

## ABSTRACT

I de nordiske lande er der mellem 15 % og 24 % af befolkningen, der daglig indtager nikotin i form af cigaretter, e-cigaretter eller snus. Der er forbavsende lidt dokumentation for effekten af rygestop i forbindelse med parodontitis, men der er omfattende videnskabelig dokumentation for negative effekter af cigaretrykning på parodontal sundhed og på udfaldet af parodontalbehandling. Rygere har mere parodontitis, mere udtalt parodontalt fæstetab og dårligere respons på parodontalbehandling end ikkerygere. Årsagerne hertil skal søges i rygernes inflammatoriske respons og dets interaktion med en dysbiotisk biofilm i de parodontale pocher. Snus og e-cigaretter forårsager også ændringer i det parodontale miljø, men en eventuel negativ effekt af disse produkter på parodontitis er indtil videre ikke afklaret. Denne oversigtsartikel samler vores aktuelle viden om de påvirkninger, cigaretrykning, e-cigaretter og snus har på parodontitis. Vi fremlægger de biologiske forbindelser mellem cigaretrykning og parodontitis og den effekt, rykning har på udfaldet af parodontalbehandling. Endelig diskuteres mulige påvirkninger af snus og e-cigaretter på de parodontale væv.

## EMNEORD

Periodontitis | smoking | snus | e-cigarettes | inflammation | oral microbiota | periodontal therapy | smoking cessation



Korrespondanceansvarlig sidsteforfatter:  
**DAGMAR BUNÆS**  
dagmar.bunes@uib.no

## Tobaksprodukters indvirkning på den parodontale sundhed og udfaldet af parodontalbehandling

**ANNA M. HEIKKINEN**, adjunct professor, ph.d., Department of Public Health, Department of Oral and Maxillofacial Diseases, University of Helsinki, and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

**KNUT N. LEKNES**, professor, ph.d., Faculty of Medicine, Department of Clinical Dentistry - Periodontics, University of Bergen, Bergen, Norway

**ANDERS GUSTAFSSON**, professor, ph.d., Department of Dental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

**CHRISTIAN DAMGAARD**, forskningsområdeleder, lektor, ph.d., Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

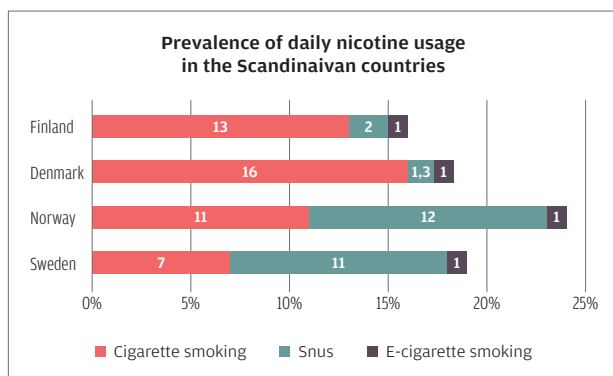
**DAGMAR BUNÆS**, associated professor, ph.d., Faculty of Medicine, Department of Clinical Dentistry - Periodontics, University of Bergen, Bergen, Norway

► Accepteret til publikation den 12. juni 2021

Tandlægebladet 2022;126:230-8

**DE NORDISKE LANDE** er der mellem 15 % og 24 % af befolkningen, der daglig indtager nikotinholdige produkter (2). Den procentvise fordeling af cigaretrygere og brugere af snus og elektroniske cigaretter (e-cigaretter) i de nordiske lande fremgår af Fig. 1 (1). I det seneste årti er der sket et fald i antallet af cigaretrygere, som imidlertid modvirkes af et øget forbrug af andre nikotinholdige produkter som snus og e-cigaretter, et forøget blandingsmisbrug af forskellige nikotinprodukter og en stigning i antallet af lejlighedsvis brugere af nikotinprodukter (3,4). I Sverige og Norge er snus nu den hyppigste form for nikotinmisbrug, mens cigaretrykning stadig er den mest udbredte form i Finland og Danmark (5). I alle fire lande er der signifikant flere mænd end kvinder, der bruger snus, mens kønsforskellene er mindre udtalte, når det gælder cigaretrykning (5). I Norge bruger 18 % af de 16-24-årige snus dagligt, mens andelen i Sverige er 11 % blandt

## Tobaksforbruget i de nordiske lande



**Fig. 1.** Prævalenserne for dagligt forbrug af cigaretter, snus og e-cigaretter i de nordiske lande.

**Fig. 1.** The prevalence of daily cigarette smoking, snus use and e-cigarette smoking in the Scandinavian countries.

16-29-årige (6,7). Til gengæld er der færre, der ryger cigaretter dagligt, 1 % blandt de 16-24-årige i Norge og 4 % blandt de 16-29-årige i Sverige (6,7).

I Danmark og Finland er cigaretrykning stadig forholdsvis udbredt også blandt de unge: 13 % af de 15-29-årige i Danmark ryger dagligt (8), og i Finland er der 7 % af de 14-18-årige, der ryger dagligt (9).

Det er uvist, om dette ændrede forbrugsmønster overordnet set er til gavn for folkesundheden, da der ikke findes større opfølgingsstudier på området. Dokumentationen består næsten udelukkende af kohortestudier blandt 20-35-årige, som fra naturens hånd har lav forekomst af parodontitis (10). Den videnskabelige evidens for kliniske virkninger af snus og e-cigaretter på parodontitis er begrænset, men det ser ud til, at brug af disse produkter har en negativ indvirkning på den parodontale sundhed (11). Endvidere har snus en lokal effekt på de parodontale væv, idet der optræder blødtvævsforandringer og gingivaretraktioner i de områder, hvor snusposen typisk anbringes (Fig. 2). Cigaretrykning har en dokumenteret kausal effekt på parodontitis, og den videnskabelige dokumentation stammer især fra kohortestudier, som har påvist både højere incidens af parodontitis og mere alvorlige tilfælde af parodontitis blandt rygere end blandt ikkerygere (12). Ifølge en svensk undersøgelse fra 2010 har rygere en 10 gange større relativ risiko for parodontitis (13). Cigaretrygere mister flere tænder og har større fæstetab og knogletab og dybere pocher end ikkerygere (Fig. 3). Modtageligheden for parodontitis synes at være dosisafhængig, idet prævalens, tandtab og fæstetab er størst blandt storrygere (14).

Cigaretrykning adskiller sig fra brug af snus og e-cigaretter ved, at rygere udover nikotinen inhalerer mere end 5.000 forskellige forbrændingsprodukter (15). E-cigaretter er elektroniske apparater, der består af en væskebeholder, en forstøver, der fordampes væsken, og en strømkilde, typisk et batteri. Væsken indeholder almindeligvis tre ingredienser: en bærersubstans (propylenglykol og/eller vegetabilisk glycerin), nikotin (enkelte e-cigaretter er dog

## Kliniske orale manifestationer af snus



**Fig. 2.** Hyperkeratotiske læsioner i mundslimhinden samt gingivaretraktioner i det område, hvor snusposen sædvanligvis anbringes.

**Fig. 2.** Hyperkeratotic lesions in oral mucosa and gingival recessions at the location where snuff pinches regularly are placed.

## Kliniske orale manifestationer af cigaretrykning hos en parodontitispatient



**Fig. 3.** Fremskreden parodontitis hos en cigaretryger. Tilstanden er karakteriseret ved gingivaretraktioner, lette kliniske tegn på gingival inflammation og misfarvning af tænderne.

**Fig. 3.** Severe periodontitis in a cigarette smoker characterized by gingival recessions, minor clinical sign of gingival inflammation, and staining of the teeth.

nikotinfri) og aromastoffer (16). Brug af e-cigaretter (dampning) indebærer inhalation af aerosoler, som frigives fra den opvarmede væske. Den hurtige udvikling inden for design og væske-sammensætning udgør en udfordring, når man skal undersøge e-cigaretters virkning på den parodontale sundhed (17). Det er lovligt at sælge e-cigaretter i Danmark og Sverige, mens det ikke er lovligt at sælge nikotinholdige væskepølser i Norge og Finland. Svensk snus er et røgfrit tobakspulver, som er pasteuriseret med henblik på at dræbe mikroorganismer og reducere mængden af tobaksspecifikke nitrosaminer (TSNA). Mængden af nikotin, ▶

som optages gennem mundslimhinden, afhænger af produktets fugtighed, pH og fysiske karakteristika samt af, hvordan tobakken anbringes i mundhulen (11). På grund af de lave TSNA-koncentrationer i svensk snus anses anvendelse af produktet for at være mindre skadeligt end fx cigaretrykning (18).

De celler og væv, der først udsættes for tobaksstoffer, forbrændingsprodukter og aerosoler, er de parodontale væv og den orale mikrobiota. Derfor er det økologiske miljø, der skal sikre den parodontale sundhed kraftigt belastet af de mange toksiske stoffer, der frigives i forbindelse med nikotinmisbrug. Tobakkens og e-cigaretternes skadelige effekt på parodontiet afhænger af de skadelige stoffers dosis og koncentration, de opportunistiske bakterier, der er til stede i den gingivale sulcus, og det inflammatoriske værtsvar. Formålet med denne artikel er at give en oversigt over vores aktuelle viden om de patologiske mekanismer ved almindeligt anvendte nikotinprodukter, samt hvordan de påvirker udviklingen og behandlingen af parodontitis.

### EFFEKTER AF CIGARETRYKNING OG ANDRE NIKOTINPRODUKTER PÅ DEN SUBGINGIVALE MIKROBIOTA

Samspillet mellem tobaksprodukter og orale biofilm er kompliceret, fordi tobaksrygning påvirker sammensætningen af den subgingivale mikrobiota både direkte og indirekte. Stofferne har direkte indvirkning på biofilmens dannelse og modning, og den indirekte effekt sker via påvirkning af immunforsvaret. Tobaksrygning ser ud til både at fremme en dysbiotisk parodontal mikrobiota og at lette kolonisering med parodontitisassocierede bakterier (19).

#### Den subgingivale mikrobiota: effekt af cigaretrykning

I gennem flere årtier har forskere dyrket og analyseret subgingivale mikrobiologiske prøver fra rygere og ikkerygere, og resultaterne har vist forøget forekomst af parodontitisassocierede bakterier hos rygerne (20). Rygestop ser derimod ud til i løbet af 12 måneder at forbedre den parodontale status ved at reducere mængden af parodontitisassocierede bakterier og forøge mængden af arter, der er forenelige med parodontal sundhed (21). Nyere undersøgelser med mere præcise molekylære teknikker har imidlertid vist mere modstridende resultater med hensyn til forekomsten af bakterier, der traditionelt forbindes med parodontitis, og diversiteten af den subgingivale mikrobiota hos rygere og ikkerygere. Ved hjælp af 16S rDNA sekventeringsteknologi har man kunnet vise, at rygere uafhængigt af deres parodontale sundhedstilstand har en særlig mikrobiota, der adskiller sig fra ikkerygeres ved at indeholde flere opportunistiske patogener (22). Et gennemgående træk er, at intermediære kolonisatorer af slægten *Fusobacterium* forekommer i større mængder i den subgingivale biofilm hos rygere (22,23). *Fusobakterier*, især *F. nucleatum*, menes at spille en nøglerolle som brobyggere mellem kommensale bakterier og parodontitisassocierede bakterier. Høj forekomst af *Fusobacterium* hos rygere kan derfor bidrage til, at parodontitis hos rygere kan progrediere til en mere alvorlig tilstand.

Selv om meget tyder på, at rygning har en negativ indflydelse på den subgingivale mikrobiota, er de bagvedliggende

mekanismer dog uafklarede. Rygning ser ud til at svække det subgingivale økosystems resiliens ved gingivitis og lette tidlig kolonisering med Gram-negative anaerobe bakterier, som forbindes med parodontitis (24). Følgelig bliver den subgingivale mikrobiota dårligere udrustet til at opretholde den parodontale sundhed. En tidligt opstået dysbiose i den orale biofilm hænger sammen med tobaksinducerede forandringer i ekspresion af gener og proteiner hos virulente parodontale bakterier som fx *Porphyromonas gingivalis* (25). De patogene mikroorganismer reagerer på tobakspåvirkningerne med ændringer i den ydre membrans proteiner og virulensfaktorer, hvilket fører til en opregulering af biofilmens vækst og virulens (26). Endvidere synes den lave ilttension i parodontale pocher hos rygere at fremme vækst af anaerobe eller fakultativt anaerobe arter (26). Rygeres ændrede værtsrespons kan ligeledes medføre ændringer i den subgingivale mikrobiota. Dannelse af reaktive iltarter kan forstyrre den intracellulære nedkæmpning af invaderende parodontale bakterier, ligesom svækkelse af neutrofile granulocytters kemotaksi og fagocytose medfører reduceret bortskafning af parodontale bakterier (27). Endvidere kan nedsatte mængder af immunglobuliner rettet mod specifikke parodontale bakterier (*P. gingivalis*, *Prevotella nigrescens* og *Campylobacter rectus*) (28) i serum tyde på, at rygning fremmer en økologisk niche, hvor bakterier, der forbindes med parodontitis, kan trives.

#### Den subgingivale mikrobiota: Effekt af e-cigaretter og snus

Brug af e-cigaretter stresser det subgingivale miljø ved at udsætte det for aerosoler og andre toksiske forbindelser, og derigennem påvirkes også koloniseringen af komplekse heterogene bakterielle biofilm (29). De er indikationer på, at ændringer i det orale mikrobiom kan påvises tidligere hos e-cigaretbrugere end hos cigaretrygere, og undersøgelser af spyttets mikrobiom ved hjælp af 16S rDNA amplicon sekventering har vist forøget forekomst af parodontitisassocierede bakterier hos e-cigaretbrugere (30). Endvidere er det orale mikrobiom stort set ens hos e-cigaretbrugere, uanset om de er rygere, eksrygere eller aldrig har røget, hvilket tyder på, at nikotins effekt på de bakterielle samfund overskygges af aerosolens indhold af propylenglykol og glycerol (30). Biofilmdannelse er en energikrævende proces, og glycerol er et vigtigt element i lipidsyntesen hos Gram-positive bakterier, hvor stoffet tilfører energi, der kan lette opportunistiske bakteriers intracellulære vækst. Der er dog behov for prospektive studier til yderligere belysning af e-cigaretters betydning for parodontale bakteriers virulens hos parodontalt sunde e-cigaretbrugere.

De forskellige kemiske sammensætninger af forskellige røgfri tobaksprodukter påvirker produkternes toksiske og patogene virkning på den subgingivale mikrobiota. Et *in vitro*-studie af Liu et al. tyder på, at røgfri tobak ødelægger den sunde økologiske balance og påvirker parodontale bakteriers vækst og overlevelse (31), men generelt er den videnskabelige dokumentation for skadevirkninger af snus i relation til parodontal sundhed begrænset, og også på dette felt er der behov for prospektive studier.

## EFFEKTER AF CIGARETRYGNING OG ANDRE NIKOTINPRODUKTER PÅ INFLAMMATION

### Lokal inflammation

Den parodontale læsion er karakteriseret ved kronisk inflammation, som udløses af dannelse af polymikrobiel biofilm. Cytokiner, komplementfaktorer, enzymer og andre mediatorer frigives, og derved fremmes vævsdestruktion, fæstetab og knogleresorption. Alvorligheden og progressionshastigheden af parodontitis kan modificeres af miljøfaktorer og risikofaktorer (32). Der er mange biomarkører (fx inflammationsmediatorer og enzymer) og mikrobielle metabolitter i saliva, gingivalvæske (GCF) og periimplantær sulcusvæske (PISF) (33). Forskning tyder på, at rygere både kan have forøgede (34) og reducerede mængder af GCF (35). Nikotin forårsager vasokonstriktion og reducerer gingival blødning, og dermed kan sygdomsaktivitet i parodontiet lettere overses hos rygere (36). Ændringer i det inflammatoriske respons kan medføre svækket funktion af neutrofile granulocytter hos rygere (37). Man mener, at reduceret forekomst eller aktivitet af et lokalt proinflammatorisk cytokin (fx IL-1 $\beta$  og IL-6) kan være involveret i udvikling af parodontitis hos rygere (38), idet de lokale inflammatoriske processer forstyrres, og der opstår et dysfunktionelt respons på bakterielle lipopolysakkarider. Der er også hos rygere påvist reduceret rekruttering af inflammationsceller til områder med

## klinisk relevans

En forståelse af patogenesen for parodontitis hos nikotinmisbrugere er en forudsætning for optimal behandling af patienter med parodontitis. Alle patienter i tandlægestolen bør i forbindelse med kliniske undersøgelser udspørges om deres tobaksvaner. Brugere af cigaretter, e-cigaretter og snus bør tilbydes et forebyggende program med mulighed for rygestopkurser og regelmæssig odontologisk undersøgelse med særligt fokus på undersøgelse af parodontiet og mundslimhinder. Cigaretrygere skal oplyses om, at de har forøget risiko for parodontitis, og at resultaterne efter parodontalbehandling kan være suboptimale. Det er ekstra vigtigt, at rygere følger et struktureret støttebehandlingsprogram, og rygestop bør være en integreret del af parodontalbehandling.

parodontal infektion og reduceret knogleremodellering (39). Matrixmetalloproteinaser (MMPs) spiller en vigtig rolle i regulering af værtsresponsen i forskellige faser af den inflammatoriske proces og nedbryder desuden den ekstracellulære matrix ved parodontitis. Matrixmetalloproteinase 8 (MMP8) er blevet identificeret som det vigtigste kollagenolytiske enzym i forbindelse med aktiv parodontal nedbrydning ved ▶

## Patogenesen ved parodontitis hos cigaretrygere

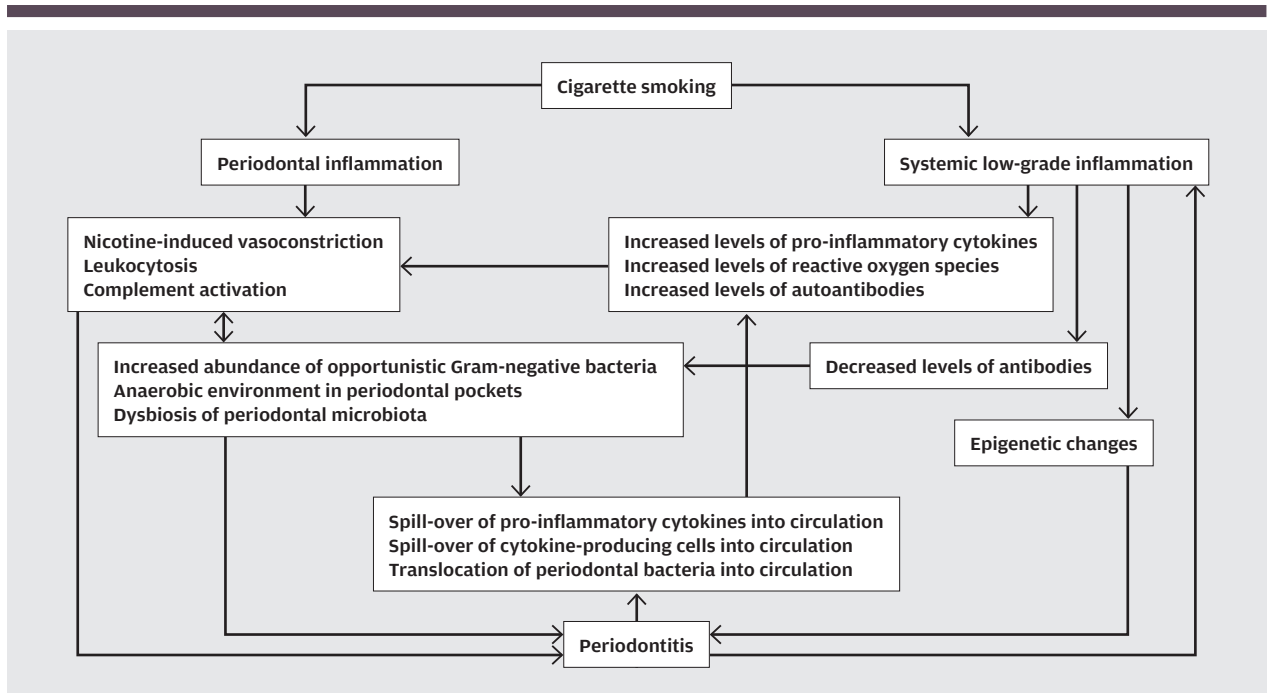


Fig. 4. Illustration af de patologiske mekanismer ved cigaretrygeres modificerede inflammatoriske respons over for en dysbiotisk parodontal mikrobiota. Figuren samler de oplysninger, der er omtalt i afsnittet om cigaretrykning og inflammation.

Fig. 4. Illustration of pathological mechanisms by the modified host-inflammatory responses in cigarette smokers to dysbiotic periodontal microbiota. The figure is a compilation of the findings mentioned in the section about cigarette smoking and inflammation.

inflammatoriske processer (33), men effekten af tobaksrygning på aktiviteten af MMP-8 er varierende (40).

### Systemisk inflammation

Rygning er en velkendt risikofaktor for en lang række sygdomme som fx cancer og forskellige kroniske inflammatoriske tilstande som kardiovaskulære sygdomme, reumatoid arthritis, obstruktiv lungesygdom og Crohns sygdom. De systemiske virkninger af rygning, især cigaretrygning, er derfor blevet meget grundigt undersøgt, mens virkningerne af andre nikotinprodukter er mindre udforskede. Mange af rygningens systemiske virkninger er potentielt skadelige for den parodontale sundhed.

#### Systemisk inflammation og cigaretrygning

Cigaretrygning fremkalder gentagne inflammatoriske reaktioner i luftvejene og dermed kronisk aktivering af immunsystemet (Fig. 4). Som nævnt ovenfor indeholder cigaretrøg et stort antal stoffer ud over nikotin; men der er to vigtige reaktionsveje: i) røgen interagerer med lungevævet og forårsager en lokal inflammation, der frigiver proinflammatoriske mediatorer til blodbanen og dermed skaber en systemisk inflammation, ii) en mere direkte reaktionsvej er, at stoffer fra røgen spredes fra lungerne til blodbanen og forårsager et inflammatorisk respons. Hver eneste cigaret forårsager en lille forøgelse af den systemiske inflammation, som afspejles i et øget antal hvide blodlegemer (neutrofile granulocytter, makrofager og lymfocytter) (41). Kroniske rygere har forhøjede niveauer af kendte inflammationsmarkører som antal hvide blodlegemer, kapselreaktivt protein (CRP), fibrinogen, intercellulært adhæsionsmolekyle-1 (ICAM-1) og E-selektin og desuden forhøjede niveauer af proinflammatoriske cytokiner (fx TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-6, IL-8, IL-13), som er korreleret til aktuel og tidligere eksponering for røg (42).

Selv om cirkulerende leukocytter viser tegn på at være aktiveret (42), er nedsat leukocytfunktion et almindeligt fund hos rygere, idet rygning over tid nedsætter mængden af immunglobuliner (28). Dertil kommer, at rygning medfører omfattende ændringer i DNA-metylering i hele genomet, og de deraf følgende epigenetiske forandringer kan påvirke inflammationen (44).

#### Neutrofile granulocytter

Neutrofile granulocytter spiller en nøglerolle i det innate immunsystem og er dermed afgørende for vores forsvar imod bakteriel invasion; men samtidig er de involveret i vævsnedbrydningen ved parodontitis. Aktiverede neutrofile granulocytter danner reaktive iltarter (reactive oxygen species, ROS) og frigiver vævsnedbrydende proteaser og kollagenaser. Mange studier har fundet tegn på afvigende respons af neutrofile granulocytter ved parodontitis både lokalt i læsionen og i de cirkulerende (perifere) celler (27).

Hos rygere viser cirkulerende neutrofile granulocytter tegn på aktivering med øget ekspresion af adhæsionsmolekyler og frigivelse af intracellulære proteiner som elastase og MMP8. Nogle studier tyder på, at cirkulerende neutrofile granulocytter hos rygere er aktiveret på en sådan måde, at de ved senere eksponering for et givet stimulus (fx interaktion med bakterier

i den parodontale læsion) reagerer kraftigere med et forøget oxidativt udbrud (burst), frigivelse af vævsnedbrydende enzymer og sågar NETose (celledød) (45).

#### Oxidativt stress

Rygning kan fremkalde en systemisk forøgelse af det oxidative stress. Ved rygning forekommer der meget høje koncentrationer af ROS både i tjærefasen og i gasfasen. Oxidativt stress indgår i en række kroniske inflammatoriske sygdomme, fx kardiovaskulære sygdomme, reumatoid arthritis og parodontitis (46). Dannelse af ROS er et vigtigt led i vores forsvar mod invaderende bakterier, men er et tveægget sværd, da overdreven udskillelse af ROS vil have skadelige virkninger på de omgivende væv.

Rygning kan føre til øget frigivelse af ROS i parodontiet via præaktivering af cirkulerende leukocytter, især neutrofile. Rygning forårsager også forøget systemisk oxidativt stress (47).

#### E-cigaretter og snus

E-cigaretter kan være skadelige for den menneskelige organisme ved at forårsage inflammation og forøget oxidativt stress i luftvejene, om end i mindre grad end cigaretter (48). Det er endnu ikke afklaret, om disse systemiske virkninger påvirker den parodontale sundhed. E-cigaretter er en relativt ny måde at formidle nikotin på, og der er behov for mere forskning til at belyse de generelle og især de lokale parodontale virkninger af produktet (49).

Snus ser ud til at have begrænset effekt på den generelle sundhed. Epidemiologiske studier har dog vist, at snusbrugere har forøget risiko for kardiovaskulære sygdomme, herunder forhøjet blodtryk (1), og for visse cancertyper (50). Mekanismer bag disse sammenhænge er ikke afklaret; men tobaksrøg og røgfri tobak indeholder adskillige karcinogene stoffer.

## EFFEKTER AF CIGARETRYGNING PÅ PARODONTALBEHANDLING

Indtil videre foreligger der ikke megen information om effekten af snus og e-cigaretter på parodontalbehandling, og den smule, der findes, synes ikke at være i overensstemmelse med de kliniske studier, der har undersøgt effekten af rygning på nonkirurgisk og kirurgisk parodontalbehandling.

### Nonkirurgisk behandling

Bortset fra opfordring til rygestop er behandlingen af parodontitis ens for rygere og ikkerygere. Nonkirurgisk behandling med mekanisk fjernelse af plak er normal procedure, selv om der er dokumenteret dårligere behandlingsresultater hos rygere (51,52). En række kliniske studier i Sverige i 1980'erne og 1990'erne gav startskuddet til systematiske undersøgelser af rygningens virkning på parodontalbehandling og førte til prospektive studier, hvor man sammenlignede pochedybder, gingival blødning, plakindeks og forekomst af parodontitisbakterier hos rygere og ikkerygere efter nonkirurgisk parodontalbehandling. Metaanalyser af rygningens effekt på nonkirurgisk behandling viste, at ikkerygere i gennemsnit opnåede 0,1 mm større pochedyber end rygere. Ved initiale pochedybder over 5 mm var gevinsten dog 0,4 mm. Der blev ikke fundet

signifikante forskelle i fæsteniveau (CAL) (51). Selv om disse tal ser meget små ud, er pochereduktionen blandt rygere dog klinisk relevant. Prospektive studier af behandlingsresultater på fladeniveau bekræfter, at rygere responderer dårligere på nonkirurgisk behandling, især ved flader med plak, ved flerrodede tænder og i dybe parodontale pocher. Sandsynligheden for, at en poche på 6 mm lukker (dvs. reduceres til  $\leq 4$  mm), er hos rygere anslået til 31 % for flerrodede tænder og 51 % for enrodede tænder, mens de tilsvarende tal for ikkerygere er henholdsvis 43 % og 64 %. Ved pochedybde på 7 mm er sandsynligheden for lukning hos rygere 12 % ved flerrodede tænder og 25 % ved enrodede tænder, mens de tilsvarende tal hos ikkerygere er 20 % og 36 % (53).

### Kirurgisk behandling

Parodontalkirurgi har til formål at opnå pochereduktion og genetablere parodontal sundhed. Aktive rygere kan have gavn af kirurgisk behandling, om end man i en metaanalyse har beregnet, at rygere ved kirurgisk behandling opnår 0,4 mm mindre pochereduktion og fæstegevinst end ikkerygere (54). Fæstegevinsten efter lapoperation ved furkaturinvolvering af klasse I-II udgjorde hos rygere kun 50 % af gevinsten hos ikkerygere. I en prospektiv kohorteundersøgelse vurderede man behandlingsresultaterne efter nonkirurgisk og kirurgisk behandling hos 40 rygere og 40 ikkerygere (55). Både rygere og ikkerygere responderede på behandlingen med en reduktion i antallet af patologiske pocher (PD  $\geq 5$  mm plus BoP), men risikoen for forekomst af restpocher var højere hos rygere end hos ikkerygere (OR = 2,01; justeret OR = 1,90). Endvidere medfører rygning en dosisafhængig svækkelse af den parodontale sårheling (Fig. 5), og rygningens negative effekt på knogleregeneration anslås til 2,1 mm (56).

### Kontrol- og støttebehandling

Rygere, der indgår i et regelmæssigt kontrolforløb efter parodontalbehandling, mister flere tænder og mere marginal knogle og opnår mindre pochereduktion og fæstegevinst end ikkerygere (57,58). De fleste patienter med recidiverende parodontitis er rygere, og storrygning er en risikofaktor for sygdomsprogression i støttebehandlingsfasen (49). I et opfølgingsstudie fandt man, at rygere havde højere risiko for persisterende patologiske pocher (PD  $\geq 5$  mm plus BoP) efter 12 måneders støttebehandling (OR = 2,78; P = 0,001) (58). Effekten var mest udtalt ved enrodede tænder i overkæben (OR = 5,08; P = 0,001), hvilket kunne tyde på en direkte lokal virkning af røgen i dette område. Generelt er der sammenhæng mellem tobaksforbruget og udfaldet af parodontalbehandling, og det er derfor tænkeligt, at rygestop kan forbedre behandlingsresponsen og reducere risikoen for recidiv af aktiv sygdom i støttebehandlingsfasen (59).

### EFFEKTER AF RYGESTOP PÅ PARODONTITIS

Der findes ikke meget information om effekten af rygestop på incidens, progression eller behandlingsrespons ved parodontitis, men en nyere systematisk oversigt med metaanalyse af prospektive longitudinelle observations- og interventionsstudier har konkluderet, at rygestop reducerede risikoen for debut

## Svækket sårheling hos cigaretryger



**Fig. 5.** Nekrose af lappen efter parodontal lapoperation hos storryger.

**Fig. 5.** Necrosis of a periodontal flap following periodontal surgery in a heavy smoker.

og progression af parodontitis og forbedrede resultaterne ved nonkirurgisk parodontalbehandling (12). Der er desuden dokumentation for, at tiltag med opfordring til rygestop og forbedret kontrol med diabetes er effektive, hvilket understreger betydningen af aktiv støtte til adfærdændringer i forbindelse med parodontalbehandling (60). På den baggrund anbefaler European Federation of Periodontology en aktiv indsats for rygestop i den nyligt udgivne behandlingsvejledning (61). Epidemiologiske studier har påvist en gavnlig effekt af rygestop på fæsteniveau og radiologisk bedømt knogletab (62,63). En positiv effekt kunne påvises allerede seks år efter rygestop hos unge personer, mens andre undersøgelser tyder på, at det kan tage helt op til 11 år, før eksrygere kommer ned på samme parodontitisrisiko som personer, der aldrig har røget (14).

I et retrospektivt studie har man undersøgt den dosisafhængige effekt af rygning og effekten af rygestop på tab af tænder som følge af parodontitis hos patienter, der igennem mange år følger et regelmæssigt kontrolforløb (59). Med henblik på at evaluere effekten af rygevaner på tab af tænder blev 258 patienter inddelt i følgende fire grupper: 1. Ikkerygere; 2. Eksrygere; 3. Moderate rygere (< 10 cigaretter/dag); 4. Storrygere (> 10 cigaretter/dag). Man registrerede antallet af år siden rygestopet for eksrygerne (Gruppe 2) og for de patienter i Gruppe 3 og 4, som kvittede tobakken i løbet af opfølgingsperioden. I alt blev der mistet 264 tænder på grund af parodontitis i løbet af observationsperioden (10-47 år). Det gennemsnitlige tandtab pr. år var 0,03 blandt ikkerygerne, 0,05 blandt eksrygerne, 0,08 blandt de aktive moderate rygere og 0,11 blandt de aktive storrygere. Både storrygere og moderate rygere måtte vente omkring 15 år efter rygestop, før de kom ned på samme lave risiko for tandtab som ikkerygerne.

Efter et rygestop udskilles tobaksprodukter hurtigt fra organismen, men rygningens systemiske skadevirkninger på inflammation kan vare ved i måneder og år. Fx kan de negative virkninger på kardiovaskulære sygdomme og cancer spores selv 20 år efter rygestopet (64). Forøget forekomst af visse proinflammatoriske markører og antigener kan skyldes langsomt helende skader på blodkar og lungevæv, som kan fortsætte ▶

med at producere inflammationsmolekyler i årevis efter et rygestop (65). Også CRP og antallet af neutrofile granulocytter kan være forhøjede efter henholdsvis 10 og 20 år, og plasminogenaktivatorantigen, som er en indikator for endotel dysfunktion, er påvist i forhøjet niveau i fem år og normaliseres først fuldstændigt 20 år efter rygestop (66).

### Effekt af rygestop på parodontalbehandling

Den ekstra gevinst ved rygestop i forbindelse med parodontalbehandling kan indirekte bedømmes ud fra to studier, hvor alle patienter fik tilbudt både nonkirurgisk behandling og rygestopforløb (67,68). Ved opfølgende undersøgelser efter seks og 24 måneder kunne man påvise bedre resultater i form af pochereduktion (67,68) og fæstegevinst (68) hos eksrygere end hos rygere og personer, der holdt op med at ryge, men begyndte igen. Det synes således fornuftigt at antage, at rygestop kan give en moderat ekstra behandlingsgevinst i forbindelse med parodontalbehandling. En nylig udgivet systematisk oversigt synes at bekræfte, at rygestop kan forbedre behandlingsresultaterne de første 12 måneder efter afsluttet parodontalbehandling (12).

### KONKLUSIONER

Tobaksrygning fører til en forøget systemisk inflammation, der bidrager til rygningens skadevirkninger på parodontiet. Inflammatoriske biomarkører og bakterielle stofskifteprodukter i de orale vævsvæsker er også udtryk for en inflammatorisk proces, der medfører vævsdestruktion og forøget følsomhed for parodontitis. Nikotin inducerer en vasokonstriktion, der i klinikken kan skjule den parodontale inflammation og progressionen af parodontitis. Virkningerne af e-cigaretter og snus er ikke så godt udforskede, men disse produkter ser ud til at have en negativ systemisk inflammatorisk effekt, om end i mindre grad end ved rygning. Udover den indirekte lokale og systemiske effekt på immunresponset har cigaretter, snus og e-cigaretter også en direkte effekt på biofilmens dannelse og modning.

Selv om der er påvist dårligere behandlingsresultater hos rygere, anvender vi de samme metoder ved behandling af rygere og ikkerygere. Opfordring til rygestop bør være et led i behandlingen af parodontitis hos rygere. Det er vigtigt, at tobaksrygningen efter rygestop ikke erstattes af røgfri tobaksprodukter som e-cigaretter og snus, da nikotinindholdet i disse produkter kan fastholde brugeren i en nikotinafhængighed og føre til langvarigt misbrug af røgfri tobaksprodukter. ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

### INFLUENCE OF TOBACCO PRODUCTS ON PERIODONTAL HEALTH AND OUTCOME OF PERIODONTAL THERAPY

Between 15-24% of Nordic population are daily users of nicotine in form of cigarettes, e-cigarettes, or snuff. Despite surprisingly limited documentation on the effect of smoking cessation on periodontitis, extensive research has documented negative effects of cigarette smoking on periodontal health and outcomes of periodontal therapy. Smokers have more periodontitis, more severe periodontal attachment loss and impaired outcomes of periodontal therapy than non-smokers. The key underlying

mechanism in smokers is the host inflammatory response and its interaction with a dysbiotic biofilm in the periodontal pockets, leading to more severe attachment loss. Snuff and e-cigarettes also induce periodontal environmental alterations, however, a negative effect on periodontitis is not well documented. This review presents the current understanding of the influence of cigarette smoking, e-cigarette vaping and snus on periodontitis. The biological links between cigarette smoking and periodontitis, and the extent to which smoking affects periodontal therapy are presented. In addition, associative mechanisms from snus and e-cigarettes on periodontal tissues are discussed.

## LITTERATUR

- Clarke E, Thompson K, Weaver S et al. Snus: a compelling harm reduction alternative to cigarettes. *Harm Reduct J* 2019;16:62.
- WHO. Tobacco surveillance policy. (Set 2021 juli). Tilgængelig fra: URL: [https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country\\_profile/](https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/)
- Solecki S, Adegite E, Turchi R. Clearing the air: adolescent smoking trends. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:670-4.
- Danielsson M, Lammi A, Siitonen S et al. Alarming development of dual snus and cigarette usage among young Finnish males. *BMC Public Health* 2019;19:1249.
- Ollila H, Ruokolainen O, Sandström P, Nuuska Suomessa ja muissa Pohjoismaissa. TUTKIMUKSESTA TIIVISTI 11/2021, THL
- FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN. Statistik & rapportering. Daglig tobaksrökning. (Set 2021 juli). Tilgængelig fra: URL: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/tolkad-rapportering/folkhalsans-utveckling/resultat/levnadsvanor/tobaksrokning-daglig/>
- HELSEDIREKTORATET. Statistikk og historikk om røyking, snus og e-sigaretter. (Set 2021 juli). Tilgængelig fra: URL: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/tobakk-royk-og-snus/statistikk-om-royking-bruk-av-snus-og-e-sigaretter>
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Danskernes rygevaner 2019 – Delrapport 1: Nikotinafhængighed. (Set 2021 juli). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Danskernes-rygevaner-2019/Danskernes-rygevaner-2019-Delrapport-1-Nikotinafhængighed.pdf>

- rygevaner-del-1.ashx?la=da&hash=F4301A639FD3980FF56B1CA40E38701E26300064
9. Kinnunen JM, Pere L, Raisamo S et al. Nuorten terveystapatutkimus 2019 Nuorten tupakkatuotteiden ja päihteiden käyttö sekä rahapeelaaminen SOSIAALI- JA TERVEYSMINISTERIÖN RAPORTTEJA JA MUISTIOITA 2019:56
  10. Offenbacher S, Weathers DR. Effects of smokeless tobacco on the periodontal, mucosal and caries status of adolescent males. *J Oral Pathol* 1985;14:169-81.
  11. Kumar PS. Interventions to prevent periodontal disease in tobacco-, alcohol-, and drug-dependent individuals. *Periodontol* 2000 2020;84:84-101.
  12. Leite FRM, Nascimento GG, Baake S et al. Impact of smoking cessation on periodontitis: a systematic review and meta-analysis of prospective longitudinal observational and interventional studies. *Nicotine Tob Res* 2019;21:1600-8.
  13. Bergstrom J. Smoking rate and periodontal disease prevalence: 40-year trends in Sweden 1970-2010. *J Clin Periodontol* 2014;41:952-7.
  14. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2000;71:743-51.
  15. Borgerding M, Klus H. Analysis of complex mixtures – cigarette smoke. *Exp Toxicol Pathol* 2005;57 (Suppl 1):43-73.
  16. Holliday R, Chaffee BW, Jakubovics NS et al. Electronic cigarettes and oral health. *J Dent Res* 2021; 220345211002116:doi:1177/00220345211002116.
  17. Kumar PS, Clark P, Brinkman MC et al. Novel nicotine delivery systems. *Adv Dent Res* 2019;30:11-5.
  18. Lee PN. The effect on health of switching from cigarettes to snus – a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013;66:1-5.
  19. Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res* 2010;89:1247-53.
  20. van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG et al. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001;72:666-71.
  21. Delima SL, McBride RK, Preshaw PM et al. Response of subgingival bacteria to smoking cessation. *J Clin Microbiol* 2010;48:2344-9.
  22. Moon JH, Lee JH, Lee JY. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in Korean chronic periodontitis patients. *Mol Oral Microbiol* 2015;30:227-41.
  23. Bizzarro S, Loos BG, Laine ML et al. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in periodontitis: an exploratory study using traditional targeted techniques and a next-generation sequencing. *J Clin Periodontol* 2013;40:483-92.
  24. Joshi V, Matthews C, Aspiras M et al. Smoking decreases structural and functional resilience in the subgingival ecosystem. *J Clin Periodontol* 2014;41:1037-47.
  25. Bagaitkar J, Daep CA, Patel CK et al. Tobacco smoke augments *Porphyromonas gingivalis*-*Streptococcus gordonii* biofilm formation. *PLoS One* 2011;6:e27386.
  26. Jiang Y, Zhou X, Cheng L et al. The impact of smoking on subgingival microflora: From periodontal health to disease. *Front Microbiol* 2020; 11:66.
  27. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A et al. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *J Dent Res* 2007;86:718-22.
  28. Kawada T. Smoking-induced leukocytosis can persist after cessation of smoking. *Arch Med Res* 2004;35:246-50.
  29. Ganesan SM, Dabdoub SM, Nagaraja HN et al. Adverse effects of electronic cigarettes on the disease-naïve oral microbiome. *Sci Adv* 2020;6:eaa20108.
  30. Pushalkar S, Paul B, Li Q et al. Electronic cigarette aerosol modulates the oral microbiome and increases risk of infection. *iScience* 2020;23:100884.
  31. Liu M, Jin J, Pan H et al. Effect of smokeless tobacco products on human oral bacteria growth and viability. *Anaerobe* 2016;42:152-61.
  32. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17038.
  33. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilähti J et al. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol Res* 2011;63:108-13.
  34. Ustün K, Alptekin NO. The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *Eur J Dent* 2007;1:236-9.
  35. Morozumi T, Kubota T, Sato T et al. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2004;31:267-72.
  36. Hayman L, Steffen MJ, Stevens J et al. Smoking and periodontal disease: discrimination of antibody responses to pathogenic and commensal oral bacteria. *Clin Exp Immunol* 2011;164:118-26.
  37. Güntsch A, Erler M, Preshaw PM et al. Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *J Periodontol Res* 2006;41:184-8.
  38. Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK et al. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011;38:219-28.
  39. Kashiwagi Y, Yanagita M, Kojima Y et al. Nicotine up-regulates IL-8 expression in human gingival epithelial cells following stimulation with IL-1 $\beta$  or *P. gingivalis* lipopolysaccharide via nicotinic acetylcholine receptor signalling. *Arch Oral Biol* 2012;57:483-90.
  40. Heikkinen AM, Mäntylä P, Leppilähti J et al. Oral fluid biomarkers in smoking periodontitis patients and systemic inflammation. In Singh Virdi M, editor, *Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry*. Rijeka, Croatia: INTECHopen. 2015. p. 505-523 <https://doi.org/10.5772/59813>
  41. van der Vaart H, Postma DS, Timens W et al. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax* 2004;59:713-21.
  42. Fröhlich M, Sund M, Löwel H et al. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J* 2003;24:1365-72.
  43. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:J258-65.
  44. Zeilinger S, Kühnel B, Klopp N et al. Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS One* 2013;8:e63812.
  45. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol* 2012;15:56-83.
  46. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol* 2000 2020;84:45-68.
  47. Batatinha HAP, Rosa Neto JC, Krüger K. Inflammatory features of obesity and smoke exposure and the immunologic effects of exercise. *Exerc Immunol Rev* 2019;25:96-111.
  48. Merezek-Sadowska A, Sitarek P, Zielinska-Blizniewska H et al. A summary of in vitro and in vivo studies evaluating the impact of e-cigarette exposure on living organisms and the environment. *Int J Mol Sci* 2020;21:652.
  49. Figueredo CA, Abdelhay N, Figueredo CM et al. The impact of vaping on periodontitis: A systematic review. *Clin Exp Dent Res* 2021;7:376-84
  50. Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: carcinogenicity and effects on response to cancer treatment – a review. *Front Oncol* 2015;5:196.
  51. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol* 2004;75:196-209.
  52. Chang Y, Woo HG, Lee JS et al. Better oral hygiene is associated with lower risk of stroke. *J Periodontol* 2021;92:87-94.
  53. Tomasi C, Leyland AH, Wennström JL. Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach. *J Clin Periodontol* 2007;34:682-90.
  54. Kotsakis GA, Javed F, Hinrichs JE et al. Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2015;86:254-63.
  55. Bunæs DF, Lie SA, Enersen M et al. Site-specific treatment outcome in smokers following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2015;42:933-42.
  56. Patel RA, Wilson RF, Palmer RM. The effect of smoking on periodontal bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012;83:143-55.
  57. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 2008;35:685-95.
  58. Bunæs DF, Lie SA, Åström AN et al. Site-specific treatment outcome in smokers following 12 months of supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2016;43:1086-93.
  59. Ravidà A, Troiano G, Qazi M et al. Dose-dependent effect of smoking and smoking cessation on periodontitis-related tooth



loss during 10-47 years periodontal maintenance – A retrospective study in compliant cohort. *J Clin Periodontol* 2020;47:1132-43.

60. Ramseier CA, Woelber JP, Kitzmann J et al. Impact of risk factor control interventions for smoking cessation and promotion of healthy lifestyles in patients with periodontitis: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2020;47(Supp 22):90-106.
61. Sanz M, Herrera D, Kerschull M et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020;47 (Supp 22):4-60.
62. Jansson L, Lavstedt S. Influence of smoking on marginal bone loss and tooth loss – a prospective study over 20 years. *J Clin Periodontol* 2002;29:750-6.
63. Thomson WM, Broadbent JM, Welch D et al. Cigarette smoking and periodontal disease among 32-year-olds: a prospective study of a representative birth cohort. *J Clin Periodontol* 2007;34:828-34.
64. Reid A, de Klerk NH, Ambrosini GL et al. The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking. *Occup Environ Med* 2006;63:509-12.
65. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG et al. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2005;26:1765-73.
66. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A et al. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:603-10.
67. Preshaw PM, Heasman L, Stacey F et al. The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:869-79.
68. Rosa EF, Corraini P, Inoue G et al. Effect of smoking cessation on non-surgical periodontal therapy: results after 24 months. *J Clin Periodontol* 2014;41:1145-53.