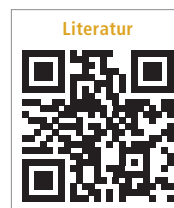


Etwa 20 Millionen Menschen leiden in Deutschland an „Rheuma“.¹ Doch „das eine Rheuma“ gibt es nicht. Die Krankheitsbilder sind extrem vielfältig und nicht nur an Gelenken sichtbar, sondern beispielsweise auch im Mund. An der reziproken Beziehung zwischen rheumatoider Arthritis und Parodontitis besteht kaum noch ein Zweifel. Dies soll in folgendem Artikel eingehend beleuchtet werden.



Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Isabel Becker

In Deutschland sind etwa 1,5 Millionen Menschen von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen betroffen.² Mit etwa 666.000 Patienten³ beziehungsweise einer weltweiten Prävalenz von etwa 0,5 bis ein Prozent stellt die rheumatoide Arthritis die häufigste Form dieser Gruppe dar.^{2,4} In den letzten Jahren ist sie zunehmend in den Fokus der zahnmedizinischen Forschung gerückt und wird hier vorrangig thematisiert. Der sogenannte rheumatische Formenkreis umfasst mehrere Hundert⁵ Erkrankungen des Bewegungsapparats, die in vier Hauptgruppen unterteilt werden können⁶:

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen/Autoimmunerkrankungen, unter anderem:

- Rheumatoide Arthritis (auch chronische Polyarthritiden genannt)
- Kollagenosen (primäres und sekundäres Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematosus, systemische Sklerodermie)
- Spondyloarthritiden (reaktive Arthritis, Arthritis psoriatica, Spondylitis ankylosans – früher Morbus Bechterew)
- Vaskulitiden (Behçet-Krankheit, granulomatöse Polyangiitis, Riesenzellarthritis)
- juvenile idiopathische Arthritis

Degenerativ-rheumatische Erkrankungen:

- Arthrose, Spondylose

Weichteilrheumatismus:

- Fibromyalgie

Stoffwechselerkrankungen mit rheumatischen Beschwerden:

- Osteoporose
- Gicht

Klinisches Bild der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) zeichnet sich durch eine symmetrische periphere Polyarthritiden (> drei Gelenke) mit Hand- und Fingerbeteiligung, Morgensteifigkeit, subkutane Rheumaknoten (30 bis 40 Prozent) sowie den Nachweis des Rheumafaktors und von Antikörpern im Blutserum aus. Frauen erkranken zwei- bis dreimal so oft wie Männer an der Entzündung von Gelenken, Sehnen und Schleimbeuteln. Meist sind zu Beginn Hand- und Fußgelenke betroffen, später kommen große Gelenke wie Knie und Schultern hinzu. Die Erkrankung ist durch eine Synovialitis (Gelenkschleimhautentzündung), eine Abnahme des Gelenkknorpels sowie Knochenerosionen gekennzeichnet. Im Gelenk bildet sich eine verdickte Zellmembran, der

Pannus. Das wuchernde Bindegewebe dringt in den Gelenkspalt ein und mindert dessen Funktion. Typischerweise schränkt zusätzlich eine Tenosynovitis der Beugesehnen die Bewegung und die Greifkraft stark ein. Gelenke und Weichteile werden fortschreitend zerstört, was zu irreversiblen Fehlstellungen führt.⁴ Die Patienten sind in der Regel nach weniger als zehn Jahren nicht mehr erwerbsfähig⁴ – etwa jeder Fünfte gibt seinen Job schon in den ersten drei Jahren nach Erkrankungsbeginn auf.² Hinzu kommen im Krankheitsverlauf extraartikuläre Manifestationen, wie das sekundäre Sjögren-Syndrom (ca. zehn Prozent der Patienten), sowie pulmonale, hämatologische und vor allem kardiovaskuläre Folgeerscheinungen. Letztere stellen die häufigste Todesursache, insbesondere aufgrund hoher Inzidenz der ischämischen Herzkrankheit und der Atherosklerose carotis, dar. Die Gesamtmortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist etwa doppelt so hoch.⁴

Ursachen und Entstehung

Die genaue Ätiologie der rheumatoiden Arthritis ist noch immer weitgehend unbekannt, wahrscheinlich spielen genetische Prädisposition sowie Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle. So erhöht Rauchen das relative Risiko etwa um das



© RFBSIP – stock.adobe.com

1,5- bis 3,5-Fache. Hinzu kommen immunologische Faktoren. Ausgangspunkt der Pathogenese ist die Aktivierung von synovialen T-Zellen, vor allem CD4⁺-T-Zellen. Sie machen im Infiltrat insgesamt 30 bis 50 Prozent aus, der Rest besteht aus weiteren immunologischen Zelltypen. T-Zellen strömen in die betroffenen Gelenke ein und stimulieren die makrophagen- und fibroblastenähnlichen Synoviozyten. Diese geben proinflammatorische Zytokine ab, darunter Interleukine (IL) und der Tumor-Nekrose-Faktor- α . Dabei nimmt TNF- α eine Schlüsselrolle ein: Er stimuliert weitere Entzündungsmediatoren (IL-1 und IL-6) und steuert neben dem Leukozyteneinstrom auch die Osteoklasten, deren Stimulation zum Knochenabbau und langfristig auch zur Entstehung von Osteoporose beiträgt. Zusätzlich wird die Knochenneubildung gehemmt.⁴

Citrullinierung als Auslöser für Autoantikörper

In diesem Prozess werden durch T-Zellen unter anderem B-Zellen in Plasmazellen umgewandelt, die den Rheumafaktor (RF) sowie die Anti-CCP-Antikörper bilden (CCP = zyklische citrullinierte Peptide). Diese Antikörper gegen citrullinierte Protein-/Peptid-Antigene (kurz ACPA) sind neben dem Rheumafaktor (bei etwa 75 bis 80 Prozent nachweis-

bar) schon mehrere Jahre vor Ausbruch der RA im Blutserum zu finden und mit 95 bis 98 Prozent spezifisch für diese Erkrankung. Daher kommt ihnen bei der Pathogenese vermutlich eine große Bedeutung zu.^{4,7,8} Die Antikörper sind gegen CCP gerichtet. Bei der Citrullinierung wandeln PAD-Enzyme (Peptidylarginin-Deiminasen) Argininreste von Proteinen in Citrullin um, welches dann von den ACPAs als „fremd“ erkannt wird. Das betrifft insbesondere die Proteine Filaggrin, Keratin, Fibrinogen und Vimentin, die in der Gelenkflüssigkeit besonders konzentriert vorkommen. ACPAs können zudem an Osteoklasten binden und stehen somit auch im Verdacht, die Knochenresorption voranzutreiben.^{4,7,9,10}

Rheumatoide Arthritis und Parodontitis bedingen sich gegenseitig

Der reziproke Zusammenhang zwischen Parodontitis (PD) und RA gilt in der Forschung als höchst wahrscheinlich.^{7,11–13} Die Ätiologie ist bei beiden Krankheitsbildern unklar, sowohl genetische (HLA-Gene bei RA), individuelle (Geschlecht, Alter) als auch Umweltfaktoren (Rauchen) scheinen eine Rolle zu spielen, außerdem werden zunehmend Infektionen diskutiert.^{7,8} Fest steht: RA und

PD lösen jeweils eine Immunantwort aus, bei der proinflammatorische Zytokine zur Entzündung des Weichgewebes und zum Knochenabbau führen.^{14,15} Sogar die Pathogenesen von PD und RA ähneln sich. Parodontopathogene Bakterien im subgingivalen Biofilm lösen bei der PD eine Immunreaktion aus und führen zur Veränderung des oralen Mikrobioms. Vor allem *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) und eventuell *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*¹⁶ kommt dabei scheinbar eine Schlüsselrolle zu. *P. gingivalis* beeinflusst sowohl Epithel- als auch Stammzellen und verändert die neutrophile Aktivität.⁷ Bei der PD exprimiert es einzigartigweise selbst prokaryotisches PAD – ähnlich den körpereigenen Formen PAD2 und PAD4 bei RA. Das Enzym citrulliniert ebenfalls „Host-Proteine“ wie Fibrin. Gegen die als körperfremd wahrgenommenen citrullinierten Peptide können dann Antikörper gebildet werden.^{7,8,17} Bei PD-Patienten ist die ACPA-Konzentration im Blutserum wie bei RA-Patienten signifikant erhöht.¹⁸ Neben der Zerstörung von Gewebestrukturen durch MMP (Matrix-Metalloproteinasen) im Biofilm setzen im späteren Verlauf der PD Zytokine wie TNF- α den Rezeptor „RANKL“ in Gang, der bei beiden Erkrankungen für den Knochenabbau mitverantwortlich ist.¹⁹

Gemeinsamkeiten von rheumatoider Arthritis und Parodontitis²⁰

RHEUMATOIDE ARTHRITIS	PARODONTITIS
Ausgangsgewebe: Membrana synovialis	Ausgangsgewebe: Parodontium
chronisch-entzündliche Erkrankung	
schubweiser Verlauf	
Gewebedestruktion durch autoaggressive Immunreaktion	
multifaktorielle Pathogenese	
bakterielle Infektion als Auslöser wird diskutiert	bakterielle Infektion mit gramnegativen, anaeroben Keimen ist Voraussetzung für die Erkrankung
genetische Prädisposition ist bekannt	genetische Prädisposition wird diskutiert
Risikofaktoren sind bekannt, z. B. Nikotinabusus, Übergewicht	Risikofaktoren sind bekannt, z. B. Nikotinabusus, Übergewicht, Stress, Medikamenteneinnahme, Mundhygiene
Assoziation mit systemischen Erkrankungen, z. B. koronare Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Osteoporose	Assoziation mit systemischen Erkrankungen, z. B. koronare Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen

Orale bakterielle DNA in der Gelenkflüssigkeit und Rheumafaktor im Biofilm

Für eine Verbindung der beiden Krankheiten spricht außerdem, dass PBDNA (parodontale bakterielle DNA vor allem von *P. intermedia* und *P. gingivalis*) in 100 Prozent der Fälle in der Gelenkflüssigkeit und zu 83,5 Prozent im Serum von RA-Patienten entdeckt wurde¹⁵ – auch wenn bis heute keines der Bakterien selbst im Gelenk gefunden werden konnte.⁷ Wie der Transport abläuft, ist unklar: Martinez-Martinez et al. vermuten, dass PBDNA als zirkulierende freie DNA (cfDNA) in den Blutkreislauf und so zu den Gelenken gelangt. Andersherum konnte der Rheumafaktor (RF) in der Gingiva, im subgingivalen Biofilm sowie im Serum von Patienten mit PD ohne RA nachgewiesen werden.⁸

RA – ein Risiko für PD und vice versa

Mehrere Studien zeigen, dass Patienten mit RA ein stark erhöhtes Risiko haben, an PD zu erkranken.^{17,21,22} Konkret wiesen sie größere Taschentiefen, mehr Attachment- und Alveolarknochenverlust auf. Dagegen gibt es sehr unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf den Blutungsindex, was jedoch auf Rheumamedikamente zurückgeführt werden könnte.^{17,19,21} Denn einige Antirheumatika wie IL-6-Antagonisten scheinen zu einer verbesserten Mundsituation beizutragen, während an-

dere (Methotrexat und TNF- α -Antagonisten) die Entzündung möglicherweise verschlechtern.²⁰ Einen weiteren nicht zu unterschätzenden Faktor stellt die eingeschränkte Funktion der Hände bei RA dar, welche eine schlechtere Mundhygiene nach sich zieht. Der Plaque-Index war bei dieser Patientengruppe in einigen Studien deutlich höher, was eventuell ein primärer Grund für das erhöhte Risiko für PD ist.²¹ Präzise Mundhygieneinstruktionen sind also unerlässlich. Daher sollten Rheumatologen auf das hohe PD-Risiko hinweisen und eine regelmäßige zahnärztliche Kontrolle empfehlen.¹⁷ Des Weiteren lassen mehrere Studien den Schluss zu, dass eine nichtchirurgische Parodontistherapie die RA positiv beeinflusst. Die Krankheitsaktivität sowie der Laborparameter ERP waren deutlich reduziert und CRP, IL-6 und TNF- α sanken ebenfalls.^{23–25}

Vice versa ist das Auftreten von RA mit einer vorhandenen PD assoziiert.^{26,27} Sie steht gar als einer der Auslöser von RA im Verdacht, wobei PBDNA als Trigger fungieren¹⁵ und/oder ACPAs eine Immunreaktion auslösen könnten, die schlussendlich zur RA führt.¹³ Darüber hinaus ist es möglich, dass die RA bei parodontaler Erkrankung schneller voranschreitet, während dies umgekehrt nicht der Fall zu sein scheint.²⁵

Schlussfolgerung

Die Forschung hat in den letzten Jahren in diesem Bereich viele neue Erkennt-

nisse gewonnen. Jedoch bestehen weiterhin Unklarheiten, was die genauen Prozesse, die Ätiologie und die Pathogenese beider Erkrankungen betrifft. Daher sind weitere Studien nötig, um den genauen Zusammenhang zwischen Parodontitis und rheumatoider Arthritis vollständig zu beschreiben. Wichtigste Schlussfolgerung muss aber – wie auch bei anderen systemischen Erkrankungen – die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Rheumatologen, Hausärzten und Zahnärzten sein. Denn alle Parteien können dazu beitragen, die Lebensqualität der Patienten entscheidend zu verbessern.

Mehr über besondere Patienten erfahren Zahnärzte quartalsweise im Sanofi Scientific Newsletter. Die Anmeldung ist auf www.dental.sanofi.de/dental-scientific-news möglich.

Hinweis: Das im Text beschriebene Vorgehen dient der Orientierung, maßgeblich sind jedoch immer die individuelle Anamnese und die Therapieentscheidung durch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt. Die Fachinformationen sind zu beachten.

Kontakt

**Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH**
Potsdamer Straße 8
10785 Berlin
Tel.: 0800 5252010
www.dental.sanofi.de