

Szent Lukács Spa Dental, Budapest*
 Szent Margit Kórház, Budapest**
 Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Arc-, Állcsont-, Szájsebészeti és Fogászati Klinika, Budapest***

A rheumatoid arthritis hatása a szájsebészeti és implantológiai ellátásban a szakirodalom alapján

DR. NAGY RÓBERT*, DR. SZABÓ KATALIN**, DR. SZÚCS ATTILA***,
 DR. RUSZIN TAMÁS*, DR. JOÓB-FANCSALY ÁRPÁD***

A rheumatoid arthritis ismeretlen etiológiájú, krónikus gyulladás, amely az ízületet alkotó felszínek destrukciója mellett súlyos csontpusztuláshoz vezethet. A csont regenerációját és átépülését az oszteoblaszt és oszteoklaszt sejtek közötti összehangolt működés biztosítja, melyet citokinek által mediált bonyolult folyamatok szabályoznak. A proinflammatorikus citokinek túlsúlya esetén a csont homeosztázisa felborul, és lebontó folyamatok kerülnek előtérbe. A rheumatoid arthritis és a parodontitis között fennálló patobiokémiai hasonlóságról igen sok publikáció jelent meg, azonban a csontregenerációban és az oszeointegrációban betöltött szerepével viszonylag kevés szerző foglalkozik. A nemzetközi irodalom alapján a betegséggel összefüggésben lévő gyakori parodontitis, nyálszekréció csökkenés, az alkalmazott gyógyszerek, valamint a csont regeneratív potenciáljának csökkenése miatt a rheumatoid arthritis a fogászati implantáció relatív kontraindikációjának tekinthető. Irodalmi adatok alapján azonban, megfelelő preoperatív előkészítéssel (parodontális státusz rendezése, antibiotikus védelem, rheumatológiai konzílium, gyógyszerelés módosítása) beavatkozásaink biztonsággal elvégezhetők. A sikertelenség nagyobb kockázatáról és az alapbetegséggel való összefüggéséről, jelentőségéről a pácienseket feltétlenül tájékoztatni kell.

Kulcsszó: fogászati implantátumok, csontintegráció, rheumatoid arthritis

Bevezetés

A rheumatoid arthritis (továbbiakban RA) egy, főleg az ízületeket érintő krónikus, ismeretlen etiológiájú gyulladásos megbetegedés. Kialakulásában genetikai (HLA és egyéb gének), környezeti tényezők (fertőzések, dohányzás, táplálkozás) és autoimmun jelenségek egyaránt részt vesznek. Annak ellenére, hogy sokat tudunk a RA-ról, etiológiájának és kórélettanának számos kérdése még nem tisztázott [5, 19]. A betegség a populáció körülbelül 0,5–1,1%-át érinti, és a legtöbb autoimmun betegséghez hasonlóan nőknél háromszor gyakrabban fordul elő [18]. A betegek 80%-a 33–50 év közötti életkorba tartozik [8, 13]. A kórkép elnevezése *Sir Alfred Garrod* nevéhez fűződik, aki 1859-ben publikálta a betegséget [12]. A folyamat hátterében különböző citokinek, faktorok, enzimek és egyéb molekulák működése áll, melyek közül számos a csontregeneráció, illetve az oszeointegráció folyamatának inhibitora [6].

A RA kialakulásában szerepet játszó molekulák:

- aktivált T-sejtek termékei: IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ
- makrofágok termékei: IL-1, IL-6, TNF- α , GM-CSF, M-CSF, RANK-L

- B-sejtek által termelt molekulák: RF, ANA, ACPA, complement
 - egyéb mediátorok: kinin, PGE2, enzimek (pl. MMP)
- A RA-re ízületi duzzanat, fájdalom és a synovialis felszínek pusztulása miatt funkcionális eltérések jellemzőek. Az ízületi gyulladás klasszikusan kétoldali, azonos ízületi csoportok közül legtöbbször a végtagok kisebb ízületeit érinti. A synovitis következtében elsősorban az ízületi felszínek, illetve a szomszédos csontállomány pusztul. A tüneteket és a deformációt súlyosítja, hogy a gyulladásos folyamat az ízületet alkotó szalagokat is érinti. A betegek nagy részénél általános tünetek, mint fáradékonyság, étvágycsökkenés, gyengeség és muszkuloszkeletális fájdalom tarkítják a klinikai képet. Ezen felül a RA-t összefüggésbe hozták bizonyos malignus hematológiai kórképekkel, kardiovaszkuláris és vesebetegségekkel is. Extraarticularis tünetei közé tartoznak az úgynevezett RA-csomók, rheumatoid vasculitis, episcleritis, pericardialis és a tüdő állományát érintő betegségek. Kezelése tehát multidiszciplináris együttműködést igénylő feladat [14].

Fontos azt is tudni, hogy viszonylag gyakran kombinálódik az alábbi három szindrómával.

1. A nyálmirigyek szekréciósökkenésével járó *Sjögren*-szindrómában kialakuló hátrányos fogászati és immunológiai vonatkozások jól ismertek. A remineralizációs készség sérülése, a dentális plakk akkumuláció növekedése, illetve a szekretoros IgA, mucin, laktoferrin, lysosym mennyiségének csökkenésével a nulladik védelmi vonal károsodása kezeléseink kockázatát növelik [3].
2. A *Felty*-szindróma a RA súlyos formája, amely a sokízületi gyulladás mellett splenomegáliával, illetve leukocytopeniával, ritkán anémiával és thrombocytopeniával, ezzel együtt súlyos fertőzésekkel járhat, különösen a szájüregben. A RA betegek kb. 1-2 százalékában fordul elő [4, 10].
3. A *Caplan*-szindróma progresszív, masszív tüdőfibrozissal járó kórkép, melynek hátterében különböző anyagok inhalációja áll. Jellemzően, 0,5–5 cm átmérőjű tüdőárnyékokkal jár. Tipikusan a RA-ben szenvedő szénbányászok betegsége [11].

Dolgozatunk megírásának célja, hogy egyrészt megismertessük a kollégákat a rheumatoid arthritis tünettanával, kezelési lehetőségeivel, másrészt felhívjuk a figyelmet a betegség jelentőségére szájsebészeti és implantológiai beavatkozások tervezésekor és kivitelezésekor. Tekintettel arra, hogy az irodalomban hiányoznak a kísérleti és klinikai evidenciák, valamint nagyon kevés publikáció áll rendelkezésünkre a kórkép elhelyezésére a mindennapi sebészeti gyakorlatunkban, ezért így szeretnénk iránymutatást adni a RA-ban szenvedő betegek szájsebészeti kezelésének biztonságos lehetőségeiről.

A RA fogászati és szájsebészeti vonatkozásainak összefoglalása

Molekuláris patológiai szinten a parodontális szövetpusztulásért és a RA-ben zajló gyulladásért szinte azonos molekulák és folyamatok felelősek. Ezek a patológiás folyamatok egymás rizikótényezői, az egyik jelenlétében a másik gyakrabban, illetve súlyosabb lefolyással jelentkezik. Ezen szabályozó molekulák jelentős része a csontgyógyulásban, az összeintegrációban, és a csontképzésben is a csont leépítő folyamatainak irányába hat. Amennyiben a rheumatoid arthritis révén a szervezet egyensúlya a proinflammatorikus citokinek túlsúlya felé billen, az könnyen a csontszövet regeneratív potenciáljának csökkenéséhez is vezethet, ami a csontot érintő műtétek, beleértve az implantátumbehelyezést, a gyógyulás kudarcát okozhatja [2, 7].

A RA hosszú távú gyógyszeres kezelést igényel. A használt gyógyszereket 4 csoportra oszthatjuk.

1. A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID: **Nonsteroidal anti-inflammatory drug**) közül azok, amelyeket szuszpenzió formájában alkalmaznak, a készítményekben lévő cukortartalom miatt magasabb caries-incidenciát eredményezhetnek.

2. A szteroidok intraartikuláris injekció formájában alkalmazva hatékonyak, szisztémás mellékhatással kevésbé kell számolni, azonban a szisztémás szteroidkezelésnek súlyos mellékhatásai lehetnek. Ezek: csökkent immunitás; atheroszklerózis; GI fekély; hiperkoleszterinémia; hiperglikémia; Cushingoid megjelenés; akne; cataracta; a csípőcsont avaszkuláris nekrozisa; súlyos, szekunder oszteoporózis.

3. A másodlagos oszteoporózis megelőzésére gyakran alkalmaznak biszfoszfonátokat. Használatuk a biszfoszfonát okozta állcsont nekrozis (BRONJ: **Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw**) miatt relatív kontraindikációja lehet a csontot érintő kezeléseknél, mint ahogy maga a szekunder oszteoporózis is az [9].

4. A DMARDs (**Disease Modifying Antirheumatic Drugs**) gyógyszercsoportba tartozó gyógyszerek alkalmazásának jelentős immunszuppresszív hatása van, mindemellett néhány gyógyszer a szájüregi nyálkahártyán jellegzetes ulceratív, pemphigoid, illetve hiperplastikus tüneteket okoz. A biológiai terápiás szerek a gyulladásos sejtekre és fehérvérsejtekre közvetlenül hatnak, megakadályozzák ezek termelődését és működését. Alkalmazásuk mellett az infekciók és a tumorképződés veszélye fokozódik. Leggyakrabban és elsőként választott szer a metotrexát (MTX), amelyet a 60-as évek óta alkalmaznak RA betegek esetében. Megfelelő dózis esetén (low dose) csökkentik a csontsejtek számát, és azok mitokondriális aktivitását [20].

A fogászati és szájsebészeti beavatkozások tervezésekor a RA kezelésében szerepet játszó gyógyszerek hatásait és mellékhatásait is figyelembe kell vennünk, valamint a kórképpel társuló egyéb betegségeket is szem előtt kell tartanunk (pl. BRONJ) [21].

A RA-nak a fejlődésre gyakorolt hatásai közül érdemes megemlíteni, hogy a temporomandibularis ízület érintettségével szájnyitási korlátozottság alakulhat ki, juvenilis formában a mandibula fejlődése zavart szenvedhet, melynek következménye a hátsó arcmagasság csökkenése, mandibularis retrognathia, jellegzetes madárcarc kialakulása. Ennek kezelése bonyolult állcsontortopédiai, sebészeti feladat, melyben a fejlődés követése, orthognathiai irányítása kiemelt jelentőséggel bír. További orofaciális tünetek közé tartoznak a már említett gyógyszerelés (NSAID-szuszpenzió) miatti magas caries-incidencia, illetve a csökkent motoros funkcióból adódó szájhygiénés nehézségek. A nyál mennyiségében és összetételében bekövetkező változásokról korábban szóltunk (remineralizációs készség sérülése, a plakk akkumuláció növekedése, illetve a szekretoros IgA, mucin, laktoferrin, lysosym mennyiségének csökkenése) [1, 6].

A hazai és nemzetközi irodalom megkülönböztet izolált autoimmun eredetű RA-t és úgynevezett kísérő kötőszöveti betegséggel járó (CTD: **Connective Tissue Disorder**) RA-t [7]. Ez utóbbiba tartoznak a *Sjögren*-szindrómával, sclerodermával vagy dermatomyositisz-szel kombinált RA egyes formái.

A kórkép implantológiai vonatkozásai az elmúlt tíz évben keltettek érdeklődést, ami nem is meglepő annak ismeretében, hogy az összeintegráció elmaradásának egyik oka (anatómiai okok, genetikai deformítások és immunológiai problémák mellett) a kemény és lágy-szövetek gyógyulásának részleges vagy teljes hiánya. A RA mind a kemény, mind a lágy-szövetek betegségét okozhatja [15, 16]. Az izolált RA a csont és a porc fejlődését, újjáépülését, regenerációját akadályozza meg, míg a CTD-vel kombinált RA a lágy-szövetek betegségeit okozhatják.

Krenmair és mtsai [7] összehasonlították az izolált RA-ben és a CTD-vel kombinált RA-ben szenvedő betegek gyógyulási sajátosságait implantátum beültetése után: 7 év alatt 34 nő páciensnek 126 darab Camlog implantátumot ültettek be. A 34 páciensből 25 izolált RA-ben szenvedő, míg 9 CTD-vel kombinált RA-es páciens volt. Retrospektív módon mérték a marginális csontvesztést és a tasakmélységet az implantátum mellett, plakk és vérzési indexeket. A 7 éves vizsgálati periódus lezárásakor 100%-os túlélési értéket és 93,8%-os sikerességi rátát mértek. Konklúzióként megállapították, hogy a betegek csontintegrációs képességét a kórkép egyik formája sem rontotta. A gyógyszerek átállítását nem tartották szükségesnek.

Alsaadi és mtsai [17] vizsgálták a helyi és szisztémás elváltozások – többek között a RA jelenlétében is – késői implantátumvesztésre kifejtett hatását. Azt találták, hogy a RA nincs hatással a dentális implantátumok hosszú távú stabilitására, integrációjára.

Összefoglalás

A szakirodalom áttekintése alapján úgy véljük, hogy bár számos hasznos közlés jelent meg a témában, azonban további tapasztalatok és ezek összegzése szükséges a rheumatoid arthritis kockázati jelentőségéről a szájsebészeti kezelések során. A rheumatoid arthritist az említett patológiai és patobiokémiai jellemzői, illetve a kezeléssel járó mellékhatások miatt joggal tekinthetjük relatív kontraindikációnak szájsebészeti, implantológiai beavatkozásaink során. Fontosnak tartjuk ezt a megállapítást a szakmánkban hangsúlyozni, mert a dentális implantológiáról szóló hazai kiadványokban, ajánlásokban a relatív kontraindikációk között a RA nem szerepel. Az áttekintett irodalom alapján javasolhatjuk, hogy ne tartsuk a rheumatoid arthritist – azért mert autoimmun eredetű megbetegedés, vagy mert sokszor párosul csontritkulással és annak kezelése következtében biszfoszfonát ártalomnak tekinthető állapottal – az implantáció abszolút kontraindikációjának. Elengedhetetlen, hogy a tervezett beavatkozásról, kezelési tervről rheumatológiában jártas szakorvossal konzultáljunk, és ennek tükrében az esetleges kontraindikációról, gyógyszerrekről, azok módosításáról, antibiotikum profilaxis

szükségességéről szakvéleményt kérjünk. Nagyon fontosnak tartjuk a RA-ben szenvedő betegek esetében a radiológiai és klinikai-parodontológiai vizsgálatot is magába foglaló szoros kontrollt.

Irodalom

- ALAMANOS Y, VOULGARI PV, DROSOS AA: Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 182–188.
- ALAMANOS Y, DROSOS AA: Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 130–136.
- ANNUSSEK T, KLEINHEINZ J, THOMAS S, JOOS U., WERMKER K: Short time administration of antirheumatic drugs – Methotrexat as a strong inhibitor of osteoblast in vitro. *Head Face Med* 2012; 8: 26–35.
- ALSAADI G, QUIRYNEN M, KOMAREK M, VAN STEENBERGHE D: Impact of local and systematic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19: 670–676.
- BARR T, CARMICHAEL NM, SÁNDOR GKB: Juvenile Idiopathic Arthritis: A Chronic Pediatric Musculoskeletal Condition with Significant Orofacial Manifestation. *J Can Dent Assoc* 2008; 74: 813–821.
- BERTHELOT JM, LE GOFF B: Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 537–541.
- CONTE-NETO N, BASTOS AS, MARCANTONIO RAC, MARCANTONIO JE: Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis patients affected by oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Face Med* 2012; 8: 36–46.
- GERA I (szerk.): *Parodontológia. A szervezet szerepe a gyulladásban és a gyulladásos fogágypusztulásban*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2005; 74–75.
- GRIDLEY G, KLIPPEL JH, HOOVER RN, FRAUMENI JF: Incidence of cancer among men with Felty syndrome. *Ann Intern Med* 1994; 120: 35–39.
- HARRIS ED Jr: Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1277–1289.
- HAUGEBERG G, ØRSTAVIK RE, KVIEN TK: Effects of rheumatoid arthritis on bone. *Current Opinion Rheumatol* 2003; 15: 469–475.
- KRENMAIR G, SEEMANN R, PIEHSLINGER E: Dental implants with patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and periimplant findings. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 928–936.
- LIPSKY PE: Rheumatoid arthritis. In: WILSON JD, BRAUNWALD ED, ISSELBACHER KJ, et al. (eds.): *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. McGraw-Hill, New York, 1997; 1880–1888.
- MOMBELLI A, CIONCA N: Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Imp Res* 2006; 17: 97–103.
- ROSENSTEIN ED, KRAMER N: Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 129–142.
- SCHREIBER J, KOSCHEL D, KEKOW J, WALDBURG N, GOETTE A, MERTGET R: Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med* 2010; 21: 168–172.
- SHORT CL: The antiquity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 193–205.
- VAN STEENBERGHE D, QUIRYNEN M, MOLLY L, JACOBS R: Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. *Periodontology* 2000; 2003; 33: 163–171.
- VEHEMENTE VA, CHUANG SK, DAHER S, MUFTU A, DODSON TB: Risk factor affecting dental implant survival. *J Oral Implantol* 2002; 28: 74–81.
- WOLFE F: The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44: 13–22.
- YELIN E, CALLAHAN LF: The economic cost and social and physiological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1351–1362.

NAGY R, SZABÓ K, SZÚCS A, RUSZIN T, JOÓB-FANCSALY Á

Impact of rheumatoid arthritis in oral surgery and implantology treatment based on literature

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that results in a chronic, systemic inflammatory disorder that principally attacks synovial joints. The pathology of the disease process often leads to the destruction of articular cartilage and the bone. Normal bone remodeling cycle requires the balance between bone resorption and bone deposition which is determined by the activities of two principle cell types, namely, osteoclasts and osteoblasts. Osteoblasts and osteoclasts, coupled together via cytokine mediated cell signaling. The dominance of pro-inflammatory cytokines in bone homeostasis leads to osteolysis. Many articles have been published about the pathobiochemical similarity between rheumatoid arthritis and periodontitis, whereas the role of the disease in bone regeneration and osseointegration is less proven. According to the international literature in rheumatoid arthritis, due to frequent periodontitis, decreased salivary secretion, medication, as well as a decrease in bone regenerative potential, rheumatoid arthritis is considered as relative contraindication in implantology. In daily practice, we face more frequently with rheumatoid arthritis which makes the topic so important in oral surgery and implantology. It can be said that adequate preoperative preparation (healthy periodontal status, antibiotic protection, consultation with the rheumatologist to modify medication) interventions can be done more safely. The risk of failure is higher in patients suffering from rheumatoid arthritis of the underlying disease which fact is important to be communicated before surgical intervention.

Key words: dental implants, osseointegration, rheumatoid arthritis