

Krysskobling mellom revmatoid artritt og periodontitt

Julie Mæhlen Larsen

Odontologi UiO, kull-16



Veileder:

Anders Verket, UiO

Denne masteroppgaven (OD5930) leveres inn for Julie Mæhlen Larsen ved det odontologiske fakultet ved universitetet i Oslo 2021.

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	5
Revmatoid artritt	5
<i>Generelt om RA</i>	5
<i>Prevalens av RA</i>	6
<i>Etiologi og patogenese ved RA</i>	6
<i>Oral mikrobiota og RA</i>	7
<i>Serologiske prøver</i>	8
<i>Legemidler</i>	8
Periodontitt	10
<i>Generelt om periodontitt</i>	10
<i>Prevalens og utbredelse av periodontitt</i>	10
<i>Etiologi og patogenese av periodontitt</i>	11
<i>Oral mikrobiota og dentalt plakk</i>	12
<i>Orale bakteriearter</i>	13
<i>Systemisk sykdommer og periodontitt</i>	13
Assosiasjon mellom RA og periodontitt	14
Forekomst av RA hos individer med periodontitt	14
Biologisk interaksjon mellom RA og periodontitt	15
<i>Likhetstrekk</i>	15
<i>Pro-inflammatoriske cytokiner</i>	15
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	16
<i>Oral bakteriemi og systemisk inflammasjon</i>	16
Røyking en felles risikofaktor	16
Diskusjon	17
Utfordringer knyttet til å studere assosiasjonen	17
Kliniske studier	17
<i>Få kliniske studier</i>	17
<i>RA og oral hygiene</i>	18
<i>RA og periodontal behandling</i>	19
Verdien av å studere assosiasjonen	20

***Konklusjon* 20**
***Litteraturliste*..... 21**

Abstrakt

Bakgrunn Revmatoid artritt (RA) er en autoimmunsykdom, mens periodontitt skyldes immunsystemets reaksjon på mikroorganismer i dental biofilm. Etiologien bak begge sykdommer er multifaktoriell og dermed svært sammensatt. Mye er ikke kartlagt om etiologi og patogenese, men flere studier viser at det kan være en assosiasjon mellom disse sykdommene. Noen av nøkkelfaktorene i denne assosiasjonen kan være kronisk inflammasjon, røyking, mikroorganismer og komorbiditet. De fleste studier viser at individer med RA har økt risiko for periodontitt og én studie har rapportert om åtte ganger økt risiko for periodontitt hos individer med RA sammenlignet med en kontrollgruppe uten RA.

Selv om det er snakk om to forskjellige sykdommer har de likevel mange fellestrekk som produksjon av pro-inflammatoriske cytokiner og inflammasjonsprosesser som medfører bendestruksjon. Sykdommene kan gi forhøyede plasma-verdier av pro-inflammatoriske cytokiner som dermed gir en lavgradig systemisk inflammasjon. Denne lavgradige systemiske inflammasjonen kan muligens påvirke andre sykdomsprosesser.

En annen foreslått link mellom sykdommene er via *Porphyromonas gingivalis* som er en bakterie assosiert med periodontitt. Denne bakterien kan citrullinere vertens proteiner og dermed trigge en autoimmun-respons via dannelsen av anti-citrullinerte protein antistoffer, som er sentrale i patogenese ved RA.

Konklusjon Ingen studier beskriver en kausal sammenheng mellom RA og periodontitt. Flertallet av studiene konkluderer imidlertid med at det er en plausibel assosiasjon mellom sykdommene og flere hypoteser er lagt frem. Fortsatt er styrken på assosiasjonen uklar og om den kan være toveis eller ikke. Det er behov for flere gode randomiserte og prospektive studier.

Det er viktig med fokus på god oral hygiene og tverrfaglig samarbeid hos RA-pasienter. Sykdomsbildet er svært dynamisk, hvor individer kan være i en stabil fase og ha episoder med akutt oppblussing av symptomer og forverring av sykdom. RA-pasienter kan ha vanskeligheter med å utføre adekvat plakk-kontroll som følge av skader i fingerleddene som gir smerter, ubehag, påvirker gripestyrke og finmotorikk.

Introduksjon

Flere studier har beskrevet assosiasjoner mellom periodontal sykdom og kroniske systemiske sykdommer (Curtis et al. 2002). God oral helse er viktig for den generelle helsen, og studier har vist at det kan være en svak assosiasjon mellom periodontitt og prematur død (korrelert for blant annet røyking) (Linden et al. 2012, DeStefano et al. 1993). På bakgrunn av dette kan man stille spørsmålet: Utgjør periodontitt en risikofaktor for å utvikle andre sykdommer og kan den forverre andre eksisterende sykdommer?

I denne oversiktsartikkelen skal det ses nærmere på om det foreligger en assosiasjon mellom periodontitt og revmatoid artritt som begge er inflammatoriske sykdommer. Studier har vist en høyere forekomst av periodontitt hos individer med RA (Mikuls et al. 2014, Pischon et al. 2008), men hva er den biologiske interaksjonen og kan periodontal sykdom forverre RA eller er assosiasjonen bidireksjonal?

Revmatoid artritt

Generelt om RA

RA er en autoimmunsykdom og progredierende inflammatorisk tilstand som affiserer små og store ledd, ofte symmetrisk (Smolen et al. 2018). Sykdomsprosser starter med inflammasjon av synovialhinnen. Dette er forskjellig fra osteoartritt som også er en degenerativ leddsykdom, men skyldes slitasje og er assosiert med aldring og er ikke autoimmunt betinget (World Health Organization, Bullock et al. 2018).

RA opptrer i varierende grader, men over tid vil inflammasjonen føre til degenerasjon av synovialhinne, brusk- og benvev (Smolen et al. 2018). Skadene som oppstår i leddene er irreversible. Destruksjon- og inflammasjonsprosessen fører til utvikling av fysiske funksjonsproblemer. Dette er med på å redusere livskvaliteten til RA pasienter (Ødegård et al. 2006). Sykdommen medfører symptomer som smerte, hevelse, stive og varme ledd, og redusert bevegelighet, deformerte og skjevstilte ledd (Nikolaisen et al. 2012). I tillegg kan mer diffuse plager som slapphet, tretthet, vekttap og lavgradig feber oppstå (Bullock J et al. 2018). Det er viktig med tidlig diagnostikk og målrettet behandling for å forebygge sykdomsutvikling (Nikolaisen et al. 2012).

Prevalens av RA

Prevalensen av RA i Norge er ca. 0,5 % (Riise et al. 2000, Uhlig et al. 1998). På verdensbasis er prevalensen 0,3-1%, og er 3-4 ganger mer vanlig hos kvinner og i utviklingsland (World Health Organization, WHO). RA kan debutere i alle aldre, men har en tendens til å debutere i 20 til 40 årene (WHO).

Etiologi og patogenese ved RA

Etiologi og patogenese ved RA er kompleks og ikke fullstendig kartlagt. Man vet at RA er en multifaktoriell sykdom, hvor genetikk, epigenetikk og mikrobiota er faktorer som påvirker sykdomsutvikling (Smolen et al. 2018). Røyking er også en kjent risikofaktor for utvikling av RA (Samborska-Mazur et al. 2020). Det er altså ikke én utløsende faktor, men et samspill av ulike faktorer som kan utløse en autoimmun respons som resulterer i en kronisk inflammatorisk tilstand i ledd (Klareskog et al. 2006).

Ved RA foreligger en uønsket immunrespons som involverer det spesifikke immunsystemet (B og T-lymfocytter) hvor det dannes auto-antistoffer. Dette innebærer tap av toleranse mot egne proteiner via dannelsen av immunkomplekser. ACPA er anti-citrullinerte protein-antistoffer mot modifiserte proteiner som inneholder citrullin. Citrullinerte proteiner dannes enzymatisk via enzymet peptidyl arginin deiminase (PAD) som omdanner aminosyren arginin til citrullin (Samborska-Mazur et al. 2020). Flere citrullinerte proteiner er tilstede i synovialhinnen ved RA (Aggarwal et al. 2009).

Rollen til citrullinerte proteiner i RA og dannelse av auto-antistoffer er uklar. Studier viser at ACPA serum-positive individer er sterkt assosiert med utvikling av RA der man undersøkte friske individer før sykdomsdebut (Aggarwal et al. 2009). Blant individer med RA, er tilstedeværelsen av ACPA assosiert med mer strukturell skade, ben-erosjon (røntgenprogresjon) og dårligere respons på behandling (Aggarwal et al. 2009).

Synovitt er inflammasjon av synovialhinnen, hvor det oppstår cellulære og vaskulære endringer. Inflammasjonen gir en hyperplastisk synovialhinne. Den inflammerte synovialhinnen kan påvirke tilstøtende brusk og initiere destruksjon. Underliggende benmarg kan også påvirkes av det inflammatoriske celleinfiltratet og pro-inflammatoriske cytokiner som produseres (McInnes et al. 2011).

Inflammasjonsprosessen fører til aktivering av ulike matriks metalloproteinaser (MMP) som bryter ned kollagen i ekstracellulær matriks. Remodelleringen av den ekstracellulære matriksen påvirker protein-innholdet og vannretensjon i brusk (Sabeih et al. 2010). Dette fører direkte til en bio-mekanisk dysfunksjon. Under påvirkning av cytokinene IL-1 og IL-17A dør kondrocytter via apoptose som medfører ytterligere destruksjon av bruskooverflaten. Utfallet er re-organisering av ekstracellulær matriks. Aktiverte T- og B-celler og tap av funksjonelt vev som erstattes med arrvev/fibrose, er karakteristisk ved kronisk inflammasjon (McInnes et al. 2011).

Inflammasjonen fører til forstyrrelse av likevekten mellom RANKL:OPG mot RANKL og initierer aktivering og differensiering av osteoklaster. Osteoklaster kan invadere den periostale-overflaten, og resorbere ben og mineralisert brusk. Resultatet er benerosjon som gir permanente strukturelle skader av leddene. Destruksjon av brusk og benvev fører til dannelsen av dype groper som blir fylt med inflammatorisk vev (McInnes et al. 2011).

Oral mikrobiota og RA

Inflammasjon forårsaket av mikrober og mikrobielle produkter er assosiert med utvikling av RA. Selve mekanismene i denne patogenesen er ikke fullstendig kartlagt. Kronisk gingival og periodontal sykdom er assosiert med økt uttrykk av PAD og citrullinering. *Porphyromonas gingivalis* og *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* er assosiert med periodontal sykdom og har blitt foreslått som en av linkene til ACPA positivitet. *Porphyromonas gingivalis* uttrykker PAD og kan initiere citrullinering av vertens proteiner. Tilstedeværelsen av citrullinerte proteiner kan initiere en autoimmun respons. Virulensfaktorer som lipopolysakkarider kan også føre til inflammasjon og produksjon av IL-1, IL-6 og TNF- α . TNF- α har en nøkkelrolle i patogenesen av RA (Samborska-Mazur et al. 2020).

Systemisk sykdommer og RA

Den systemiske effekten av RA gir forhøyede plasmakonsentrasjoner av cytokiner (IL-6 og TNF-alfa) og C-reaktivt protein (CRP) (Smolen et al. 2018). RA gir en lavgradig systemisk inflammasjon i kroppen som kan påvirke andre vev/organsystemer. Sirkulerende inflammatoriske mediatorer og immunkomplekser øker endotel-aktivering. Spesielt har man sett at RA er assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom (Solomon et al. 2003).

Økt plasmakonsentrasjon av cytokiner påvirker også muskel- og fettvev som kan virke modifierende på utviklingen av insulinresistens (McInnes et al. 2011). Dette kan bidra til «inflammatorisk metabolsk» syndrom (McInnes et al. 2011). Assosiasjonen er sterkere for RA og diabetes type 1, antageligvis fordi de deler flere genetiske faktorer (Nicolau et al. 2016). Behandling med metotrexate og TNF- α antagonister mot RA har vist å ha en positiv effekt ved å forebygge insulin-resistens (Nicolau et al. 2017), blant annet ved forbedret inflammatorisk kontroll og positiv effekt på glukose-metabolisme (Nicolau et al. 2016).

Serologiske prøver

Serologiske biomarkører for RA er en gruppe antistoffer som betegnes revmatoide faktorer (RF) og anti-citrullinert peptid antistoff (ACPA, CCP). Individuer med RA kan være serum-negative eller serum-positive. Det vil si at de som er serum-positive har forhøyede verdier av RF og/eller ACPA. RF og ACPA kan oppstå tidlig i sykdomsforløpet (pre-RA fase) og være tilstede flere år før kliniske symptomer oppstår (Dahlqvist et al. 2003). ACPA har høyest prediktiv verdi for utvikling av RA (Dahlqvist et al. 2003). Andre serologiske prøver som tas er senkning (SR) og C-reaktivt protein (CRP) som kan si noe om inflammasjonstilstanden til et individ, men disse er mindre spesifikke for RA.

Legemidler

Legemidler til behandling av RA deles inn i konvensjonelle/syntetiske (for eksempel metotrexat) og biologiske (DMARDs; disease-modifying anti-rheumatic drugs) (eksempel TNF- α antagonist), som er sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler (Goll 2018). Formålet med disse legemidlene er å dempe immunsystemet på en slik måte at de reduserer sykdomsprogresjon av brusk- og bendestruksjon, og forebygge utvikling av irreversible leddskader. Kombinasjonsbehandling med biologiske legemidler og konvensjonelle DMARDs kan være nødvendig hos pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med de konvensjonelle legemidlene.

Hovedproblemet med immunsuppressive legemidler er blant annet redusert infeksjonsmotstand, benmargsdepresjon og en mulig økt risiko for kreft (Goll 2018). Det er en svak assosiasjon mellom TNF- α antagonister og utvikling av lymfom (Schenfeld 2004). Infeksjoner forekommer hyppigere hos pasienter som går på TNF- α antagonister, som for eksempel øvre luftveis-infeksjoner (Schenfeld 2004).

Retningslinjer fra revmatologiske avdelinger i landet ved elektiv kirurgi, er å seponere de biologiske legemidlene på grunn av økt infeksjonsrisiko (Goll 2018). Biologiske legemidler er plassert under særskilt overvåking av legemiddelmyndighetene, med den hensikt å samle inn mer data om effekt og sikkerhet av legemidlene (Goll 2018).

TNF- α er et viktig terapeutisk mål i behandling av RA med biologiske legemidler. TNF- α stimulerer frigjøring av andre pro-inflammatoriske cytokiner (IL-1, IL-6). Terapeutisk blokkering av TNF- α gir klinisk forbedring hos ca. 70% av pasientene (Scott et al. 2006). Behandlingen reduserer plasma konsentrasjonen av IL-6, IL-1, IL-8, GM-CSF (granulocyt-makrofag koloni stimulerende faktor) og CRP (akutt-fase proteiner) (Charles et al. 1999). I tillegg har studier vist at TNF- α blokkere kan indusere proliferasjon av T-regulatoriske celler (Nadkarni et al. 2007). Regulatoriske T-celler virker modulerende på immunsystemet ved å opprettholde toleransen av vertens egne antigener. Selv om TNF- α antagonister i mange tilfeller har god klinisk effekt, er det fortsatt en betydelig andel som ikke får like god respons.

Legemidler som hemmer TNF- α , IL-6 og RANKL reduserer resorpsjon av brusk og benvev i RA. Blokkering av RANKL har kun effekt på ben, og har ingen terapeutisk effekt på inflammasjonen i leddene eller destruksjon (McInnes et al. 2007).

Metotrexat brukes i terapeutisk legemiddelbehandling av individer med aktiv RA. Metotrexat er en folsyreanalog som virker immunsuppressivt i lave doser. Virkningsmekanismene for den anti-inflammatorisk effekten i RA er ikke fullstendig kartlagt. En hypotese er at metotrexat stimulerer adenosin-frigjøring som fører til undertrykkelse av inflammatoriske celler; nøytrofile granulocytter, makrofager, dendritiske celler og lymfocytter (Cronstein 2010). Bivirkninger relatert til munnhulen etter oppstart med metotrexatbehandlingen inkluderer blant annet gingivitt (Relis 2016).

Andre legemidler som benyttes for å redusere symptomer er analgetika, NSAIDs og glukokortikoider i lave doser. Man må være oppmerksom på potensielle legemiddelinteraksjoner og mulige bivirkninger av legemidlene.

Periodontitt

Generelt om periodontitt

Periodontitt medfører tap av periodontalt støttevev, PDL og alveolært ben, ved at vertens immunsystem reagerer på bakterier i biofilm på tannoverflaten og tannstein. Gingivitt er forløper til periodontitt. Gingivitt er reversibel, mens periodontitt fører til irreversibelt tap av tannens festeapparat (periodontium og alveolært ben) (Tatakis 2005). Uten behandling vil sykdommen medføre ytterligere festetap og tilslutt tanntap. Det er derfor viktig å behandle periodontitt systematisk, for å stanse videre progresjon og oppnå periodontal helse.

Den nye klassifiseringen av periodontitt tar utgangspunkt i stadium og grader av sykdommen. Stadium baserer seg på alvorlighetsgrad og utbredelse i tannsettet (lokalisert/generalisert). Stadium deles inn i fire ulike stadier (I til IV), hvor stadium IV er mest alvorlig. Graden (A-C) sier noe om risiko for videre progresjon, som vurderes på bakgrunn av bentap over en tidsperiode eller prosent bentap delt på alder, mengde plakk og modifiserbare faktorer som ukontrollert diabetes og røyking (doseavhengig) (Tonetti et al. 2018).

Ulike kliniske parametere brukes i klassifisering av periodontitt, som lommer (PPD), furkasjoner, mobilitet og andre parametre. I tillegg er blødning ved sondering (BoP) en viktig prediktiv parameter som sier noe om inflammasjonstilstanden rundt tenner både ved gingivitt og periodontitt. Fravær av BoP over tid er en god indikator på periodontal helse og stabilitet (Lang et al. 1990).

Prevalens og utbredelse av periodontitt

Periodontal sykdom er et helseproblem både på samfunns- og individnivå. Periodontal sykdom påvirker individers livskvalitet negativt. Negative effekter på livskvaliteten inkluderer ubehag, funksjonsbegrensning og funksjonshemming (fysisk og psykososialt) (O'Dowd et al. 2010).

Periodontitt rammer en stor andel av den voksne populasjonen, i ulike alvorlighetsgrader. De fleste affiseres av mild til moderat periodontitt, mens andre har mer alvorlig periodontitt. Epidemiologiske studier viser at prevalensen av alvorlig periodontitt i den voksne befolkningen i Europa er på rundt 10 %, og at den øker med alder (Sheiham et al. 2002). På verdensbasis er forekomsten av alvorlig periodontitt estimert til 11,2 % (Kassebaum et al. 2014). I Norge har kunnskap om prevalensen av periodontal sykdom i den voksne

populasjonen vært lite undersøkt, men en nyere studie estimerte at ca. 9,1% av populasjonen i Nord-Norge er rammet av alvorlig periodontitt (Holde et al. 2017). Videre er prevalensen av periodontitt positivt assosiert med røyking og lav sosioøkonomisk status (Holde et al. 2017).

Etiologi og patogenese av periodontitt

Periodontitt er en kompleks, multifaktoriell sykdom, hvor faktorer som vertens genotype, epigenetikk, oral mikrobiota og miljø kan påvirke sykdomsutvikling (Tatakis et al. 2005). Kjente modifierende faktorer for periodontitt er blant annet ukontrollert diabetes og røyking, hvor røyking er dose-avhengig (Grossi et al 1995).

Den primære etiologiske faktoren i periodontitt er biofilm som akkumuleres og modnes på tannoverflaten/tannstein (Tonetti et al. 2018). Selv om plakk-indusert gingivitt er forløperen til periodontitt er det ikke slik at alle individer med gingivitt utvikler periodontitt (Tatakis et al. 2005). Dette støtter også hypotesen om at noen individer er mer mottakelig for periodontal sykdom enn andre. Periodontal behandling omfatter i første omgang mekanisk depurasjon av sub- og supragingival tannstein/biofilm, samt å veilede og motivere pasienten til å oppnå optimal plakk-kontroll (Dentino et al. 2013).

Ved gingivitt/periodontitt vil dental biofilm føre til et inflammatorisk celleinfiltrat i gingivalt vev og bindevev. Lokalisasjonen av celleinfiltratet er i relasjon til plakket på tannoverflaten/tannstein. Celleinfiltratet består av nøytrofile granulocytter, makrofager, lymfocytter (B- og T-celler) og plasmaceller som produserer inflammatoriske mediatorer (Tatakis et al. 2005). Gingivale lesjoner (gingivitt) er dominert av T-celler, mens periodontale lesjoner (periodontitt) involverer et skift fra T-celler til et stort antall B-celler og plasmaceller (Dentino et al. 2013). T-hjelpeceller er med på å regulere immunsystemet og det finnes flere undergrupper. Forstyrrelse i likevekten mellom Th1- og Th2-hjelpeceller har en viktig rolle i periodontal sykdom. Der et skift mot mer Th2-celler er en indikasjon på sykdomsprogresjon (Dentino et al 2013).

Periodontitt karakteriseres av lymfocytter og et høyt antall av plasma-celler (Tatakis et al. 2005). Inflammasjonen fører til destruksjon av ekstra-cellulær matriks (spesielt kollagen-fibre), bendestruksjon og en apikal migrering av lommen som danner patologiske lommer (Listgarten et al. 1986). Celle-infiltratet er ikke direkte i kontakt med ben, men atskilt av bindevev (Graves 2008).

RANKL/OPG ratio regulerer osteoklastogenesen og benresorpsjon, både under fysiologiske og patologiske forhold. Under fysiologiske forhold er det homeostase mellom bendannelse og resorpsjon. Ved periodontal sykdom forskyves likevekten mot mer RANKL uttrykk og man får destruksjon av ben. RANKL produseres av osteoblaster, fibroblaster og aktiverte lymfocytter. Virkemekanismen til RANKL er at den binder seg til RANK på pre-osteoklaster som fører til differensiering av osteoklaster. Inflammatoriske mediatorer, hormoner og bakterielle produkter kan påvirker RANKL/OPG balansen. Studier har vist at individer med periodontitt har økte RANKL-verdier i gingivalvæske, saliva og serum sammenlignet med friske individer eller individer med gingivitt (Belibasakis et al. 2012).

Pro-inflammatoriske mediatorer som IL-1 og TNF- α er forhøyet ved periodontitt. *In vitro* og *in vivo* studier har vist at både IL-1 og TNF- α kan indusere proliferasjon og differensiering av pre-osteoklaster til modne benresorberende osteoklaster (Assuma et al. 1998). TNF- α antagonister har vist å redusere inflammasjon og ben-destruksjon i dyreforsøk med eksperimentell periodontitt (Assuma et al. 1998). En *in vivo* studie som tok for seg individer med periodontitt, viste at IL-1 var signifikant høyere i gingivalvæsken i områder med nylig bentap (Lee et al. 1995).

Oral mikrobiota og dentalt plakk

Det oral mikrobiota består av utallige mikroorganismer med høy artsdiversitet. Munnhulen er et optimalt habitat for mikrobiell vekst, og skaper ulike økologiske nisjer/habitater for både anaerobe, fakultative og aerobe mikrober. Mikrobiota avhenger også av vertens genotype. Tenner har overflater som ikke fornyes, i motsetning til slimhinner og andre overflater som kontinuerlig avstøter døde celler. Tannflater gir derfor gode forhold for plakk-akkumulering og modning av biofilm dersom den ikke forstyrres regelmessig mekanisk (Tatakis et al. 2005).

Samsillet mellom verten og mikrobiota er dynamisk, og påvirkes av flere faktorer, for eksempel vertens immunstatus, miljøfaktorer og virulens. De fleste individer er i homeostase med deres mikrobiota som innebærer et synergistisk forhold. Først når det oppstår dysbiose mellom verten og mikrobiota kan det oppstå sykdom. Et eksempel på forstyrrelse i homeostasen kan skyldes at verten har redusert immunforsvar og blir mer mottakelig for opportunistiske infeksjoner. Også mikrobiotaens sammensetning (kvalitet, virulens) og mengde (kvantitet) kan ha betydning (Tatakis et al. 2005).

Orale bakteriearter

Det røde kompleks består av, *T. Forsythia*, *P. gingivalis* og *T. Denticola*. Disse artene er assosiert med mer periodontal sykdom (artene anses å være mer patogene og virulente). Studier har vist at noen av disse spesifikke artene forekommer i en høyere frekvens hos individer med aktiv eller progredierende sykdom, sammenlignet med kontrollgrupper (Dzink et al. 1988). På den andre siden finnes disse bakterieartene også hos friske individer uten periodontal sykdom. Det er på dette vis ikke en kausal sammenheng mellom tilstedeværelsen av spesifikke mikrober og periodontitt. I tillegg finnes det også andre perio-patogene arter som ikke omfatter det røde komplekset eksempel *A. actinomycetemcomitans*.

En hypotese er at periodontitt oppstår som følge av en dysbiose mellom vertens immunforsvar og mikrobiota (økologisk plakk-hypotese). Noen arter kan være mer virulente enn andre (spesifikke plakk-hypotese) og totalmengden av mikrober kan ha betydning (ikke-spesifikke plakk hypotese) (Tatakis et al. 2005).

Systemisk sykdommer og periodontitt

Flere studier har vist kobling mellom periodontitt og systemiske sykdommer (Curtis et al. 2002). Periodontitt er en potensiell kilde for forbigående bakteriemier som forekommer når orale bakterier når den systemiske sirkulasjonen. Ved periodontitt vil inflammasjonen (cellulære og vaskulære endringer) føre til at det lettere oppstår ulcerasjoner i lommeepitelet. Dette utgjør en stor såroverflate med høyt vaskularisert vev. Sub-gingivalt plakk er i direkte kontakt med dette vevet og er en inngangsport for mikrober og endotoksiner til den systemiske sirkulasjonen (Winning et al. 2015). Studier har vist at depurasjon/kirurgi kan gi større bakteriemi hos en pasient med periodontitt sammenlignet med en pasient med gingivitt (Sanz et al. 2020). Bakteriemier kan også oppstå ved daglig munnstell i forbindelse med tannpuss, tanntrådbruk og annet. Hos individer med periodontitt, kan disse bakteriemiene være mer langvarige og involvere virulente bakterier (Sanz et al. 2020).

I tillegg gir periodontitt forhøyet plasmakonsentrasjon av CRP som er et mål på systemisk inflammasjon (Paraskevas et al. 2008). Dette kan muligens påvirke andre kroniske systemiske sykdommer negativt ved at periodontitt gir en systemisk lav-gradig inflammasjonstilstand og oksidativt stress (Paraskevas et al. 2008). Eksempler på systemiske sykdommer som kan

påvirkes av periodontitt er ukontrollert diabetes (toveis påvirkning) og aterosklerose (Winning et al. 2015).

Studier har vist en signifikant assosiasjon mellom kardiovaskulære sykdommer og periodontitt (Paraskevas et al. 2008), men assosiasjonen er ikke fullstendig kartlagt. Det er usikkert i hvilken grad periodontal behandling vil kunne bedre individets kardiovaskulære helse (Sanz et al. 2020). Orale bakterier har blitt funnet i aterosklerotiske plakk i aorta aneurismer (Morozumi et al. 2010). Det kan tenkes at forbigående bakteremier og patogene bakterier av oralt/periodontalt opphav, kan ha en rolle i patogenesen av systemisk sykdom (Morozumi et al. 2010). Det er også evidens for at LDL er forhøyet hos individer med periodontitt (Sanz et al. 2020).

Når det gjelder diabetes mellitus er assosiasjonen med periodontitt veletablert, og derfor er den en av de modifiserbare faktorene i graderingssystemet av periodontitt. Individer med ukontrollert diabetes ($HbA1c \geq 48$ mmol/mol) har ofte mer alvorlig og høyere forekomst av periodontitt (Bunæs et al. 2020). Hyperglykemi fører til dannelse av avanserte glykerte endeprodukter (AGE) som gir oksidativt stress, inflammatoriske og trombotiske reaksjoner (Bunæs et al. 2020). Denne immunologiske dysfunksjonen og forstyrrelse i cytokinbalansen fører til blant annet osteoklastaktivering og nedsatt regenerasjonskapasitet (Bunæs et al. 2020).

Assosiasjon mellom RA og periodontitt

Forekomst av RA hos individer med periodontitt

Studier der man har sett på forekomst og alvorlighetsgrad av periodontitt hos individer med RA sammenlignet med kontrollgruppe (korrelert for røyke-status, kjønn og alder), har vist at individer med RA har høyere forekomst av moderat/alvorlig periodontitt enn individer uten RA (Dissick et al. 2010, Mercado et al. 2001). Det er også rapportert at RA-individer med periodontitt har flere manglende tenner enn en kontrollgruppe med bare periodontitt (Mercado et al. 2001).

Odds ratio for at individer med RA oftere har periodontitt og mer alvorlig periodontitt varierer fra studie til studie, men generelt viser de en høyere sjanse for dette (Rutger Persson 2012).

En tverrsnittstudie med et begrenset utvalg deltagere (57 med RA og 52 subjekter i kontrollgruppen), viste at det var en signifikant høyere odds på 8 for periodontitt i RA-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Det ble korrelert for røyking, alder, BMI, alkoholinntak, kjønn og utdannelse. Forfatterne i denne studien så også på oral hygiene. De fant noe høyere plakk-indeks og GI-score hos RA individer og dette kunne forklare 13,4% av assosiasjonen mellom RA og periodontalt festetap. I studiene ble det konkluderte med at dette bare delvis kunne forklare assosiasjonen og at andre parametere kan være årsaken til høyere prevalens av periodontal sykdom i RA subjekter (Pischon et al. 2008).

Biologisk interaksjon mellom RA og periodontitt

Likhetstrekk

Periodontitt og RA er begge multifaktorielle og deler flere likhetstrekk. Dette gjenspeiler også hvor komplekst det er å finne eventuelle koblinger mellom periodontitt og RA. I tillegg til likheter i den inflammatoriske responsen, har de morfologiske og histopatologiske likheter, felles risikofaktorer som røyking, og muligens felles genetisk pre-disposisjon (eksempel HLA-DRB1 allel) (Mikuls et al 2014).

Pro-inflammatoriske cytokiner

Både RA og periodontitt karakteriseres ved en uønsket inflammatorisk respons. Denne dysreguleringen av immunsystemet, har blitt foreslått som en mulig kobling mellom disse to tilstandene. RA er karakterisert av synovitt og inflammatoriske prosesser som fører til destruksjon av brusk- og benvev. Synovialvæsken er rik på pro-inflammatoriske cytokiner som også assosieres med inflammasjonsprosessene ved periodontitt (eksempel IL-1- β , IL-6, TNF- α , RANKL) (Kaur et al 2013). Spesielt har TNF- α og IL-1- β vekket oppmerksomhet i forhold til en mulig kobling mellom RA og periodontitt. Disse inflammatoriske cytokinene oppregulerer produksjon av prostaglandin E2 (PGE2) og matrix metalloproteinase (MMP), som resulterer i osteoklastaktivering og kan lede til ben-resorpsjon. Denne bendestruksjonen kjennetegner begge tilstandene. Disse pro-inflammatoriske mediatorene kan være forhøyet både ved RA og periodontitt, men det er bare svak evidens på korrelasjon mellom cytokin-nivåer i serum, og koblingen mellom RA og periodontitt (Kaur et al 2013).

Porphyromonas gingivalis

P. gingivalis er en anaerob gram negativ bakterieart som produserer proteolytiske enzymer. Den vokser optimalt rundt pH 7-8, og har derfor gode vekstvilkår i sub-gingivalt plakk. *P. gingivalis* produserer enzymet peptidylarginin deiminase (PAD) som omdanner aminosyren arginin til citrullin. Dannelsen av citrullinerte peptider, kan potensielt trigge en autoimmunrespons. *P. gingivalis* fører også til frigjøring av inflammatoriske mediatorer som TNF- α og IL-1. Dette er noen av hypotesene til grunn for en mulig kryss-kobling mellom periodontitt og RA (Dissick et al. 2010).

Uttrykk av autoantigen mot citrullinerte proteiner har blitt påvist i synovial-væsken og ACPA serum-positivitet er en sterk prediktiv verdi for RA. Dette understreker den sentrale rollen citrullerte proteiner har i RA. Orale bakterier som *P. gingivalis* kan ha en rolle i citrullinering i RA, men i hvilken grad er fortsatt uklart (Rutger Persson 2012). En studie observerte økt ACPA-uttrykk hos RA-individer med periodontitt, som hadde høyere serumkonsentrasjon av IgG anti-*P. gingivalis* antistoff og funn av *P. gingivalis* i sub-gingivalt plakk (både blant røyker og ikke-røykere) (Mikuls et al. 2014).

Oral bakteriemi og systemisk inflammasjon

Oral bakteriemi ved periodontal sykdom kan forklare økte serum-nivåer av inflammatoriske mediatorer. Denne lav-gradige systemiske inflammasjonen kan ha betydning for andre allerede etablerte sykdommer (Rutger Persson 2012). CRP kan være noe forhøyet hos individer med periodontal sykdom (Kaur et al 2013). En hypotese er at RA og periodontitt potensielt forverrer hverandre ved at begge tilstander gir en kronisk systemisk inflammasjon via produksjon av inflammatoriske mediatorer (Kaur et al 2013).

Røyking en felles risikofaktor

Røyking er en av hoved-risikofaktorene for både RA og periodontitt. En hypotese er at røyking fører til citrullinering av peptider og på den måten trigger en autoimmun respons ved produksjon av autoantistoffer ACPA, anti-carbamylert protein antistoff (ACarPA) og RF (Mazur Samborska et al. 2020). I en studie var sannsynligheten for periodontitt hos ACPA eller RF positive individer var 1.9 ganger høyere enn seronegative RA-individer. Dette økte til 3.3 dersom RA-individer testet positiv for både RF og ACPA-antistoffer (Eriksson et al.

2018). En kohort-studie viste at individer med RA som røyket hadde høyere forekomst av periodontitt enn de som ikke røyket. Sjansen for å ha periodontitt var 1.6 ganger høyere hos individer som røyket og hadde RA. Sjansen var lavere for RA-gruppen som hadde sluttet å røyke (OR=1.4). Samtidig viste studien også at kontrollgruppen uten RA hadde høyere sjanse for periodontitt om de røyket (OR=1.8). (Eriksson et al. 2016).

Diskusjon

Utfordringer knyttet til å studere assosiasjonen

En av de største utfordringene ved å studere potensielle sammenhenger mellom periodontitt og RA, er at begge sykdommene er multifaktorielle. Det vil si at det ikke er én utløsende årsak til sykdom, men et samspill mellom vertens immunstatus, miljø og gener som er avgjørende for sykdom. Det er derfor mange mulige interaksjoner og faktorer som kan påvirke utfallet. Dessuten har sykdommene mange av de samme risikofaktorene som for eksempel røyking. Et annet poeng er at ved økende alder øker komorbiditeten. Dette kan gi et feil inntrykk av rollen periodontal sykdom har for andre sykdommer og motsatt.

Videre har ikke studiene klart å identifisere en klar årsakssammenheng mellom RA og periodontitt. De biologiske mekanismene som er blitt lagt fram er hypoteser, som gir mulige forklaringer på en kobling. Det er et svært komplekst bilde, hvor det er behov for mer evidens-basert forskning. Selv om det er en sannsynlig sammenheng mellom disse tilstandene, og selv om stadig flere studier viser en høyere prevalens av periodontitt hos RA individer, har man likevel ikke klart å trekke klare konklusjoner på mekanismene bak, og om periodontitt kan forverre RA eller vice versa.

Kliniske studier

Få kliniske studier

Det finnes relativt få kliniske studier, og de studiene som har blitt gjort har ofte et svært begrenset utvalg. I tillegg til er det stor variasjon mellom studiene og manglende standardiserte kvalifikasjonskriterier for RA og periodontitt. Grunnlaget for å kunne sammenligne de allerede eksisterende studiene er derfor begrenset. På den andre siden kan disse studiene være et godt utgangspunkt for videre undersøkelser. De kan brukes som bakgrunn for å gjøre større studier ettersom slike studier krever mye tid og ressursbruk.

Selv om det er relativt få kliniske studier som omhandler dette fagområdet, har de fleste studiene vist at individer med RA kan ha mer periodontale problemer enn den generelle befolkningen. Det er ikke vist en kausal sammenheng, men det er heller snakk om en mulig assosiasjon mellom tilstandene.

RA og oral hygiene

Individer med RA kan få nedsatt funksjon av finmotorikken, ømme, hovne og smertefulle ledd. Om fingerleddene er affisert kan det tenkes at det vil være vanskelig å utføre den daglige munnhygiene og at man derfor ikke oppnår adekvat plakk-kontroll som er særlig relevant for periodontal helse og sykdom. Ulike studier har sett på om dette kan være en bakenforliggende faktor til at RA individer kan ha mer periodontale problemer enn den generelle befolkningen (Pischon et al 2008, Bozkurt et al. 2000, Mercado et al. 2001). Plakk er den primære etiologiske faktoren til periodontitt hos et individ som er mottagelig. Et naturlig startsted vil derfor være å se på oral hygiene hos RA-individer.

En studie som nettopp tok for seg dette, så på hvor stor innvirkning dårlig oral hygiene kunne ha for assosiasjonen mellom RA og periodontitt. Forfatterne fant ut at individer med RA hadde signifikant mer periodontalt festetap sammenlignet med kontrollgruppen, og at oral hygiene bare til viss grad kunne forklare denne assosiasjonen. Studiene korrelerte for røyking, alder, kjønn, BMI og utdanning (Pischon et al 2008). Derimot viste en annen studie at den eneste signifikante forskjellen mellom pasienter med alvorlig RA og periodontitt, og en kontrollgruppe, var høy plakk-score (Bozkurt et al. 2000).

I en annen studie fant de en signifikant assosiasjon mellom periodontal status og hovne ledd (Mercado et al. 2001). Her brukte de diverse parametere for å beskrive RA-alvorlighetsgrad ved å se på morgen-stivhet, antall hovne og ømme ledd, smerteskala og «health assesment questionnaire» (HAQ). De fant ingen signifikant forskjell mellom andelene av flater med plakk mellom RA-gruppen og kontroll gruppen (Mercado et al. 2001). En av svakhetene med denne studien er at de ikke sammenlignet plakk-score med fingerferdighetene til RA individene.

RA og periodontal behandling

Noen studier har vist at periodontal behandling kan redusere sykdomsaktiviteten av RA (Cosgarea et al. 2019, Ortiz et al. 2019). Felles for disse studiene er at det er et lite utvalg av individer og dessuten bruker de ulike parametere for å beskrive sykdomsaktiviteten til RA individer. En nyere studie har vist at periodontal behandling ikke hadde noe signifikant innvirkning på RA (Monsarrat et al. 2019). I tillegg har få studier tatt hensyn til legemidler som brukes i behandling av RA. Det er klart at det foreligger flere feilkilder i disse studiene.

En intervensjonsstudie som så på effekten av ikke-kirurgisk periodontal behandling (plakk-kontroll og supra-/subgingival depurasjon) hos RA pasienter, fant ut at periodontal behandling kan ha en fordelaktig effekt på symptomer og funn ved RA, uavhengig om de brukte TNF- α antagonister eller ikke. De fant også reduksjon av serum nivå av TNF- α . Gruppen som ikke fikk periodontal behandling viste ingen signifikant endring av sin periodontale tilstand uavhengig om de brukte TNF- α antagonister eller ikke. Det er uklart i hvilken grad TNF- α antagonister har innvirkning på periodontitt. Denne studien viste derimot ingen signifikant forskjell mellom individer med eller uten TNF- α antagonister og deres periodontale tilstand/respons på behandling. Denne studien hadde et relativt lite utvalg på 40 pasienter som hadde moderat til alvorlig RA og alvorlig periodontitt. Styrken med studien var at de to gruppene med og uten periodontal behandling ble randomisert (Ortiz et al. 2019).

En annen intervensjonsstudie som tok for seg hvilken effekt periodontal behandling har på RA, ved å sammenligne serum-nivå av RF og SR (senkning), og health assesment questionnaire (HAQ er et mål på pasientens fysiske funksjon), fant ingen signifikant reduksjon av RF eller forbedring av HAQ. Men det var en signifikant reduksjon i SR, og forfatterne konkluderte med at det kunne være et tegn på forbedring av RA etter periodontal behandling (Ribeiro et al 2005). Denne studien hadde få deltagere, og gikk over en kort periode (3 måneders kontroll). Det var også flere kvinnelige deltakere som gjenspeiler at RA forekommer hyppigere hos kvinner.

Videre har en nyere randomisert studie fra 2019 undersøkt effekten av periodontal behandling hos RA individer. Her fant de ingen klinisk effekt på RA-sykdomsaktivitet etter periodontal behandling. Forfatterne poengterte likevel at periodontal behandling er trygt, og viktig for å oppnå periodontal helse. De begrunnet også dette med en forbedring av livskvaliteten (quality

of life, QoL) hos denne pasientgruppen (Monsarrat et al. 2019). Det er velkjent at god oral helse viktig for den generelle helsen.

Pasienter med RA og periodontitt som fikk periodontal behandling viste både periodontale forbedringer og forbedringer av RA. I denne studien så man blant annet på den mikrobielle sammensetningen i dentalt plakk (både kvantitet og kvalitet). De konkluderte med at forbedringen kunne skyldes at individene fikk bedre oral hygiene og dermed også reduksjon av *P. gingivalis* (Cosgarea et al. 2019).

Verdien av å studere assosiasjonen

Flere studier beskriver potensielle biologiske interaksjoner mellom RA og periodontal sykdom. Økt fokus på dette fagområdet har resultert i en dypere forståelse av hvilken betydning orale manifestasjoner har for den generelle helse og systemiske sykdommer. Men også motsatt, hvordan oral helse kan forfalle når andre sykdommer oppstår, og den orale hygiene ikke lengre opprettholdes. Et eksempel her kan være et individ med RA som ikke lengre klarer å utføre sitt normale tannstell pga. nedsatt finmotorikk, gripestyrke, ubehag og smerter fra fingerleddene.

Det gjenstår fortsatt en del basal forskning på dette feltet, når det kommer til etiologi, patogenese, og immunologiske interaksjoner. Selv om assosiasjonen og mekanismene bak ikke er fullstendig kartlagt, har økt oppmerksomhet rundt periodontitt og RA poengtert viktigheten med god oral hygiene, ikke bare som forebyggelse av orale infeksjoner, men også for å bedre livskvaliteten. Målet er å kunne gi en mer målrettet og individualisert behandling for individer med RA og periodontitt, men dette krever et tverrfaglig samarbeid mellom behandlende lege, revmatolog og tannlege, og god livslang oppfølging.

Konklusjon

Flere studier har vist at det er en signifikant assosiasjon mellom RA og periodontitt, men det gjenstår en del arbeid på feltet for å kunne si noe om styrken og retning(e) på assosiasjonen. Det er ikke vist en kausal sammenheng, men man ser tendenser til at individer som lider av RA, kan ha mer periodontale problemer, og vice versa (Kaur et al 2013). RA og periodontitt er multifaktorielle og er derfor svært sammensatte sykdommer. Det er også mulig at

sykdommene har mange patologiske fellestrekk, i tillegg til kjente risikofaktorer (eksempel røyking) og komorbiditet, som kan fungerer som confoundere. Dette kan resultere i en sterkere assosiasjon enn det som faktiske er tilfellet.

Det er tydelig at det trengs flere og større randomiserte prospektive-studier med et godt representativt utvalgt. I tillegg er det viktig å ha et større fokus på livskvaliteten til denne pasientgruppen med et tverrfaglig samarbeid mellom ulike spesialiteter. På denne måten kan man tilby en mer pasientsentrert-behandling og utarbeide klarere retningslinjer for behandling av RA pasienter med periodontitt.

Litteraturliste

Aggarwal R et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(11): 1472-1483.

Assuma R et al. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* 1998; 160(1): 403-9.

Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(3): 239–48.

Bozkurt FY et al. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000; 71(11): 1756-60

Bullock J et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2018; 27(6):501-507.

Bunæs DF, Verket A, Aass A-M, Bolstad AI. Sammenheng mellom diabetes mellitus Type 2 og periodontal sykdom. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2020; 130: 10–6

Charles P et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1999; 163(3): 1521-8.

Cosgarea R et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on periodontal laboratory and clinical data as well as on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Oral Investig.* 2019; 23(1):141-151.

Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(5 Suppl 61): S21-3.

Curtis M et al. Periodontal Health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc.* 2002; 69(3): 188-92.

Dentino A et al. Principles of periodontology. *Periodontol 2000.* 2013; 61(1): 16-53.

DeStefano F et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ.* 1993; 306 (6879): 688-91.

Dissick A et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J. Periodontol.* 2010; 81(2): 223–230.

Dzink JJ, Socransky SS, Haffajee AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases *J Clin Periodontol.* 1988; 15(5): 316-23.

Eriksson K et al. Prevalence of periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis: a Swedish population based case–control study. *PLoS One.* 2016; 11(5): e0155956.

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(8): 1236-1238.

Goll GL. Biologiske legemidler innen revmatologi. *NFT.* 2018; 1: 30–3.

Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2008; 79(8): 1585-91.

Grossi SG et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995; 66(1):23–9.

Holde GE et al. Periodontitis Prevalence and Severity in Adults: A Cross-Sectional Study in Norwegian Circumpolar Communities. *J Periodontol*. 2017; 88(10): 1012-22.

Kassebaum NJ et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: A systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014; 93(11): 1045-53.

Kaur S et al. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res*. 2013; 92(5): 399-408.

Klareskog L et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 (1): 38-46.

Lang NP, Adler R et al. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*. 1990; 17(10): 714-21.

Lee HJ et al. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1995; 22 (11): 885-90.

Linden GJ et al. All-cause mortality and periodontitis in 60-70-year-old men: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol*. 2012; 39 (10): 940-946.

Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1986; 13(5): 418–30.

McInnes I, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7(6): 429–42.

McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011; 365(23): 2205–19.

Mercado FB, Marshall RI et al. Relationship Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. J Periodontol. 2001; 72(6): 779–87.

Metotreksat, revmatoid artritt og munnhelse. Relis. 2016. Hentet fra:
<https://relis.no/content/4770/Metotreksat-revmatoid-artritt-og-munnhelse.g>

Mikuls TR et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(5):1090–100.

Monsarrat P et al.; ESPERA Group. The effect of periodontal treatment on patients with rheumatoid arthritis: The ESPERA randomised controlled trial. Joint Bone Spine. 2019; 86(5): 600-609.

Morozumi T et al. Effects of irrigation with an antiseptic and oral administration of azithromycin on bacteremia caused by scaling and root planning. J Periodontol. 2010; 81(11): 1555-63.

Nadkarni S et al. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta. J Exp Med. 2007; 204(1): 33-9.

Nicolau J et al. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. Joint Bone Spine. 2016; 84(4): 411-16.

Nikolaisen C, Besada E, Nossent CJ. Nye kriterier for revmatoid artritt. Tidsskr Nor Legeforen. 2012; 132: 175-7.

O'Dowd LK et al. Patients' experiences of the impact of periodontal disease. J Clin Periodontol. 2010; 37(4): 334–9.

Ortiz P, Bissada NF, 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(4):535-540.

Paraskevas S et al. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(4): 277-90.

Pischon N et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol.* 2008; 79(6): 979–86.

Rantapaa-Dahlqvist S et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(10): 2741-9.

Ribeiro J et al. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 2005; 32 (4): 412-416

Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol.* 2000; 27(6): 1386-9.

Rutger Persson G. Rheumatoid arthritis and periodontitis - inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *J Oral Microbiol.* 2012; 4.

Sabeh F et al. Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *J Immunol.* 2010; 184(11): 6396-406.

Samborska-Mazur J et al. The relationship between periodontal status and rheumatoid arthritis - systematic review. *Reumatologia.* 2020; 58(4): 236-242.

Sanz M et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020; 47(3): 268-288.

Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat.* 2004; 15(5): 280-94.

Scott DL & Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2006; 355(7): 704-12

Sheiham A & Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *periodontol 2000*. 2002; 29: 104 – 21.

Smolen JS et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 18001.

Solomon DH et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003; 107(9): 1303-7.

Tatakis DN & Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005; 49(3): 491– 516.

Tonetti MS et al. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018; 89(12): 1475.

Uhlig T et al. The incidence and severity of rheumatoid arthritis, results from a county register in Oslo, Norway. *J Rheumatol*. 1998; 25(6): 1078-84.

Winning L & Linden G. Periodontitis and systemic disease. *BDJ Team*. 2015; 2(10):15163.

World Health Organization. (u.å.). Chronic rheumatic conditions. Hentet fra:
<https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>

Ødegård S et al. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(1): 68-75.