

Moritz Scheidgen, Burkhard Möller, Oliver Laugisch

Rheumatoide Arthritis und Parodontitis

Zwei unterschiedliche Erkrankungen?



INDIZES *rheumatoide Arthritis, Parodontitis, Citrullinierung, Porphyromonas gingivalis, Peptidyl-Arginin-Deiminase*

Es wird eine Assoziation zwischen rheumatoider Arthritis und chronisch destruktiven Veränderungen des Parodontes vermutet. Beide Erkrankungen sind durch Verlust kollagenhaltiger und mineralisierter Strukturen charakterisiert. Zwar scheinen endogene und exogene Risikofaktoren beteiligt, die exakten ätiopathologischen Prozesse entzündlicher rheumatischer Erkrankungen sind jedoch unklar. Eine fehlgesteuerte Immunantwort ist durch den Anstieg proinflammatorischer Mediatoren gekennzeichnet. Insbesondere TNF- α , IL-1 und IL-6 sind bei der Pathogenese beider Erkrankungen beteiligt. Man beobachtet auch eine verstärkte Ausschüttung von Lipidmediatoren wie Prostaglandin E₂, Kollagenasen und Elastasen. Den Knochenabbau beeinflusst die Regulation der Osteoklasten-Differenzierung. Andere Studien vermuten einen kausalen Zusammenhang. Bakterien verursachen autoimmune Prozesse, da sie Proteine modifizieren können. Die Grundlage der derzeitigen Evidenz bestimmen vorwiegend Übersichtsarbeiten und retrospektive Kohortenstudien mit diskussionswürdigem Studiendesign. Es gibt nur wenige Studien eines höheren Evidenzniveaus. Deshalb ist die tatsächliche Stärke dieser Assoziation unklar. Hier soll die aktuelle Evidenz interpretiert und kritisch diskutiert werden.

■ Einleitung

Die Parodontitis zählt zu den häufigsten entzündlichen Erkrankungen. Sie ist durch eine multifaktorielle Ätiologie sowie eine entzündlich-destruktive Pathogenese charakterisiert und zerstört irreversibel den Zahnhalteapparat. Als primäre Ursache werden Mikroorganismen angesehen, die in der supra- und subgingivalen Plaque nachweisbar sind und durch Stoffwechselprodukte (wie Lipopolysaccharide) eine individuell unterschiedlich stark ausgeprägte entzündliche Immunantwort hervorrufen. Erst eine überschießende Immunantwort in Kombination mit bakteriellen Endotoxinen führt zu der Destruktion parodontaler Gewebe. Der Übergang von gesund nach krank ist dabei durch eine Veränderung des subgingivalen Ökosystems charakterisiert, das sich von einer (fakultativ) aeroben, fermentierenden,

grampositiven hin zu einer anaeroben, proteolytischen, gramnegativen Mikroflora entwickelt.¹ Auf den Krankheitsverlauf wirken sich exogene Faktoren wie der Nikotinkonsum oder eine insuffiziente häusliche Mundhygiene modulierend aus. Auch endogene Faktoren wie systemische Erkrankungen und Zustände, die mit Defekten der lokalen und systemischen Immunantwort auf den bakteriellen Reiz einhergehen, nehmen Einfluss.² Es sind enge Verflechtungen und Wechselwirkungen zwischen oralen und systemischen Erkrankungen – wie dem Diabetes mellitus – wissenschaftlich belegt.^{3,4}

Die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen legen nahe, dass neben den bereits bekannten Zusammenhängen parodontale und systemisch-entzündliche Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis assoziiert sind.^{5–8} Grundlage sind hier zunächst ähnliche ätiopathologische Mechanismen.

Moritz Scheidgen

Dr. med. dent.
Facharzt für
Parodontologie
Poliklinik für Parodontologie
Universitätsklinikum
Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

Burkhard Möller

Prof. Dr. med.
Facharzt für Innere Medizin
und Rheumatologie
Universitätsklinik für
Rheumatologie, klinische
Immunologie und
Allergologie
Inselspital
Freiburgstr. 10
3010 Bern
Schweiz

Oliver Laugisch

Dr. med. dent.
Facharzt für
Parodontologie
Poliklinik für Parodontologie
Universitätsklinikum
Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
und
Klinik für Implantologie und
prothetische Zahnmedizin
ACTA
Gustav Mahlerlaan 3004
1081 LA Amsterdam
Niederlande

Kontaktadresse:
Dr. Oliver Laugisch
E-Mail: Oliver.Laugisch@
ukmuenster.de

Manuskript

Eingang: 07.02.2014
Annahme: 31.03.2014



In dieser Übersicht sollen die bereits bekannten Zusammenhänge zwischen der Parodontitis und der rheumatoiden Arthritis näher beleuchtet und die wissenschaftlichen Zusammenhänge kritisch hinterfragt werden. Darüber hinaus soll ein Ausblick auf zukünftige Schwerpunkte bei der Erforschung möglicher Schnittpunkte beider Erkrankungen gegeben werden.

■ Rheumatoide Arthritis

■ Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) wird zu den entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen gezählt. Sie ist eine potenziell den gesamten Organismus betreffende pathologische Veränderung vor allem des Bindegewebes im Bereich der Gelenke. Die Prävalenz der RA liegt bei zirka 0,5 % bis 1 % der weltweiten

Bevölkerung.⁹ Frauen vor der Menopause sind dreimal häufiger betroffen als Männer und postmenopausale Frauen. Der Erkrankungsbeginn ist in jedem Lebensalter möglich. Er liegt jedoch vorwiegend zwischen der vierten und fünften Lebensdekade.

■ Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese der RA ist derzeit unklar. Durch epidemiologische Untersuchungen konnte bis heute kein direkter kausaler Auslöser für eine rheumatoide Arthritis ermittelt werden. Bisher geht man neben anderen Hypothesen davon aus, dass die Entstehung der Erkrankung autoimmunen Ursprungs ist.¹⁰ Irritierenderweise sind bereits dutzende von Kandidaten an Autoantigenen beschrieben worden¹¹, ohne dass der Beleg der Kausalität etwa durch experimentelle Ansätze analog zu den Witebsky-Postulaten wie etwa bei den klassischen Autoimmunerkrankungen Myasthenia gravis oder Typ-1-Diabetes auch nur ansatzweise gelungen wäre. Es scheint sich also um multiple arthritogene Stimuli zu handeln, die eine entzündliche Immunantwort bei einem für diese Erkrankung empfänglichen Patienten hervorrufen können. Bei diesem Prozess scheinen endogene und exogene Risikofaktoren eine prädisponierende Rolle zu spielen. Dies sind beispielsweise Alter, Geschlecht oder genetische Faktoren wie das shared epitope, eine überzufällig häufig bei RA-Patienten anzutreffende Peptidsequenz im antigenpräsentierenden Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex II (MHC-II). Hinzukommen Umweltfaktoren oder Lebensgewohnheiten wie der Nikotinkonsum.¹² Daneben werden auch eine bakterielle sowie virale Infektion (zum Beispiel Epstein-Barr-Virus und *Mycobacterium tuberculosis*) als potenzielle Ursache für eine rheumatoide Arthritis diskutiert.^{13–15} Zwillingsstudien bestätigten auch einen genetischen Einfluss.¹⁶

Eine rheumatoide Arthritis, die früher auch als chronisch-entzündliche Polyarthritis bezeichnet wurde, führt unbehandelt oft zu einer vollständigen Zerstörung multipler Gelenke und Invalidität (Abb. 1).^{5,17} Charakterisiert ist sie durch schmerzhafte polysynoviale Hyperplasien und progrediente Gelenkdestruktionen, die meist mit einer erhöhten Steifigkeit einhergehen. Der Krankheitsbeginn verläuft oftmals schleichend und beginnt meist im Bereich der Finger-



Abb. 1 Gelenkzerstörungen: Das klassische Bild der rheumatoiden Arthritis sind scharf begrenzte Erosionen, wie sie hier am Daumengrundgelenk oder dem des zweiten Fingers randbildend gut zu sehen sind. Daneben operative Gelenkersatz (Grundgelenk dritter Finger), operative Gelenkversteifung (Mittelgelenk zweiter Finger) und weitere spontan auftretende, zum Teil sekundär arthrotische Gelenkveränderungen.

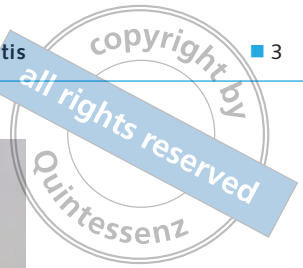


Abb. 2a Rheumaknoten: Hierbei handelt es sich um fibrinoide Nekrosen des Unterhaut-Bindegewebes mit der klassischen Rheumagranulom-Histologie, die bevorzugt an druckbelasteten Körperstellen auftreten.



Abb. 2b Gelenkschwellung: Schwellung und Streckdefizit der Fingergrundgelenke. Die Hand kann nicht komplett zur Ebene gestreckt werden.

und Zehengelenke.¹⁸ Eine spätere Ausweitung auf Hand-, Fuß-, Knie-, Schulter- und Hüftgelenke ist möglich. Auffällig ist ein bilaterales Auftreten der pathologischen Veränderungen. 85 % bis 90 % der Betroffenen zeigen leichte bis mittelschwere und 10 % bis 15 % aggressive Verlaufsformen.

Bei der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis spielt eine chronische Entzündungsreaktion scheinbar die entscheidende Rolle (Abb. 2a). Hierfür ist vor allem eine deregulierte Zytokinproduktion verantwortlich.^{19,20} Es kommt in den betroffenen Gelenken zu einer dauerhaft erhöhten Zytokinproduktion. Dabei regulieren die pro-inflammatorischen Zytokine wie Interleukine (IL-1, -2, -6, -8, -15 und -18) sowie der Tumornekrosefaktor α (TNF- α) den Einstrom und die Aktivierung inflammatorischer Effektorzellen. Dieser immunologischen Gelenkentzündung folgt eine Gelenkdestruktion durch die Aktivierung von Osteoklasten. Ferner kann es im progredienten Verlauf der Erkrankung auch zu extraartikulären nekrotischen Prozessen kommen, die unter Umständen tödlich enden.

Das Voranschreiten der rheumatoiden Arthritis kann durch einen monophasisch progredienten, einen schubweise polyzyklischen und leider nur selten einen spontan remittierenden Verlauf charakterisiert sein. Der monozyklische Verlauf ist hierbei durch eine singuläre Episode gekennzeichnet. Diese endet innerhalb von fünf Jahren mit oder ohne adjuvanter Therapie.²¹ Die polyzyklische Verlaufsform der Erkrankung zeigt multiple aktive Phasen.²²

Eine progressiv voranschreitende rheumatoide Arthritis weist ein kontinuierliches Fortschreiten der Krankheit auf. Ihr chronisch-progredienter Verlauf er-

folgt meist in Schüben. Ein Kardinalsymptom ist die Morgensteifigkeit der Finger- und Handgelenke, die länger als 30 Minuten anhält. Des Weiteren treten Schwellungen (Abb. 2b), Druckschmerzen bei seitlicher Kompression der Finger- und Zehengrundgelenke sowie ein reduziertes Kraftpotenzial der Hände und ein inkompletter Faustschluss auf. Die betroffenen Patienten berichten häufig über fließend ziehende Schmerzen im Bereich der betroffenen Gelenke. Kennzeichnend ist ebenfalls das Auftreten von Begleiterkrankungen, wie die signifikant beschleunigte Entstehung einer Arteriosklerose. Daneben kann sich aufgrund der zunehmend eingeschränkten motorischen Fähigkeiten auch eine psychosoziale Krankheitskomponente ausbilden.¹⁰ Sehr schwerwiegende Krankheitsverläufe zeichnen sich durch eine extraartikuläre Organmanifestation (zum Beispiel Pleuritis, Perikarditis, Myokarditis und periphere Vaskulitis) aus.^{23,24}

■ Diagnostik der rheumatoiden Arthritis

Die Diagnostik beruht neben der direkten klinischen Untersuchung betroffener Gelenke auf der Labor Diagnostik und ferner auf der Anwendung bildgebender Verfahren (Sonografie, Kernspintomografie). Eine Blutuntersuchung zeigt den Serumspiegel des unspezifischen Entzündungsmediators C-reaktives Protein, des krankheitstypischen Rheumafaktors (RF) und der nahezu spezifischen Citrullinantikörper (anti-CCP oder ACPA). Beim Rheumafaktor handelt es sich um Autoantikörper gegen den Fc-Teil des humanen Immunglobulins G.²⁵ In der Regel werden in der Praxis nur RF vom IgM-Isotyp nachgewiesen,



obwohl die class-switched IgA-RF spezifischer sind. Die Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide weisen eine vergleichbare Sensitivität wie der Rheumafaktor bei gleichzeitig höherer Spezifität auf.²⁶ Sie können Ausdruck der Reaktivität gegen multiple, unterschiedliche, citrullinierte Peptidsequenzen in der Enolase, dem Vimentin, dem Fibrinogen oder anderen Proteinen sein.²⁷ Das simultane Auftreten des Rheumafaktors und des zyklisch citrullinierten Peptides hat einen hohen prädiktiven Wert für die Entstehung der rheumatoiden Arthritis.

Zu beachten ist jedoch, dass die Diagnose der rheumatoiden Arthritis nicht allein auf Laborbefunden beruhen kann, denn diese können dem Ausbruch der Erkrankung Jahre vorausgehen. Es müssen vornehmlich zur Differenzierung bereits manifester entzündlicher und nicht entzündlicher degenerativer Prozesse im Bereich der Gelenke herangezogen werden. Dieses ist von großer klinischer Bedeutung, um krankheitsmodifizierend und gelenkschützend wirkende Basistherapeutika, darunter vor allem das niedrig dosierte Methotrexat gezielt einzusetzen.

Das American College of Rheumatology erarbeitete 1987 einen Kriterienkatalog zur Klassifikation der rheumatoiden Arthritis. Dieser wurde 2010 aktualisiert²⁸ und ermöglicht die weitgehend zuverlässige Abgrenzung der rheumatoiden Arthritis von anderen Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises für wissenschaftliche Arbeiten.

■ Der Zusammenhang von Parodontitis und rheumatoider Arthritis

Durch eine Vielzahl von Studien der vergangenen Jahre konnte die Co-Inzidenz, die Assoziation zwischen dem Auftreten einer rheumatoiden Arthritis und dem Vorhandensein beziehungsweise der Entstehung einer Parodontitis, gezeigt werden (Abb. 3). Dabei scheint ein Zusammenhang in beide Richtungen möglich zu sein: Parodontitis-Erreger sind in der Lage, RA-typische Antigene zu generieren, während die immunmodulierend-antientzündliche Behandlung der RA eine verstärkende Wirkung auf die Parodontitis haben dürfte.²⁹ Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen haben somit ein

erhöhtes Risiko, eine Parodontitis zu entwickeln und zeigen vermehrten Zahnverlust. Andererseits konnte festgestellt werden, dass bei an Parodontitis erkrankten Patienten häufig entzündliche rheumatoide Erkrankungen auftreten.^{7,30–33} Dass immunologisch unbehandelte „Prä-RA“-Personen mit einem genetischen Hintergrund für eine RA und Autoantikörpern bevorzugt einen auffälligen Zahnstatus haben, kann ein wichtiger Hinweis für die Kausalität sein. Diese gilt es in sehr großen und für Jahre bis Jahrzehnte angelegten longitudinalen Studien zu prüfen.

Sowohl die Parodontitis als auch die rheumatoide Arthritis sind multifaktoriellen Ursprungs und weisen vorwiegend einen chronischen Krankheitsverlauf auf. Daneben gibt es bei beiden Erkrankungen aggressive Verlaufsformen. Die komplexe Ätiologie und Pathogenese ist bis heute nur unzureichend entschlüsselt. Chronisch entzündliche Prozesse der Parodontitis scheinen eine wichtige Rolle bei der pathogenetischen Progression zu spielen, wie sie auch bei der Arteriosklerose und koronaren Herzerkrankungen vorkommen.³⁴ Neben individuellen (Geschlecht, Alter), genetischen und Umweltfaktoren (Alkohol- und Zigarettenkonsum) scheinen besonders bakterielle Infektionen eine zentrale Rolle zu spielen.^{35,36}

Die Assoziation beider Erkrankungen beschränkt sich vorwiegend auf eine deregulierte Immunfunktion und eine direkte Schädigung der betroffenen Gewebe durch Bakterien.^{5,32,37} Die fehlgesteuerte Immunantwort ist bei beiden Erkrankungen durch einen Anstieg pro-inflammatorischer Mediatoren gekennzeichnet.⁵ Der erhöhte Nachweis der Zytokine TNF- α , IL-1 und IL-6 scheint im Rahmen der Pathogenese beider Erkrankungen eine wesentliche Rolle zu spielen. Es wird zudem eine verstärkte Ausschüttung von Lipidmediatoren wie dem Prostaglandin E2 vermutet, aber auch von Kollagenasen und Elastasen in Zusammenhang mit parodontalpathogenen Keimen und dem Auftreten einer rheumatoiden Arthritis.

■ Einfluss und Mechanismen der bakteriellen Infektion

Neben einer veränderten Immunfunktion wird ein möglicher Zusammenhang von bakterieller Invasion und dem Auftreten entzündlicher rheumatoider Erkrankungen diskutiert.^{14,38,39} Unterstützt wird diese

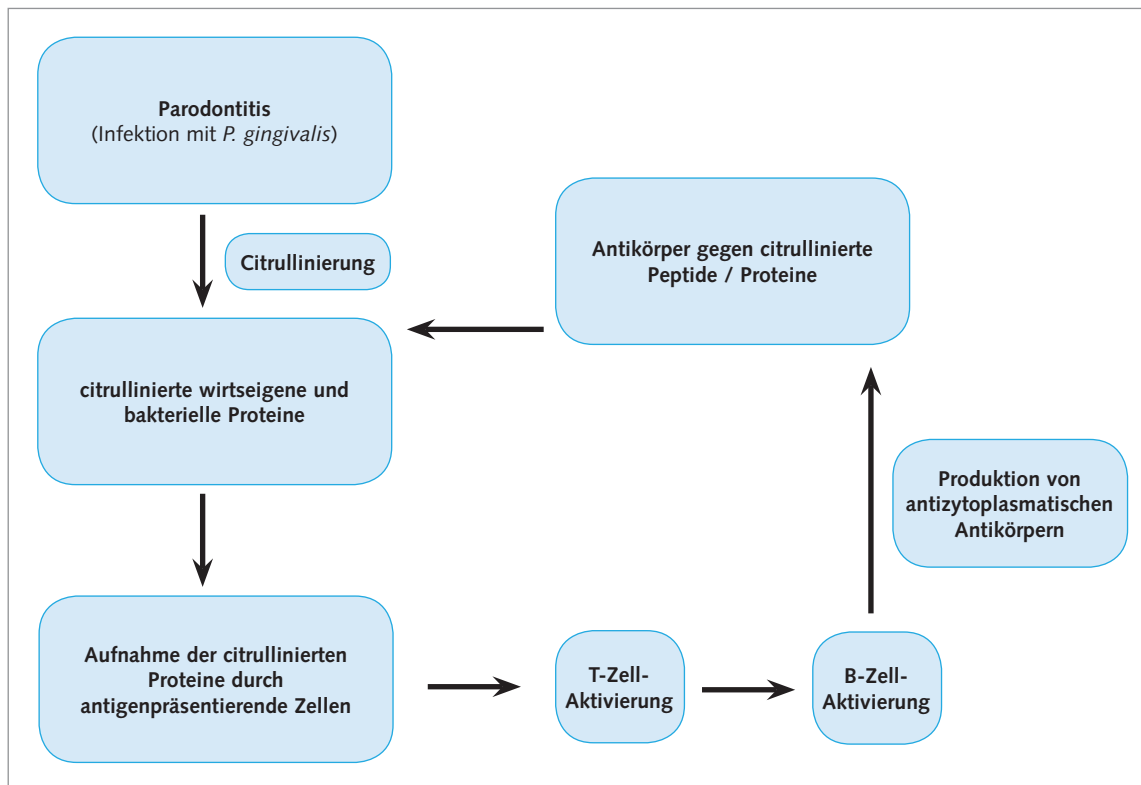
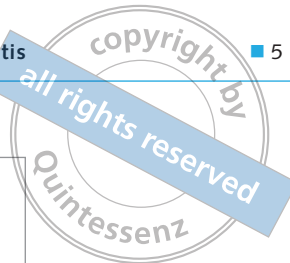


Abb. 3 Schematische Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Parodontitis und rheumatoider Arthritis in Anlehnung an Lundberg et al.⁴⁶

Hypothese durch den Nachweis von bakterieller DNA und spezifischen Antikörpern gegen parodontalpathogene Keime in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis.³⁹ Ein besonderes Augenmerk wird in diesem Zusammenhang dem parodontalpathogenen Keim *Porphyromonas gingivalis* zugesprochen. Diese bakterielle Spezies verfügt über Virulenzfaktoren, welche auch für die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis von besonderer Bedeutung zu sein scheinen.^{14,40} Einer dieser Faktoren ist das Enzym Peptidylarginin-Deiminase (PAD). Durch die Expression der PAD kommt es zu einer irreversiblen Umwandlung der Aminosäure Arginin zu Citrullin. Hierdurch wird sowohl die Struktur, als auch die Funktion des Peptids verändert. Es kommt zu vermehrter Bildung von Antikörpern gegen citrullinierte Proteine (anti-CCP) und Autoantikörpern, wie dem antizytoplasmatischen Antikörper (ACPA). Vor allem Patienten mit schwerem Krankheitsbild zeigen eine verminderte Immuntoleranz gegenüber citrullinierten Proteinen.^{41,42}

Es wird vermutet, dass der durch *P. gingivalis*-PAD verursachte Anstieg citrullinierter Proteine die

ACPA-Bildung und die Synthese inflammatorischer und gewebedestruierender Mediatoren fördert. Die ACPAs können dabei als spezifischer Marker der rheumatoiden Arthritis angesehen werden.⁴³ Sie wurden auch in entzündlich veränderten parodontalen Geweben nachgewiesen.⁴⁴

Es wird eine Wechselbeziehung von Anti-CCP-Antikörpern bei Patienten vermutet, die an rheumatoider Arthritis und Parodontitis erkrankt sind. Antikörper gegen citrullinierte Peptide weisen hierbei einen hohen prognostizierbaren Wert für die Entstehung einer rheumatoiden Arthritis auf und können möglicherweise schon Jahre vor Krankheitsausbruch nachgewiesen werden.⁴⁴ Der Zusammenhang zwischen dem Anti-CCP-Antikörpertiter und der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis ist jedoch noch nicht nachgewiesen.

Andere Studien zeigen, dass Kinder und Jugendliche sowie junge Erwachsene mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen wie der juvenilen idiopathischen Arthritis oder der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) häufiger parodontale Destruktionen aufweisen als gesunde Kontrollpersonen.⁴⁵



■ Kritische Beleuchtung der aktuell vorhandenen Evidenz

Die aktuelle Studienlage lässt vermuten, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der rheumatoiden Arthritis und parodontal-destruktiven Erkrankungen vorliegt.

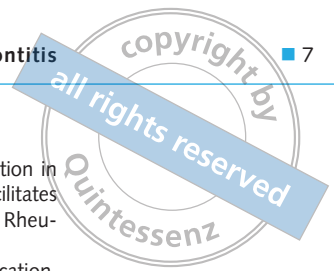
Bei den klinischen Studien handelt es sich jedoch vorwiegend um Fall-Kontroll-Studien, die nur eine geringe Probandenzahl einschließen. Dies lässt eine kritische Diskussion der Ergebnisse aufkommen. Darüber hinaus stellen die Studienteilnehmer oftmals eine selektierte Patientenkohorte dar. So ist keine

ausreichende Repräsentation der Gesamtbevölkerung möglich. Aufgrund dessen werden Ergebnisse aus Untersuchungen oftmals über- beziehungsweise unterschätzt.

Ein zusätzliches Problem sind die unterschiedlichen Definitionen einer Parodontitis in den Publikationen. Diese Tatsache zeigt wie notwendig weiterführende longitudinale klinische Studien mit einem repräsentativen Patientenkollektiv sind. Abschließend ist anzumerken, dass die eingangs im Titel der Publikation gestellte Frage zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht schlüssig beantwortet werden kann.

■ Literatur

- Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol* 2000 2006;40(1):50–76.
- Bergstrom J. Periodontitis and smoking: an evidence-based appraisal. *J Evid Based Dent Pract* 2006;6(1):33–41.
- Preshaw PM, Foster N, Taylor JJ. Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. *Periodontol* 2000 2007;45:138–157.
- Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008;35(8 Suppl):398–409.
- Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2066–2074.
- Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther* 2010;12(5):218.
- Persson GP. Rheumatoid arthritis and periodontitis - inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *J Oral Microbiol* 2012;4:1–16.
- Erb N, Pace AV, Douglas KM, Banks MJ, Kitas GD. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2004;33(5):293–299.
- Neovius M, Simard JF, Askling J. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):624–629.
- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423(6937):356–361.
- Biswas S, Sharma S, Saroha A. Identification of novel autoantigen in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients using an immunoproteomics approach. *PLoS One* 2013;8(2):e56246.
- Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(8):425–433.
- Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol* 2009;19(5):453–456.
- Rosenstein ED, Greenwald Ra, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004;28(6):311–318.
- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *J Clin Immunol* 2010;30(1):17–23.
- Hemminki K, Xinjun L, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum* 2009;60(3):661–668.
- Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39 (Suppl 1):3–8.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358(9285):903–911.
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7(6):429–442.
- Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol* 2013;173(1):8–17.
- Sacks JJ, Luo YH, Helmick CG. Prevalence of specific types of arthritis and other rheumatic conditions in the ambulatory health care system in the United States, 2001–2005. *Arthritis Care Res* 2010;62(4):460–464.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1576–1582.
- Giles JT, Fert-Bober J, Park JK et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(1):R39.
- Tureson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(3):360–366.
- Panayi GS. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: from molecules to the whole patient. *Br J Rheumatol* 1993;32(7):533–536.
- Zeng X, Ai M, Tian X et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated Peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(7):1451–1455.
- Lundberg K, Bengtsson C, Kharlamova N et al. Genetic and environmental determinants for disease risk in subsets of rheumatoid arthritis defined by the anticitrullinated protein/peptide antibody fine specificity profile. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):652–658.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580–1588.
- Lappin DF, Apatzidou D, Quirke AM et al. Influence of periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres. *J Clin Periodontol* 2013;40(10):907–915.



30. Pischon N, Pischon T, Kröger J et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 2008;79(6):979–986.
31. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001;72(6):779–787.
32. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008;35(1):70–76.
33. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res* 2013;92(5):399–408.
34. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;32(9):2045–2051.
35. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4(3):130–136.
36. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006;119(6):503.e1–9.
37. Smit MD, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(5):R222.
38. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *MedGenMed* 2005;7(2):2.
39. Moen K, Brun JG, Valen M et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(6):656–663.
40. McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun* 1999;67(7):3248–3256.
41. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):R949–958.
42. de Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, van Winkelhoff AJ. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe* 2011;17(4):196–200.
43. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146(11):797–808.
44. Harvey GP, Fitzsimmons R, Dharmapatri AASSK, Marchant C, Haynes DR, Bartold PM. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontol Res* 2013;48(2):252–261.
45. Pischon N, Pischon T, Gülmez E. Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):34–38.
46. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(12):727–730.

Rheumatoid arthritis and periodontitis: Two different diseases?

KEYWORDS *rheumatoid arthritis, periodontitis, citrullination, Porphyromonas gingivalis, peptidyl arginine deiminase*

An association between rheumatoid arthritis and chronic destruction of the periodontal tissue is expected. In both diseases, collagenous and mineralized tissues are degraded. Although endogenic and exogenic risk factors seem to be involved, the specific etiopathologic mechanisms still remain unclear. A deregulated immune response is based on elevated levels of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-1, and IL-6. Furthermore, increased release of lipid mediators, such as prostaglandin E2, collagenase, and elastase, is documented. Bone destruction is induced by an interaction with osteoclast differentiation. Other studies suggest a causative association. Autoimmune processes induced by bacteria lead to modification of peptides. Most of the available evidence is information found in reviews and retrospective cohort studies with questionable study designs. There are only a few publications with a higher evidence level. For that reason, strength of association is not clearly understood. In this article, recent evidence is evaluated and critically discussed.