patienter sammenlignet med patienter uden RA ($p=0,0001$). Dette studie repræsenterer dog kun patienter på 60år+ og altså ikke hele voksenbefolkningen (Pablo P 2007). Et studie, der inkluderer voksenbefolkningen, er undersøgelsen af Käber MD et al. i 2005, hvor 116 patienter i alderen 30-80år deltog. Studiet fandt højere BOP, PPD og CAL hos RA-patienter sammenlignet med patienter uden RA (Käber MD 2005). Ved et nyere studie af Bialowas et al. fra 2020, fandt forskerne imidlertid ikke, at prævalensen af parodontitis var højere hos RA-patienter sammenlignet med patienter uden RA. Det skal bemærkes, at studiet er et case-kontrolstudie med kun 6 ugers followup. Desuden skal studiets lille populationsgruppe overvejes, idet kun 22 ud af 44 patienter blev evalueret efter non-kirurgisk parodontalbehandling, hvor 6 ugers followup i øvrigt ikke er tilstrækkeligt, da vi ønsker at se effekten over længere tid. Endvidere var en større andel af patienterne rygere, hvilket kan give anledning til bias, da rygning er en kendt risikofaktor for både parodontitis og RA (Bialowas 2019, Catrina AL 2016). Den højeste risiko for parodontitis-udvikling hos RA-patienter ses hos RA-patienter, der ryger og er seropositive for IgM-RF eller ACCP, og især hvis patienterne er seropositive for begge antistoffer (Eriksson K 2018, Hedström AK 2018).

Tiltagende beviser tyder på, at periopatogenet, *P. gingivalis*, kan spille en rolle i udbredelsen af RA, i en negativ retning. Med hensyn til ACCP-positive RA-patienter er PAD-enzymet vigtige katalysatorer for RA's progression. Studier har vist, at *P. gingivalis*, som findes i det parodontale væv, udskiller PAD-enzymet (PPAD), der samtidig har egenskaber magen til værtens humane PAD-enzymet (Scott DI 2010, Schellekens GA 2000, Rosenstein ED 2004). Derfor er *P. gingivalis* blevet foreslået som en årsagssammenhæng mellem RA og parodontitis, og altså potentielt ansvarlig for at udløse eller drive autoimmunitet i forbindelse med ACCP-positive RA-patienter (Bingham CO 2013). ACPA-molekyler er samtidig blevet fundet i det parodontale væv (Harvey GP 2013), hvilket styrker hypotesen om, at *P. gingivalis* i ACCP-positive RA-patienter har betydning for sygdomsudviklingen af RA (Ted R 2014). Ted R et al. viste i deres studie med 287 RA-patienter en højere forekomst af parodontitis hos RA-patienter sammenlignet med patienter med osteoarthritis, som de brugte som

kontrolgruppe. Parodontitis-patienterne havde endvidere højere grad af led-destruktion, set radiologisk. Dette viser andre studier også (Ted R 2014, de Smit M 2012). Rygningen kan også fremme produktionen af enzymet, PAD, hvilket fremmer citrullinering. Citrullinerede proteiner angribes af immunsystemet og øger risikoen for udviklingen af RA (Catrina AL 2016). I undersøgelsen af Pinho et al. i 2009, havde forskerne rygning som eksklusionskriterie, hvilket er fordelagtigt, da vi ikke ønsker risikofaktorer, der kan interferere med de i forvejen komplekse sygdomme (Pinho 2009). Dette studie inddrogede lidt flere patienter (n=75), men var et tværsnitsstudie, som belyser en sammenhæng mellem nogle faktorer i et øjebliksbillede. Dette vil sige, at man ikke kan drage entydige og repræsentative konklusioner, da vi ikke ser effekten af parodontalbehandlingen hos RA-patienter over længere tid – dog kan disse slags studier give en idé om en årsagssammenhæng til at igangsætte større og stærkere studier. Randomiserede og kontrollerede studier, som Ortiz et al, er at foretrække, da gruppefordelingen og faktorerne foretages tilfældigt, hvilket vil sige, at der tilstræbes efter en ensformig fordeling og dermed repræsentative resultater.

Sygdomsindikatorerne for RA varierer fra studie til studie. Foruden CRP og ESR i forbindelse med akutfase responset, er anvendelsen af antistofferne, IgM-RF og ACCP, blevet anbefalet til brug diagnostisk (Hill JA 2003). Pinho et al. berører ingen af de to nævnte antistoffer, men benytter AAG (Og ESR+CRP) som en sygdomsmarkør for RA. AAG har meget lav specificitet sammenlignet med IgM-RF og ACCP (Puszczewicz M 2011), hvorfor studiet ville være styrket ved brug af enten det ene eller begge nævnte antistoffer. Desuden har ACCP højere specificitet end IgM-RF og er derfor en mere valid sygdomsindikator end IgM-RF. Studier, der har taget forbehold for antistofferne, er af Bialowas et al, hvor 88% og 95% af RA-patienter var seropositive for hhv. IgM-RF og ACCP (Bialowas 2020). Det er essentielt at de studier, der inddrages i reviews mm. benytter de samme sygdomskriterier for RA, da undersøgelserne skal kunne sammenlignes ud fra samme grundlag.

4.2. Det ideelle studiedesign

Hvis man skulle opstille det ideelle studiedesign, kan man lade sig inspirere af nævnte studier og kombinerer deres styrker samt udelukke deres svagheder. Formålet med studiet er at undersøge, hvorvidt parodontalbehandling har en gavnlig effekt på RA's sygdomsforløb. Det er vanskeligt at vurdere, hvornår en population er stor nok, men taget de øvrige studiers populationsstørrelse i betragtning ville 300-400 patienter være en tilstrækkelig stor gruppe. Stikprøvestørrelsen er udregnet via en *sample size beregning* (Se Bilag A), hvor befolkningsstørrelsen valgtes til 100.000, konfidensintervallet til 95% og fejlmargen til 5%. RA og parodontitis er en del af inklusionskriterierne, hvor antibiotikakur, ureguleret diabetes, rygning og depuration inden for det sidste halve år, er en del af eksklusionskriterierne. Målet er altså at eliminere de faktorer, der kan påvirke sygdommene og dermed udfaldet af studiet. Studiet skal desuden være longitudinelt og vare i minimum 1 år for at overvåge langtidsresultaterne, så man i højere grad kan tillade sig at drage konklusioner. Hvis man forlænger studiet over flere år, er der risiko for, at der kan opstå udfordringer med patient-compliance, da det ikke er alle, der vil deltage i et længerevarende studie. Det kunne nemlig tænkes, at nogle faldt fra hen ad vejen. Patienterne skal yderligere have foretaget parodontale og reumatiske undersøgelser i henhold til før beskrevet parametre. Forsøgspersonerne skal randomiseret fordeles i to grupper, hvor interventionsgruppen modtager non-kirurgisk parodontalbehandling. Begge grupper skal jævnlige evalueres. Af parodontale parametre inddrages; PI, BOP, PPD og CAL. Det er dog vanskeligt at stille et krav til PI. Vi ved, at dental plak er den primære ætiologiske faktor for parodontitis, hvor man kan forestille sig, at mange parodontitispatienter har et relativt høj PI, hvorfor et minimums krav til PI vil udelukke mange parodontitispatienter. Desuden ville det ligeledes kunne udelukke nogle RA-patienter, da de potentielt kan have høje niveauer af PI som følge af fysisk begrænsning, der vanskeliggør tandbørstning. Det ideelle ville være, hvis RA-patienterne ikke havde et plak-indeks på over 20%, da mængden af plak kan sløre det egentlige inflammationsrespons og dermed påvirke studiets resultater. Af reumatiske parametre bør man endvidere overveje enten DAS28 eller SDAI/CDAI.

4.3. Reumatoid arthritis og livskvalitet

I studiet af Biolowas et al. var værdien af approksimal plak-indeks (API) signifikant højere hos RA-patienterne (API = 80%) sammenlignet med kontrolgruppen (63%), hvilket er et udtryk for insufficient mundhygiejne (Bialowas). Gruppernes høje PI kan påvirke studiets resultater, da den store plak-mængde kan sløre det egentlige inflammationsrespons, hvorfor man i et fremtidig studie bør overveje PI >20% som et eksklusionskriterie. Der er en stor odontologisk opgave i at få patienterne til først og fremmest at børste tænder, så de kan opnå bedre parodontalt og potentielt RA helse. I studiet med Pinho et al. var der en statistik forskel i redueringen af PI i den gruppe, der ikke havde RA (p=0,0001), men ingen signifikant forskel i PI i den gruppe, der var ramt af RA (p=0,14) (Pinho M 2009). Ovenstående kan eventuel tilskrives RA-patienternes fysiske begrænsninger som følge af funktionsnedsættelse, men også manglende viden omkring oral sundhed og forkerte hjemmetandplejemidler. Smerterne i leddene kan ligeledes påvirke RA-patienternes mentale velvære i en negativ retning, hvilket igen kan give anledning til manglende motivation til egenomsorg, herunder tandplejevaner.

Det er vigtigt at reflektere over, hvilket remissionsredskab, der benyttes i forbindelse med patienterne, da ikke-skærpede remissionskriterier kan føre til et falsk positivt resultat. Nogle forskere, såsom Smolen JS et al., mener, at DAS28 er følsom for ændringer, hvilket kan føre til en overdrivelse af remissionen (Smolen JS 2014). Rintelen et al. mener, at der er korrelation mellem DAS28, SDAI og CDAI i forbindelse med sygdomsaktivitetsgraden, men ikke med hensyn til definitionen af remissionskriterierne. Rintelen et al. deler samme holdning som Smolen JS et al. og Dhaon P et al. om, at SDAI og CDAI nu er *the golden standard* i stedet for DAS28 (Smolen JS 2014, Rintelen B 2009, Dhaon P 2018). Hvis man ønsker at forbedre livskvaliteten for RA-patienter, ved eksempelvis non-kirurgisk parodontalbehandling, er det essentielt at kunne måle succesen af behandlingen. Succesen af behandlingen kan nemlig kun defineres, når vi mestrer at måle den.

5. Konklusion

Parodontitis og RA er begge inflammatoriske sygdomme med sammenlignelige patogenese, der fører til vævsdestruktion i henholdsvis tændernes støttevæv og leddene. *P. gingivalis*' evne til at udtrykke PAD-enzymet vækker opmærksomhed hos forskerne, da disse enzymer har samme egenskaber som de humane PAD'er, der citrullinerer proteiner, som forårsager autoimmunitet ved RA (Ted R 2014, de Smit M 2012). Siden 1820'erne har det været diskuteret, hvorvidt bedre parodontal helse havde en gavnlig effekt på RA-patienternes sygdomsoplevelse (Rutger G 2012). Nogle studier har fundet, at prævalensen af parodontitis er højere hos RA-patienter (Lagervall M 2003, Havemose-Poulsen A 2006, Pablo P 2007), hvor andre studier ikke har fundet nogen signifikant forskel i prævalensen (Bialowas K 2020). Studierne i nærværende opgave er desuden generelt små, kortvarige og indeholder tvetydige resultater. Pinho et al. påviste eksempelvis en signifikant forskel i PPD hos RA-patienter sammenlignet med patienter uden RA, men systemisk sås der ingen signifikant forskel i hverken ESR, CRP eller AAG (Pinho M 2009). Bialowas et al. viste remission udtrykt ved DAS28, SDAI og CDAI, men ingen signifikant reducere i BOP, PDD eller TNF-alfa (Bialowas K 2020). Ortiz et al. observerede ligeledes en signifikant forskel i DAS28 og derudover signifikant reducere i ESR samt TNF-alfa (Ortiz P 2009). Generelt har studierne altså ikke ensformige resultater, hvilket muligvis kan tilskrives forskellige diagnostiske kriterier og remissionsredskaber. Nogle studier har vist, at man bør være påpasselig med at bruge DAS28 som remissionsredskab, da denne er følsom for ændring og har ikke lige så skærpede remissionskriterier som SDAI og CDAI (Smolen JS 2014, Rintelen B 2009, Dhaon P 2018). Brugen af DAS28 kan altså muligvis føre til et falsk positivt resultat med hensyn til remission og udtrykke et falsk forbedret sygdomsforløb hos RA-patienterne. For at kunne klarlægge en entydig association mellem parodontitis og RA er der fortsat brug for større og longitudinelt randomiserede eller kontrollerede studier. Derudover skal der iblandt forskere være enighed om sygdomsindikatorer for RA, herunder anbefales især ACCP og IgM-RF med høj specificitet, samt ESR og CRP, der relateres til akutfase responset. Af remissionskriterier bør man overveje at overgå fra *the golden standard*, DAS28, og hen til SDAI/CDAI, da der ved sidstnævnte ikke ses progression af ledsykader over tid, som man ser ved DAS28 (Dhaon P 2017, Smolen JS 2014). Fastlæggelse af associationen mellem parodontitis og RA er ikke nem, da RA er en multifaktoriel sygdom. Detekteringen af sygdommen besværliggøres af både miljømæssige og genetiske faktorer. Men så længe der ikke er enighed om de diagnostiske kriterier og remissionsredskaber for RA, er det fortsat udfordrende at illustrere parodontitis-behandlingens potentielle gavnlige effekt på RA-patienters sygdomsoplevelse.

6. Bilag A: udregning af sample size

$$\text{Sample size} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

N = befolkningsstørrelse

e = fejlmargen (procentdel i decimal)

z = z score, udtrykker det ønskede konfidensniveau

Valgte værdier:

N = 100.000

e = 0,05

z = 1,96 (Svarer til konfidensniveau på 95%)

7. Referencer

- Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1190-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201491. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22454398.
- Aletaha D, Nell VPK, Stamm T et al.: Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: Validation of a clinical activity score. *Arthritis Res* 2005; 7: R796-R806.
- Aletaha D, Smolen JS: Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3702-11.
- Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol*. 1998 Jan 1;160(1):403-9. PMID: 9551997.
- B Rintelen, J Sautner, PM Haindl, I Andel, A Maktari & BF Leeb (2009) Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 38:5, 336-341, DOI: 10.1080/03009740902932835
- Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW: Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl. 3): iii56-iii60.
- Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheuma-toid arthritis: a review. *J Periodontol* 2005;76:2066–74.
- Bartold PM, Narayanan AS. Molecular and cell biology of healthyand diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000* 2006;40:29–49
- Beeraka, Swapna Sridevi et al. “Clinical and radiological assessment of effects of long-term corticosteroid therapy on oral health.” *Dental research journal* vol. 10,5 (2013): 666-73.
- Beyer K, Lie SA, Kjellevoid M et al. Marine omega-3, vitamin D levels, disease outcome and periodontal status in rheumatoid arthritis outpatients. *Nutrition* 2018;55- 56:116-24

- Białowąs, K., Radwan-Oczko, M., Duś-Ilnicka, I. et al. Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Rheumatol Int* 40, 455–463 (2020).
- Bingham CO 3rd, Moni M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:345-53.
- Catrina AI, Joshua V, Klareskog L et al. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis.
- Del Grossi Moura M, Cruz Lopes L, Silva MT, Barberato-Filho S, Motta RHL, Bergamaschi CC. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12658. doi:10.1097/MD.00000000000012658
- Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S, Graves DT. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2001 Mar;28(3):233-40. doi: 10.1034/j.1600-051x.2001.028003233.x. PMID: 11284536.
- Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2018 Nov;21(11):1933-1939. doi: 10.1111/1756-185X.13110. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28608433. disease outcome and periodontal status in rheumatoid arthritis outpatients. *Nutrition* 2018;55- 56:116-24.
- Emery P, Keystone E, Tony HP et al.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-23.
- Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ (Clin Res ed)* 2006;332:152–5.
- Erciyas K, Sezer U, Ustün K, Pehlivan Y, Kisacik B, Senyurt SZ, Tarakçioğlu M, Onat AM. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis*. 2013 May;19(4):394-400. doi: 10.1111/odi.12017. Epub 2012 Sep 24. PMID: 22998534.

- Eriksson K, Nise L, Alfredsson L et al. Seropositivity combined with smoking is associated with increased prevalence of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1236-8.
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137–45.
- Gabay C, Emery P, van VR et al.: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, doubleblind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381: 1541-50.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54. doi: 10.1056/NEJM199902113400607. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Apr 29;340(17):1376. PMID: 9971870.
- Harvey GP, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni AA et al. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontal Res* 2013;48:252-61.
- Havemose-Poulsen A, Sørensen LK et al. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2005;76:2276-85.
- Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2006;77:280-288.
- Hedström AK, St awiarz L, Klareskog L et al. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish populationbased case-control study. *Eur J Epidemiol* 2018;33:415-23.
- Hill JA, Southwood S, Sette A et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003;171:538-41. *Immunol Rev* 2016;269:162-74

- Karouzakis E, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunol Lett.* 2006 Jul 15;106(1):8-13. doi: 10.1016/j.imlet.2006.04.011. Epub 2006 May 24. PMID: 16824621.
- Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD008495.
- Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res* 2013;92:399-408.
- Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P et al.: Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 64-71.
- Lagervall M, Jansson L, Bergström J. Systemic disorders in patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003;30:293-299.
- Luís M, Freitas J, Costa F, Buttgereit F, Boers M, Jap DS, Santiago T. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Jul;18(7):581-590. doi: 10.1080/14740338.2019.1615052. Epub 2019 May 14. PMID: 31056959.
- Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2009 Sep;80(9):1414-20. doi: 10.1902/jop.2009.090015. PMID: 19722791.
- Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2001 Jun;72(6):779-87. doi: 10.1902/jop.2001.72.6.779. PMID: 11453241.
- Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, McGowan D, Kerr GS, Redman RS, Reimold A, Griffiths G, Beatty M, Gonzalez SM, Bergman DA, Hamilton BC 3rd, Erickson AR, Sokolove J, Robinson WH, Walker C, Chandad F, O'Dell JR. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheumatol. 2014 May;66(5):1090-100. doi: 10.1002/art.38348. PMID: 24782175; PMCID: PMC4115329.

Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009 Apr;80(4):535-40. doi: 10.1902/jop.2009.080447. PMID: 19335072; PMCID: PMC2884010.

Paola de Pablo, Thomas Dietrich and Timothy E McAlindon. *The Journal of Rheumatology* January 2008, 35 (1) 70-76;

Pinho, M et al. Relationship Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment. *Braz Dent J* (2009). 20(5):335-364.

Prevo ML et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44–8.

Puszczewicz M, Iwaszkiewicz C. Role of anti-citrullinated protein antibodies in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arch Med Sci.* 2011 Apr;7(2):189-94. doi: 10.5114/aoms.2011.22067. Epub 2011 May 17. PMID: 22291756; PMCID: PMC3258718.

Rutger Persson G. Rheumatoid arthritis and periodontitis - inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *J Oral Microbiol.* 2012;4:10.3402/jom.v4i0.11829. doi:10.3402/jom.v4i0.11829

Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998 Jan 1;101(1):273-81. doi: 10.1172/JCI1316. PMID: 9421490; PMCID: PMC508564.

Schellekens GA, Visser H, de Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010 Sep 25;376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4. PMID: 20870100.

- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1–26.
- Smith KD et al. The heterogeneity of the glycosylation of alpha-1-acid glycoprotein between the sera and synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Biomedical Chromatography*. 2002;vol16:261-266
- Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85):S-75-9. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25365093.
- Smolen JS, Aletaha D: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: The role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 43-52.
- Smolen JS, Aletaha D: The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (Suppl. 59): S18-S27.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-roth A et al.: Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a doubleblind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-97.
- Smolen JS, Han C, Van der Heijde DM et al.: Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 823-7.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
- Swedish Council on Health Technology Assessment. Chronic Periodontitis – Prevention, Diagnosis and Treatment: A Systematic Review [Internet]. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2004 Oct. SBU Yellow Report No. 169. PMID: 28876734.
- Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018;89 (Suppl 1): s159-72.

Ulrich R. Käber MD et al. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. Wiley Online Library. December 2005;V40;p.22482251

Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1086-1093. doi:10.1136/ard.2008.094474

Whittle BJ. COX-1 and COX-2 products in the gut: therapeutic impact of COX-2 inhibitors. *Gut* 2000;47:320–5.

Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Cartilage destruction and bone erosion in arthritis: the role of tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis.* 2000;59 Suppl 1(Suppl 1):i75-i80. doi:10.1136/ard.59.suppl_1.i75