



# Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα στον περιοδοντικό ασθενή

Μαρία Γ. Μπαλτά\*

Ινστιτούτο Βιολογίας Στόματος, Τομέας  
Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Οσλο, Νορβηγία

## Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) in periodontal patients

### Abstract

Treatment of rheumatoid arthritis (RA) and other auto-immune diseases has changed profoundly over the last decades. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) have been established as the first line treatment for RA offering the possibility to slow down disease progression and impede structural joint damage. The advent of biologics and targeted synthetic DMARDs, which modulate specific targets in the inflammatory process made it possible to treat patients with moderate-severe stages of the disease. Periodontitis and RA share many similarities in pathophysiology and clinical progression.

These common proinflammatory and tissue-damaging networks involved in RA and periodontitis have raised the issue of DMARDs' impact on periodontal inflammation. This article discusses the recent findings on the immunoregulatory effects of these drugs on the clinical parameters of periodontal patients.

**Key words:** DMARDs, rheumatoid arthritis, auto-immune, biologics, periodontitis, periodontal inflammation

## Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα στον περιοδοντικό ασθενή

### Περίληψη

Τις τελευταίες δεκαετίες η θεραπεία τόσο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) όσο και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων έχει αλλάξει σημαντικά. Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα κατά της ΡΑ (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs/DMARDs) έχουν καθιερωθεί ως η θεραπεία πρώτης γραμμής για τη συγκεκριμένη νόσο, προσφέροντας τη δυνατότητα επιβράδυνσης στην εξέλιξη της νόσου και παρεμπόδισης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων. Η εμφάνιση των βιολογικών και στοχευμένων συνθετικών DMARDs, τα οποία ρυθμίζουν συγκεκριμένα μόρια-στόχους στη φλεγμονώδη διεργασία κατέστησαν δυνατή την ύφεση της νόσου σε ασθενείς με μέτριες έως προχωρημένες κλινικές εκδηλώσεις ΡΑ.

Η παθοφυσιολογία και η κλινική πορεία της ΡΑ παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με αυτή της περιοδοντικής νόσου. Αυτά τα κοινά προφλεγμονώδη μονοπάτια που εμπλέκονται στις δύο αυτές νόσους έχουν εγείρει το ζήτημα της επίδρασης των DMARDs στην περιοδοντική φλεγμονή. Το άρθρο αυτό συζητά τα πρόσφατα ευρήματα σχετικά με τις ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις αυτών των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στις κλινικές παραμέτρους των περιοδοντικών ασθενών.

**Λέξεις-κλειδιά:** DMARDs, ρευματοειδής αρθρίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα, περιοδοντίτιδα, περιοδοντική φλεγμονή



## Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα στον περιοδοντικό ασθενή

### Εισαγωγή

Το ανοσοποιητικό σύστημα προστατεύει τον ξενιστή από βλαπτικούς παράγοντες. Ωστόσο, μεταξύ άλλων υπάρχουν δύο κύρια πεδία, στα οποία το πλειοτροπικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να οδηγήσει σε παθολογία: το πρώτο περιλαμβάνει τα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας τα οποία χαρακτηρίζονται από την αδυναμία ενός ή περισσότερων συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος να ανταποκριθούν με αποτελεσματικό τρόπο σε ένα παθογόνο ερέθισμα.

Το δεύτερο αναφέρεται στα αυτοάνοσα νοσήματα. Η αποτυχία διάκρισης των δικών του συστατικών από τα ξένα (self/non-self) περιγράφεται συχνά ως διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής και αποτελεί την αιτία των αυτοάνοσων νοσημάτων (Wang και συν. 2015). Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) είναι ένα χρόνια αυτοάνοσο νόσημα, που επηρεάζει το 0,1–2,0% του πληθυσμού παγκοσμίως (Almutairi και συν. 2021). Χαρακτηρίζεται από επώδυνη φλεγμονή των αρθρώσεων, εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες και παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα με κορύφωση του επιπολασμού στην ηλικία των 65-74 ετών (Guo και συν. 2018).

Πρόκειται για μια ετερογενή νόσο με ποικίλους κλινικούς φαινότυπους και πορεία εξέλιξης (Scott 2017). Εκδηλώνεται κυρίως ως χρόνια φλεγμονώδης αρθροπάθεια, που οδηγεί σε καταστροφή του χόνδρου και διαβρώσεις των οστών με επακόλουθη διαταραχή στη λειτουργία των αρθρώσεων. Σχετικώς πρόσφατα δεδομένα επιβεβαίωσαν το γεγονός ότι οι μη αναστρέψιμες οστικές βλάβες των αρθρώσεων μπορεί να εξελιχθούν μέσα στους πρώτους μήνες από την έναρξη της νόσου.

Κατά συνέπεια, υπάρχει σύσταση για έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση, ακόμη και πριν την εμφάνιση οποιασδήποτε ανατομικής βλάβης, προκειμένου να επιτευχθεί ύφεση ή επιβράδυνση στην εξέλιξη της νόσου (remission) (Olsen και Stein 2004). Αν και η αιτία της νόσου παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, η πληρέστερη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών της τα τελευταία χρόνια έχει προωθήσει την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων φέρνοντας επανάσταση στη θεραπεία τόσο της ίδιας της RA όσο και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων (Olsen και Stein 2004).

### Εξελίξεις στη χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (DMARDs) στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων

Τις τελευταίες δεκαετίες, η θεραπεία της RA έχει εξελιχθεί σημαντικά, μεταπορίζοντας τη θεραπευτική προσέγγιση από την ανακούφιση των συμπτωμάτων (π.χ. με χρήση αναλγητικών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων) στην εφαρμογή θεραπευτικών σκευασμάτων που επηρεάζουν την πορεία της νόσου εμποδίζοντας ή ανακόπτοντας την εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων (Guo και συν. 2018).

Για το λόγο αυτό, τα φάρμακα αυτά έχουν ταξινομηθεί ως ανοσοτροποποιητικά φάρμακα κατά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs/DMARDs).

Αυτή η οικογένεια φαρμάκων περιλαμβάνει δύο κύριες κατηγορίες, τα συνθετικά και τα βιολογικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα DMARDs.

Τα συνθετικά DMARDs μπορούν περαιτέρω να χωριστούν σε συμβατικά (csDMARDs) και στοχευμένα συνθετικά DMARDs (tsDMARDs) (Atzeni και Sarzi-Puttini 2019). Τα συμβατικά συνθετικά DMARDs αντιπροσωπεύουν την παλαιότερη κατηγορία θεραπευτικών παραγόντων και περιλαμβάνουν τα τυπικά συστηματικά φάρμακα που έχουν πιο γενικευμένη δράση στο ανοσοποιητικό σύστημα από ότι τα βιολογικά ή τα στοχευμένα συνθετικά DMARDs.

Η χρήση τους έχει εξελιχθεί εμπειρικά και οι τρόποι δράσης τους δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Τα άλατα χρυσού ήταν η παλαιότερη μορφή συμβατικών συνθετικών DMARDs, διαθέσιμη από τη δεκαετία του 1920. Τα επόμενα χρόνια έγιναν διαθέσιμα νέα συμβατικά συνθετικά DMARDs (η σουλφασαλαζίνη τη δεκαετία του 1940 και η υδροξυχλωροκίνη τη δεκαετία του 1950).



Στη δεκαετία του 1980 η μεθοτρεξάτη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως στη θεραπεία της ψωρίασης αποδείχθηκε ασφαλές και καλά ανεκτό στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ως εκ τούτου, το 1988 η μεθοτρεξάτη έλαβε την έγκριση της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ και μέχρι τη δεκαετία του 1990 έφτασε να αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής της ΡΑ (Urchurch και Kay 2012). Kay 2012).

Η ανάπτυξη των βιολογικών DMARDs τη δεκαετία του 1990 σηματοδότησε μια επανάσταση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και μειώνοντας παράλληλα τους δείκτες νοσηρότητας τους. Σε αντίθεση με τα συμβατικά συνθετικά DMARDs, τα βιολογικά και τα στοχευμένα συνθετικά DMARDs δρουν έναντι συγκεκριμένων μορίων - στόχων στη φλεγμονώδη διεργασία (Silvagni και συν. 2020). Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα και γενετικά τροποποιημένες πρωτεΐνες που στρέφονται εναντίον κυτοκινών ή μορίων κυτταρικής επιφάνειας. Τα πρώτα βιολογικά DMARDs που κυκλοφόρησαν αναστέλλαν τη βιολογική δραστηριότητα του TNF- $\alpha$ , μιας κυτοκίνης που είναι γνωστό ότι ενισχύει τη φλεγμονώδη απόκριση στη ΡΑ, οδηγώντας σε υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των κυττάρων του αρθρικού υμένα και οστική βλάβη (Urchurch και Kay 2012).

Την εφαρμογή των πρώτων αναστολέων του TNF- $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab κ.λπ.), ακολούθησε η χορήγηση άλλων βιολογικών παραγόντων που στοχεύουν σε διαφορετικά μόρια-στόχους της ανοσολογικής απόκρισης τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεση της ΡΑ (π.χ. rituximab, tocilizumab κ.λπ.).

Τα βιολογικά DMARDs συνήθως συνταγογραφούνται σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ή κάποιο άλλο συμβατικό συνθετικό DMARD (Atzeni και Sarzi - Puttini 2019).

Στη θεραπεία της ΡΑ, η μεθοτρεξάτη χορηγείται ως εβδομαδιαίο σχήμα χαμηλής δόσης (5–25 mg) με δοσολογία ανάλογη με το στάδιο της νόσου και τις πιθανές παρενέργειες.

Η από του στόματος χορήγηση μεθοτρεξάτης σχετίζεται με πιο μεταβλητή απορρόφηση από την υποδόρια χορήγηση, η οποία οδηγεί σε λιγότερες παρενέργειες.

Σε όλες τις περιπτώσεις απαιτείται τακτική παρακολούθηση για τη βελτιστοποίηση της δοσολογίας και την αξιολόγηση των ανοσοκατασταλτικών και ηπατο τοξικών επιδράσεων της (Guo και συν. 2018).

Ωστόσο, περισσότεροι από το ένα τρίτο των ασθενών εμφανίζουν σοβαρές παρενέργειες από τη μεθοτρεξάτη με αποτέλεσμα να πρέπει να αντιμετωπιστούν εντέλει με μονοθεραπεία βιολογικών DMARDs (Atzeni και Sarzi - Puttini 2019).

Αν και τα DMARDs έχουν καθιερωθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής στη ΡΑ, όταν εξετάζεται η συνολική χρήση αυτών των φαρμάκων, θα πρέπει να αναφερθεί ότι δεν χορηγούνται αποκλειστικά στη ΡΑ αλλά και στη θεραπεία άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων όπως η ψωρίαση, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), το σύνδρομο Sjogren, η νόσος του Crohn και ορισμένοι τύποι καρκίνου (Williams και συν. 2007).



## Χορήγηση ανοσο-τροποποιητικών φαρμάκων (DMARDs) σε περιοδοντικούς ασθενείς

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία προκύπτουν δύο ερωτήματα. Πρώτον, πόσο συχνή είναι η χρήση των DMARDs στο συνολικό πληθυσμό καθώς και στο σύνολο των περιοδοντικών ασθενών; Μια επιδημιολογική μελέτη που χρησιμοποίησε δεδομένα από μια μεγάλη γερμανική βάση δεδομένων ασφάλειας υγείας παρατήρησε αύξηση στη χρήση των DMARDs μεταξύ 2004 και 2011. Στην πραγματικότητα, η χρήση των συμβατικών DMARD αυξήθηκε από 6,530/00 το 2004 σε 8,930/00 το 2011, ενώ η χρήση των βιολογικών DMARDs παρουσίασε τετραπλάσια αύξηση από 0,350/00 το 2004 σε 1,540/00 το 2011 με σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό συνταγογράφησης σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 79 ετών. Η μεθοτρεξάτη ήταν το πιο συχνά συνταγογραφούμενο συμβατικό DMARD, ακολουθούμενη από την αζαθειοπρίνη και τη σουλφασαζίνη.

Αντίστοιχα, ο υψηλότερος επιπολασμός συνταγογράφησης μεταξύ των βιολογικών DMARDs παρατηρήθηκε για το adalimumab (αναστολέας του TNF-α), ακολουθούμενο από το etanercept (αναστολέας του TNF-α) και το rituximab (αναστολέας Β-κυττάρων) (Fassmer και συν. 2016). Δεύτερον, η περιοδοντίτιδα και η PA εμφανίζουν πολλές ομοιότητες στην παθοφυσιολογία και την κλινική εξέλιξη. Τα κοινά προφλεγμονώδη μονοπάτια που εμπλέκονται στην PA και την περιοδοντίτιδα έχουν εγείρει το ερώτημα της επίδρασης των DMARDs στην περιοδοντική φλεγμονή (Balta και συν. 2021). Ωστόσο, καμία μελέτη δεν έχει αξιολογήσει τον επιπολασμό της χορήγησης των DMARDs στους περιοδοντικούς ασθενείς μέχρι σήμερα.

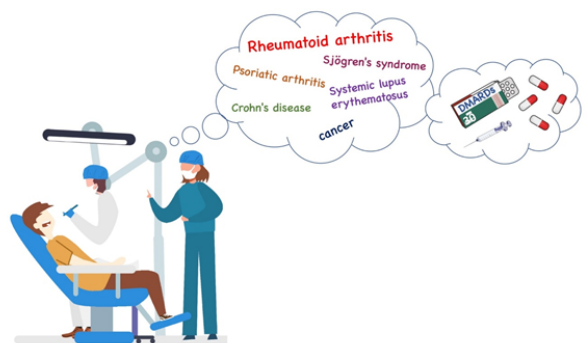
Επομένως, ένας τρόπος για να προσεγγίσει κανείς αυτό το ερώτημα είναι να αξιολογήσει πόσο συχνά συναντάμε ασθενείς με περιοδοντική νόσο ταυτόχρονα με υποκείμενες αυτοάνοσες ασθένειες π.χ. PA υποθέτοντας ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν ήδη λάβει θεραπεία με DMARDs.

Πριν από δύο δεκαετίες, μια ομάδα ερευνητών από την Οδοντιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Κουίνσλαντ στην Αυστραλία πραγματοποίησε μια μελέτη για να διερευνήσει τον συγκεκριμένο επιπολασμό.

Οι ερευνητές ανέλυσαν τα δεδομένα που ελήφθησαν από ερωτηματολόγια υγείας και οδοντιατρικά αρχεία 1412 ατόμων που είτε είχαν παραπεμφθεί για προχωρημένη περιοδοντική θεραπεία (ομάδα μελέτης) είτε είχαν παραπεμφθεί για γενική οδοντιατρική θεραπεία (ομάδα ελέγχου).

Βρήκαν ότι 4 στους 100 ασθενείς στην ομάδα των ατόμων με περιοδοντίτιδα είχαν PA (3,95%) και ο αριθμός αυτός ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν που βρέθηκε στη γενική ομάδα (γενικός πληθυσμός) (0,66%) (Mercado και συν. 2000). Αντίστοιχα και άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν τον αυξημένο επιπολασμό αυτοάνοσων νοσημάτων μεταξύ των ασθενών με περιοδοντίτιδα (Nesse και συν. 2010).

Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με DMARDs ενδέχεται να είναι μεταξύ εκείνων των ασθενών που αναζητούν περιοδοντική βοήθεια. Η μελέτη περιέγραψε επίσης ότι οι ασθενείς με PA είχαν περισσότερες πιθανότητες να υποφέρουν από προχωρημένη οστική απώλεια (62,5%) σε σύγκριση με εκείνους χωρίς PA (43,8%), υποδεικνύοντας ότι όταν οι ασθενείς με PA χρήζουν περιοδοντικής θεραπείας, μπορεί να χρειαστούν εντέλει πιο εντατική θεραπευτική παρέμβαση, λόγω του προχωρημένου σταδίου της περιοδοντικής νόσου.





Μέχρι σήμερα, τα περισσότερα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των συνθετικών και βιολογικών ανοσοτροποποιητών στην περιοδοντίτιδα προέρχονται από μικρής κλίμακας κλινικές συγχρονικές μελέτες παρατήρησης, που αξιολόγησαν την περιοδοντική κατάσταση ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ΡΑ. Μερικές από αυτές τις μελέτες αναφέρουν ότι ο συνδυασμός συμβατικών συνθετικών DMARDs (μεθοτρεξάτη σε συνδυασμό με λεφλουνομίδη) σχετίζεται με υψηλότερη κλινική απώλεια πρόσφυσης σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ, ενώ άλλες έρευνες οι οποίες μελέτησαν ασθενείς με ΡΑ και αρχόμενη περιοδοντική νόσο,

δεν ανέφεραν σημαντικές διαφορές στις κλινικές περιοδοντικές παραμέτρους των ασθενών με DMARDs έναντι εκείνων που δεν έλαβαν τέτοια φάρμακα εν απουσία περιοδοντικής θεραπείας (Romero-Sanchez και συν. 2017; Åyräväinen και συν. 2017).

Αντίθετα, μια πρόσφατη προοπτική μελέτη από τους Jung και συν. που διερεύνησε τη συμπληρωματική χρήση των συμβατικών συνθετικών DMARDs, όπως η μεθοτρεξάτη, η υδροξυχλωροκίνη και η σουλφασαλαζίνη, στην ανταπόκριση στη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, ανέφερε επιπλέον κλινικά οφέλη στην ομάδα που έλαβε DMARDs (Jung και συν. 2018).

## Στην περίπτωση των βιολογικών DMARDs, τα δεδομένα παραμένουν αντικρουόμενα.

Ορισμένες μελέτες κατέδειξαν σημαντικό όφελος των αναστολέων του TNF-α (etanercept, infliximab, adalimumab κ.λπ.) στις περιοδοντικές κλινικές παραμέτρους, όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με περιοδοντική θεραπεία σε ασθενείς με ΡΑ, ενώ άλλες μελέτες περιέγραψαν επιδείνωση της φλεγμονής με υψηλότερα επίπεδα δεικτών αιμορραγίας κατά την ανίχνευση (Balta και συν. 2021; Ortiz και συν. 2009; Pers και συν. 2008).

Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι η διάρκεια της θεραπείας με χρήση αναστολέων του TNF-α μπορεί να επηρεάσει τις περιοδοντικές κλινικές παραμέτρους, καθώς περιγράφηκε πρόσθετο κλινικό όφελος όταν αυτά τα φάρμακα χορηγήθηκαν για περιόδους 6 εβδομάδων έως 6 μηνών.

Αντίθετα, η λήψη για >6 μήνες συσχετίστηκε με υψηλότερο ουλικό δείκτη και τιμές αιμορραγίας κατά την ανίχνευση. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται σε μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη του φαρμάκου ή σε δευτερογενή απώλεια απόκρισης λόγω της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά των φαρμάκων, ένα συχνό εύρημα κατά τη θεραπεία με βιολογικά DMARDs (Zamri και de Vries 2020).

Επιπλέον, η θεραπεία με άλλα βιολογικά φάρμακα όπως το tocilizumab (αναστολέας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6) χωρίς πρόσθετη περιοδοντική θεραπεία ή/και οδηγίες στοματικής υγιεινής οδήγησε σε μικρή βελτίωση του βάθους των περιοδοντικών θυλάκων και του επιπέδου κλινικής πρόσφυσης μετά από 6 μήνες.

Επιπλέον, το ποσοστό των σημείων με αιμορραγία κατά την ανίχνευση, βάθος περιοδοντικού θυλάκου  $\geq 4\text{mm}$  και κλινική απώλεια πρόσφυσης  $\geq 4\text{mm}$  μειώθηκε σημαντικά μετά από 6 μήνες θεραπείας με tocilizumab (Kobayashi και συν. 2015).

Ομοίως, ασθενείς που έλαβαν rituximab (αναστολέας Β-κυττάρων) για άλλες ασθένειες παρουσίασαν μικρότερης βαρύτητας περιοδοντίτιδα μετά από 6 μήνες (Coat και συν. 2015). Εκτός από τα παραπάνω, στην οικογένεια των DMARDs εντάχθηκαν πρόσφατα και αναστολείς της Janus κινάσης (JAKinhibitors) (π.χ. baricitinib, tofacitinib κ.λπ.).

Αυτά τα σκευάσματα αντιπροσωπεύουν μια νέα κατηγορία από του στόματος φαρμάκων που εγκρίθηκαν πρόσφατα για τη θεραπεία της ΡΑ. 24 εβδομάδες θεραπείας με baricitinib χωρίς καμία πρόσθετη περιοδοντική θεραπεία ή/και οδηγίες στοματικής υγιεινής οδήγησαν σε σημαντική μείωση των περιοδοντικών θυλάκων, του ποσοστού των σημείων με βάθος περιοδοντικού θυλάκου  $\geq 4\text{mm}$  και των περιοχών με αιμορραγία κατά την ανίχνευση, στοιχεία που υποδηλώνουν ένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος (Ancuța και συν. 2020).



## Συμπεράσματα

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα παραπάνω δεδομένα βασίζονται σε περιορισμένο αριθμό ασθενών που έχουν επιλεγεί κυρίως με βάση τη διάγνωση της ΡΑ και δευτερευόντως λόγω της περιοδοντικής τους κατάστασης.

Ως αποτέλεσμα, αυτοί οι πληθυσμοί μελέτης είναι πιθανώς ετερογενείς ως προς τη βαρύτητα και την έκταση της περιοδοντικής νόσου. Αν και δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση των DMARDs στην περιοδοντίτιδα, τα στοιχεία που προκύπτουν από αυτές τις μελέτες υποδηλώνουν μια τάση για επιπρόσθετο κλινικό όφελος για ορισμένα από αυτά τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα.

Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι κανένα από αυτά τα σκευάσματα δεν είναι αρκετά «έξυπνο» ώστε να μπορεί να διακρίνει τον παράγοντα/κυτοκίνη που εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου, από εκείνον που εμπλέκεται στην άμυνα του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι εξωτερικών μολυσματικών παραγόντων.

Αυτό αποτελεί το σημείο εκκίνησης για μια σειρά από σημαντικές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του υψηλού κινδύνου μικροβιακής μόλυνσης, ειδικά μετά από χειρουργικές επεμβάσεις όπως είναι η θεραπεία με εμφυτεύματα (Cillo και Barbosa 2019). Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη χρήση των DMARDs ως μία πολλά υποσχόμενη επικουρική θεραπεία τροποποίησης του ξενιστή με περιοδοντίτιδα (hostmodulatorytherapy).

Ωστόσο, τα ευρήματα που συζητήθηκαν παραπάνω μπορούν να χρησιμεύσουν ως μία ένδειξη για την κλινική εικόνα των περιοδοντικών ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με DMARDs.





## References

- Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. 2021. The prevalence of rheumatoid arthritis: A systematic review of population-based studies. *J Rheumatol.* 48(5):669-676.
- Ancuța C, Pomîrleanu C, Mihailov C, Chirieac R, Ancuța E, Iordache C, Bran C, Țănculescu O. 2020. Efficacy of baricitinib on periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 87(3):235-239.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P. 2019. The therapeutic journey of biologic agents: There will be an end? *Pharmacol Res.* 147:104340.
- Balta MG, Papathanasiou E, Blix IJ, Van Dyke TE. 2021. Host modulation and treatment of periodontal disease. *J Dent Res.* 100(8):798-809.
- Cillo JE, Jr., Barbosa N. 2019. Adalimumab-related dental implant infection. *J Oral Maxillofac Surg.* 77(6):1165-1169.
- Coat J, Demoersman J, Beuzit S, Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Pers JO. 2015. Anti-b lymphocyte immunotherapy is associated with improvement of periodontal status in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 42(9):817-823.
- Fassmer AM, Garbe E, Schmedt N. 2016. Frequency and trends of disease-modifying antirheumatic drug (dmard) use in germany. *Pharmacol Res Perspect.* 4(5):e00254.
- Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. 2018. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 6(1):15.
- Jung GU, Han JY, Hwang KG, Park CJ, Stathopoulou PG, Fiorellini JP. 2018. Effects of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs on response to periodontal treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2018:1465402.
- Kobayashi T, Ito S, Kobayashi D, Kojima A, Shimada A, Narita I, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H. 2015. Interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab ameliorates periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis as well as tumor necrosis factor inhibitors. *Clin Exp Dent Res.* 1(2):63-73.
- Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. 2000. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol.* 27(4):267-272.
- Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, Spijkervet FK, Stijger A, Tromp JA, van Dijk JL, Vissink A. 2010. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: A cross-sectional study. *J Periodontol.* 81(11):1622-1628.
- Olsen NJ, Stein CM. 2004. New drugs for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine.* 350(21):2167-2179.
- Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A. 2009. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 80(4):535-540.
- Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. 2008. Anti-tnf-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 79(9):1645-1651.
- Romero-Sanchez C, Rodríguez C, Santos-Moreno P, Mesa AM, Lafaurie GI, Giraldo QS, De-Avila J, Castillo DM, Duran M, Chalem PC et al. 2017. Is the treatment with biological or non-biological dmards a modifier of periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis? *Curr Rheumatol Rev.* 13(2):139-151.
- Scott LJ. 2017. Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 77(17):1865-1879.
- Silvagni E, Giollo A, Sakellariou G, Ughi N, D'Amico ME, Scirè CA, Huizinga TW. 2020. One year in review 2020: Novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 38(2):181-194.
- Upchurch KS, Kay J. 2012. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 51 Suppl 6:vi28-36.
- Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. 2015. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *Journal of Internal Medicine.* 278(4):369-395.



## References

Williams RO, Paleolog E, Feldmann M. 2007. Cytokine inhibitors in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Current Opinion in Pharmacology*. 7(4):412-417.

Äyräväinen L, Leirisalo-Repo M, Kuuliala A, Ahola K, Koivuniemi R, Meurman JH, Heikkinen AM. 2017. Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: A prospective follow-up study in finnish population. *BMJ Open*. 7(1):e011916.