



# Årets nordiske fællestema afsluttes

I sidste nummer af Tandlægebladet blev de nye klassifikationer af parodontale og periimplantære sygdomme gennemgået samt behandling af parodontitis og periimplantitis i temaet om ”Parodontale og periimplantære sygdomme i de nordiske lande”. I dette nummer fortsættes temaet med vægt på ny diagnostik af parodontitis, tobaksprodukters indvirkning på sygdommen, coronapandemiens betydning for sygdom i mundhulen og især for parodontitis’ eventuelle forværring af COVID-19 samt beskrivelse og sammenligning af, hvordan parodontal diagnostik og behandling organiseres i de nordiske lande.

Hvad angår ny diagnostik fokuseres der på de teknologiske landvindinger, som muliggør tidlig diagnostik af parodontitis. Det drejer sig om parodontale biomarkører i form af humane og bakterielle proteiner, som udover anvendelse direkte i diagnostikken muligvis på sigt kan blive et hjælpemiddel ved måling af effekten af parodontal behandling.

Det har længe været kendt, at rygning er en sygdomsrisiko for parodontitis, om end dokumentationen for effekten af rygestop på parodontitis er begrænset. Udover cigaretrykning beskæftiger denne artikel sig med e-cigaretter og snus, som forårsager ændringer i det parodontale miljø, men hvor negativ effekt på parodontitis endnu er uafklaret.

Den helt store interesse i COVID-19-artiklen samler sig naturligvis om smittespredning på tandklinikker via aerosoldannende behandlingsprocedurer. I artiklen omtales en ny undersøgelse, hvor det er målt, at hovedparten af mikroorganismene i aerosoler ikke stammer fra mundhulen, men fra den væske, som udstyret udsender. Der blev endog ikke observeret SARS-CoV-2-nukleinsyrer, selv om patienterne havde virus i saliva. I en række tidligere undersøgelser er der dog isoleret en bred vifte af forskellige mikroorganismer med dominans af *Micrococcus*, *Staphylococcus* og *Streptococcus* fra mundhulen. Der skal naturligvis derfor frembringes yderligere dokumentation for den ringe smitterisiko på tandklinikker. ♦



**NILS-ERIK FIEHN**

Ansvarshavende og faglig-videnskabelig redaktør

## ABSTRACT

Parodontitis er en kronisk inflammatorisk sygdom i tændernes støttevæv og er karakteriseret ved nedbrydning af det parodontale fæste og alveoleknoglen. Sygdommens debutalder og progressionshastighed kan variere og afhænger af medfødte og erhvervede risikofaktorer samt af mundhygiejnevanerne. De relativt langsomt forløbende parodontitisformer diagnosticeres typisk, når patienterne er i 30'erne eller 40'erne, mens aggressive former kan ses hos unge voksne. Parodontitis forløber efter et asymptomatisk mønster, hvilket betyder, at de tidlige stadier typisk underdiagnosticeres. I dag har den teknologiske udvikling gjort det muligt at opdage subkliniske forandringer i de parodontale væv ved at måle forekomst af parodontale biomarkører, dvs. humane og bakterielle proteiner, der kan indsamles med noninvasive metoder. Formålet med denne narrative oversigt er at præsentere vores aktuelle viden om den kliniske anvendelse af infektions- og inflammationsrelaterede proteiner som biomarkører. Desuden diskuteres de molekylære markører, der kan anvendes som mål for parodontalbehandling.

**EMNEORD** Biomarkers | infection | inflammation | periodontal diseases



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:  
**ULVI KAHRAMAN GÜRISOY**  
ulvi.gursoy@utu.fi

## Nye perspektiver inden for diagnostik og behandling af parodontitis

**ULVI KAHRAMAN GÜRISOY**, associate professor, ph.d., specialist i parodontologi, Department of Periodontology, Institute of Dentistry, University of Turku, Turku, Finland

**GEORGIOS BELIBASAKIS**, professor, ph.d., MSc i parodontologi, Division of Oral Diseases, Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

**DANIEL BELSTRØM**, lektor, dr.odont., ph.d., Sektion for Klinisk Oral Mikrobiologi og Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

**TIMO SORSA**, professor, ph.d., specialist i parodontologi, Division of Oral Diseases, Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, og Department of Oral and Maxillofacial Diseases, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

**ANNE ISINE BOLSTAD**, professor, dr.odont., ph.d., specialist i parodontologi, Department of Clinical Dentistry, Faculty of Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway

► Accepteret til publikation den 21. juni 2021

Tandlægebladet 2022;126:222-8

# M

### OLEKYLÆRE SIGNATURER VED PARODONTITIS: FRA DIAGNOSE TIL SYGDOMSMODIFIKATION

Parodontitis er en inflammatorisk sygdom i tændernes støttevæv. Ætiologien er mikrobiologisk, og sygdommen karakteriseres ved kronisk vævsnedbrydning. Parodontitis regnes for en multifaktoriel sygdom, hvilket vil

sige, at alvorligheden og udbredelsen af den observerede parodontale nedbrydning kan modificeres af en række systemiske og lokale risikofaktorer (1).

Patogenesisen ved parodontitis ser ensartet ud på befolkningsniveau; men der kan være stor variation i sygdommens debut, progression og heling på individ- og site-niveau. Dertil kommer, at progressionen af parodontitis har karakter af en nonlinear, kaotisk, dynamisk proces (2). Vendingen "én gang parodontitis, altid parodontitis" antyder da også, at patienter selv efter en

vellykket behandling vil have forøget risiko for recidiv og derfor har behov for støttebehandling resten af livet (3). Odontologiske undersøgelser bør foretages med regelmæssige mellemrum, så parodontitis kan opdages i de tidligste stadier, og progressionen kan bremses, inden der sker irreversibel vævsskade. Parodontal screening af alle tænder på alle personer er imidlertid et både dyrt og tidskrævende foretagende. En måde at løse dette problem på er at inddele befolkningen i undergrupper efter parodontal risikostatus (4,5). Det giver mulighed for individuel tilpasning af profylakse og behandling gennem 1) hyppigere overvågning af personer i højrisikogrupper med henblik på tidlig diagnostik af parodontitis, 2) anvendelse af supplerende behandlinger til parodontitispatienter med svækket værtsrespons og 3) nedsættelse af risikoen for recidiv efter parodontalbehandling især hos særligt modtagelige patienter. Desværre kan sådanne mål ikke altid opfyldes, da det ikke er givet, at de nationale tandplejssystemer vil betale de betydelige ekstraudgifter til hyppige undersøgelser eller supplerende behandlinger.

De teknologiske fremskridt, der er sket de seneste tre til fire årtier, har gjort os i stand til at forstå patogenesen ved parodontitis langt bedre end tidligere. Billigere og mere følsomme metoder til påvisning af biomarkører har gjort det muligt at undersøge forskellige bakterie- eller værtsproteineres potentiale som diagnostiske sygdomsmarkører eller mål for terapeutiske tiltag (Fig. 1).

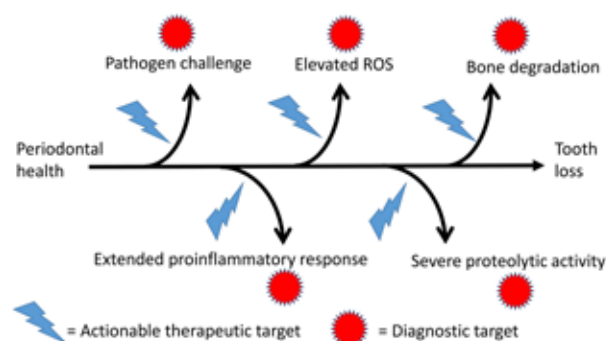
Takket være den hurtige udvikling inden for nano- og mikrovæsketeknologi har man kunnet fremstille diverse personnære kviktests til anvendelse direkte i tandklinikken (6). I denne oversigtsartikel vil vi søge at besvare følgende spørgsmål: 1) Hvilken rolle spiller diagnostiske parodontitismarkører? 2) Hvordan kan sådanne markører bidrage med ny information i forhold til den kliniske diagnose? 3) Hvordan kan produkter, der er rettet mod at modulere inflammation, anvendes som supplement til de gængse mekaniske infektionskontrolprocedurer ved parodontalbehandling?

### DIAGNOSTISKE PARODONTITISMARKØRER

Parodontitis diagnosticeres og vurderes på baggrund af kliniske og radiologiske registreringer som fx pochedybde (PPD), klinisk fæsteniveau (CAL) og blødning ved sonering (BOP). Sådan har det været igennem mere end 50 år, og sådan er det stadig, for i den nyeste sygdomsklassifikation er det fortsat kliniske og radiologiske data, der er afgørende for inddelingen af parodontitis i stadier og grader (7). Det største problem ved kun at forlade sig på PPD, CAL og radiologisk bedømt knogletab er, at man med disse parametre først kan identificere parodontitis, når der er sket irreversibel vævsskade. Det er derfor bydende nødvendigt at udvikle diagnostiske metoder, der kan påvise parodontitis i et præklinisk stadium.

Parodontitis er en multifaktoriel sygdom, hvor den subgingivale mikrobiota og værtsens immunsystem er de vigtigste aktører i patogenesen (8). Tidligere var vores viden om den orale mikrobiotas rolle ved parodontitis baseret på dyrkning af bakterier, men udviklingen af kulturafhængige molekylære metoder udvidede vores muligheder for at forstå den orale mikrobiotas mangfoldighed og førte bl.a. frem til teorien om mikrobielle komplekser (røde, orange, m.v.) (9). Efterfølgende

## Patogenesen ved parodontitis



**Fig. 1.** Vigtige patogenetiske reaktioner, der kan være diagnostiske eller terapeutiske mål ved parodontitis.

**Fig. 1.** Important pathways in pathogenesis of periodontitis as diagnostic or therapeutic targets.

har den kontinuerlige udvikling af sofistikerede molekylære metoder, som er baseret på stadigt finere sekventeringsteknikker, dels ført til opdagelse af nye parodontitisassocierede bakterier, dels givet os mulighed for på et tidspunkt at få fuld indsigt i den komplekse subgingivale mikrobiota ved parodontitis (10).

Ifølge en nyere hypotese betragtes *Porphyromonas gingivalis* som en nøglebakterie, der er i stand til at sætte en sygdomsprogression i gang, selv når den kun forekommer i små mængder subgingivalt (11). Man har derfor foreslået at anvende screening for *P. gingivalis* som et molekylært tiltag til påvisning af parodontitis. Et eksempel på denne taktik blev publiceret i 2019, hvor man i en dansk befolkningsundersøgelse kunne påvise *P. gingivalis* i saliva hos 64 % af patienter med aggressiv parodontitis og hos 54 % af patienter med kronisk parodontitis, men kun hos 8 % af personer med sunde parodontale forhold. Dermed kunne man beregne, at påvisning af *P. gingivalis* i saliva hos voksne medførte en relativ risiko (RR) for parodontitis på 6,5-8,1 (12).

Mens *P. gingivalis* ser ud til at være den bedst egnede bakterielle markør for parodontitis hos voksne, er *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sandsynligvis bedre egnet til screening for parodontitis blandt børn og unge. I 2008 fandt man i et longitudinelt studie blandt unge fra Marokko, at subgingival kolonisering med *A. actinomycetemcomitans* ved baseline hang sammen med en RR på 3,0 for at have udviklet parodontitis to år senere. Denne RR steg til hele 18,1, hvis en specifik subtype (JP2-klonen) var den eneste variant af *A. actinomycetemcomitans*, som var til stede ved baseline (13). De to ovennævnte studier er beviser på, at det kan lade sig gøre at screene for forekomst af specifikke bakteriearter som *P. gingivalis* og *A. actinomycetemcomitans* subgingivalt eller i spyt. Der var imidlertid i begge studier patienter, som havde parodontitis, men ikke var koloniseret med *P. gingivalis* og *A. actinomycetemcomitans*, samtidig med at der var sunde personer, som var koloniseret med disse bakterier. Derfor vil ►

rutinemæssig screening i klinikken for forekomst af en enkelt bakterieart medføre en betydelig mængde falsk positive og falsk negative resultater.

Aktuelt forklares udviklingen af parodontitis på grundlag af den økologiske plakhypotese, idet parodontitis antages at udvikle sig som følge af en dysbiotisk interaktion mellem den orale mikrobiota og værtsorganismens immunsystem (8). En god diagnostisk konsekvens af den økologiske plakhypotese vil være at kombinere anvendelsen af bakterielle og værtsderiverede markører. En sådan tilgang blev faktisk præsenteret i 2011, hvor forekomst i spytet af *P. gingivalis*, interleukin (IL)-1 $\beta$  og matrix metalloproteinase (MMP)-8 blev udnyttet til at beregne en kumulativ risikoscore, som viste sig at være stærkt associeret til den kliniske parodontalstatus (4,14). I øvrigt: Skal man tegne det fulde billede af interaktionen mellem vært og mikrobiota, må man tage avancerede molekylære teknologier som fx metagenomics, metatranskriptomics, metaproteomics og metabolomics i anvendelse (10).

#### **MIKROBIELLE MARKØRER OG KLINISK PARODONTAL DIAGNOSTIK: AKTUELLE SYNSPUNKTER**

Til dato er der indsamlet betydelige mængder data, som dokumenterer, at polymikrobielle biofilm af residente orale mikroorganismer i et "dysbiotisk" samspil med værten er af afgørende betydning for opståen af parodontitis (15). Gennem anvendelse af avancerede molekylære teknikker har forskere kunnet opstille lange lister over mikroorganismer, som kan findes i biofilm eller saliva hos parodontitispatienter og raske personer. Disse lister indeholder ikke kun de "klassiske" parodontale patogener, som har været kendt i årtier (fx arterne i "det røde kompleks"), men også arter, der tidligere var ukendte, eller som ikke har været sat i forbindelse med parodontitis. Takket være denne nye viden har man kunnet definere et "kernemikrobiom" for sundhed og sygdom, som består af taksonomisk forskellige mikroorganismer med visse fælles funktionelle og metaboliske egenskaber (16). Det bør huskes, at "kernemikrobiomer" kan variere fra person til person, selv under sunde forhold (17), hvilket understreger betydningen af personligt tilpasset tandpleje.

Det centrale spørgsmål er, om mikrobiologiske data overhovedet kan bruges til at understøtte den kliniske parodontisdiagnostik på en tandklinik, som ikke er det mest velegnede sted til udførelse af patientnære mikrobiologiske undersøgelser. Det er en forudsætning, at man finder metoder til nøjagtig måling af ændringer i plakkens eller spytets mikrobiologiske sammensætning og/eller biosyntetiske aktivitet fra besøg til besøg på klinikken. Hvis de udnyttes effektivt, kan mikrobiologiske data bidrage til en individualisering af diagnose og behandling og dermed danne grundlag for en personligt tilpasset tandpleje (18).

Selv om behovet for personligt tilpasset tandpleje bliver stadigt mere åbenlyst, er der dog stadig betydelige praktiske udfordringer i forbindelse med mikrobiologiske kviktests i tandklinikken. Aktuelt er der ikke udviklet nogen teknisk fremkommelig metode, der gennem hurtig og komplet screening af det orale mikrobiom kan understøtte den kliniske vur-

dering, men den tekniske udvikling inden for gensekventering går så stærkt, at ingen ved, hvad morgendagen vil bringe. Fx er der qPCR-baserede kviktests for et begrænset antal arter på vej til anvendelse i klinikken (19). Disse tests er målrettet velkendte parodontale arter som surrogatmarkører for det samlede mikrobiom og kan faktisk skelne mellem parodontal sundhed og sygdom (20).

#### **MARKØRER FOR VÆRTSRESPONS OG KLINISK PARODONTAL DIAGNOSTIK: AKTUELLE SYNSPUNKTER**

Efter flere årtiers intensiv forskningsindsats er forekomst i spyt eller gingivalvæske af en række stoffer identificeret som mulige biomarkører for parodontitis: inflammationsmarkører (IL-1 $\beta$ , macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ), markører for kollagen nedbrydning (MMP-8) og markører for knogleremodelling [osteoprotegerin (OPG), Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)] (21). Der ligger imidlertid stadig en betydelig opgave i at udvikle personnære kviktests til rutinemæssig anvendelse i klinikken.

Flere forskergrupper har søgt at skelne mellem aktive og inaktive parodontale læsioner ved hjælp af biomarkører i gingivalvæske. Et vellykket eksempel var en kviktest for MMP-8, der blev udviklet med henblik på at identificere områder med parodontal nedbrydning og desuden følge helingsresponsen efter behandling (22,23). Selv om uafhængige studier dokumenterede testens prædiktive evner, blev produktet imidlertid taget af markedet efter nogen tid.

Et andet kommercielt tilgængeligt værktøj var en diagnostisk test baseret på IL-1-genotypen. Testen var baseret på et genetisk polymorfimønster, som var karakteriseret ved markørerne IL-1A (+4845) og IL-1B (+3954). Personer med denne polymorfi havde forøget risiko for parodontitis (24). Den IL-1-baserede genetiske test blev markedsført meget intensivt, men kritiske røster påpegede, at testens diagnostiske værdi var begrænset, og at der manglede videnskabelig dokumentation (25).

Blandt de patientnære kviktests, der indtil nu er udviklet, viser især den immuntest over for aktiv MMP-8, som Sorsa et al. (26,27) har udviklet, lovende resultater inden for diagnostisk og prognostisk vurdering ved parodontitis og periimplantitis (28,29). Testen er godkendt af myndighederne i USA (FDA) og EU. Koncentrationen af aktiv MMP-8 i spyt, gingivalvæske eller periimplantær sulcusvæske er et tegn på tidlig kollagenolytisk inflammation omkring tænder og implantater (26-29). Mønstret for forhøjede koncentrationer af aktiv MMP-8 er ens ved parodontitis og periimplantitis, og det er de samme celler (typisk neutrofile granulocytter), der står bag (30). Multinationale studier har vist, at kviktesten for aktiv MMP-8 kan afsløre initial parodontitis, som hænger sammen med enkelt nukleotidpolymorfi af gener for vitamin D-receptor og MMP-3 (26-28). Kviktesten kunne ikke skelne mellem rygere og ikkerygere med progredierende parodontitis, men det viste sig, at testen kunne forudsige prognosen hos rygere, idet forhøjet niveau af MMP-8 inden behandling tydede på dårligt behandlingsrespons, og læsioner, der ikke responderede på behandling, vedblev med at udvise høje koncentrationer af aktiv MMP-8 (30). Da den

patientnære kviktest for aktiv MMP-8 har lovende høj sensitivitet og specificitet ved diagnostik af parodontitis (mindst to pocher med dybde på  $\geq 5$  mm), kan testen måske i fremtiden indarbejdes i den nye sygdomsklassifikation for parodontitis. Da parodontitis er en sygdom, der udfolder sig på fladeniveau, kan en kviktest imidlertid kun anvendes til diagnostik af parodontitis på individniveau, mens enkelttandsdiagnostik fortsat vil kræve traditionelle registreringer som pochedybde, klinisk fæsteniveau og radiologisk bedømt knogletab.

### MOLEKYLÆRE INFLAMMATIONSMARKØRER SOM MÅL FOR PARODONTALBEHANDLING

Inflammation anses almindeligvis for at være kroppens medfødte svar på bakterielle, kemiske eller fysiske traumer. Det skulle derfor være muligt at kontrollere infektionens omfang, ændre sygdommens prognose, afkorte behandlingstiden, forudsige behandlingsresponsen og forbedre mulighederne for regeneration gennem ændringer i det inflammatoriske respons. I løbet af de seneste årtier har man fundet ud af, at

## klinisk relevans

Diagnostik af klinisk veletableret parodontitis er relativt enkelt for en tandlæge. Det kan derimod være problematisk at diagnosticere sygdommen i dens subkliniske fase, at bedømme progressionshastigheden og at forudsige udfaldet af en behandling. Rutinemæssig klinisk anvendelse af nano- og mikrovæsketeknologiske metoder som led i parodontal diagnostik og behandling kan ikke alene gøre klinikerer i stand til at diagnosticere parodontitis i sygdommens initiale stadier, men gør det også muligt at overvåge sygdomsprogression og behandlingsrespons i realtid.

ophør af inflammation ikke er en passiv, men derimod en aktiv og gennemreguleret proces, og mange af de molekyler, der medierer det programmerede inflammationsophør, er ▶

## Værtsreaktioner og behandlingsmuligheder

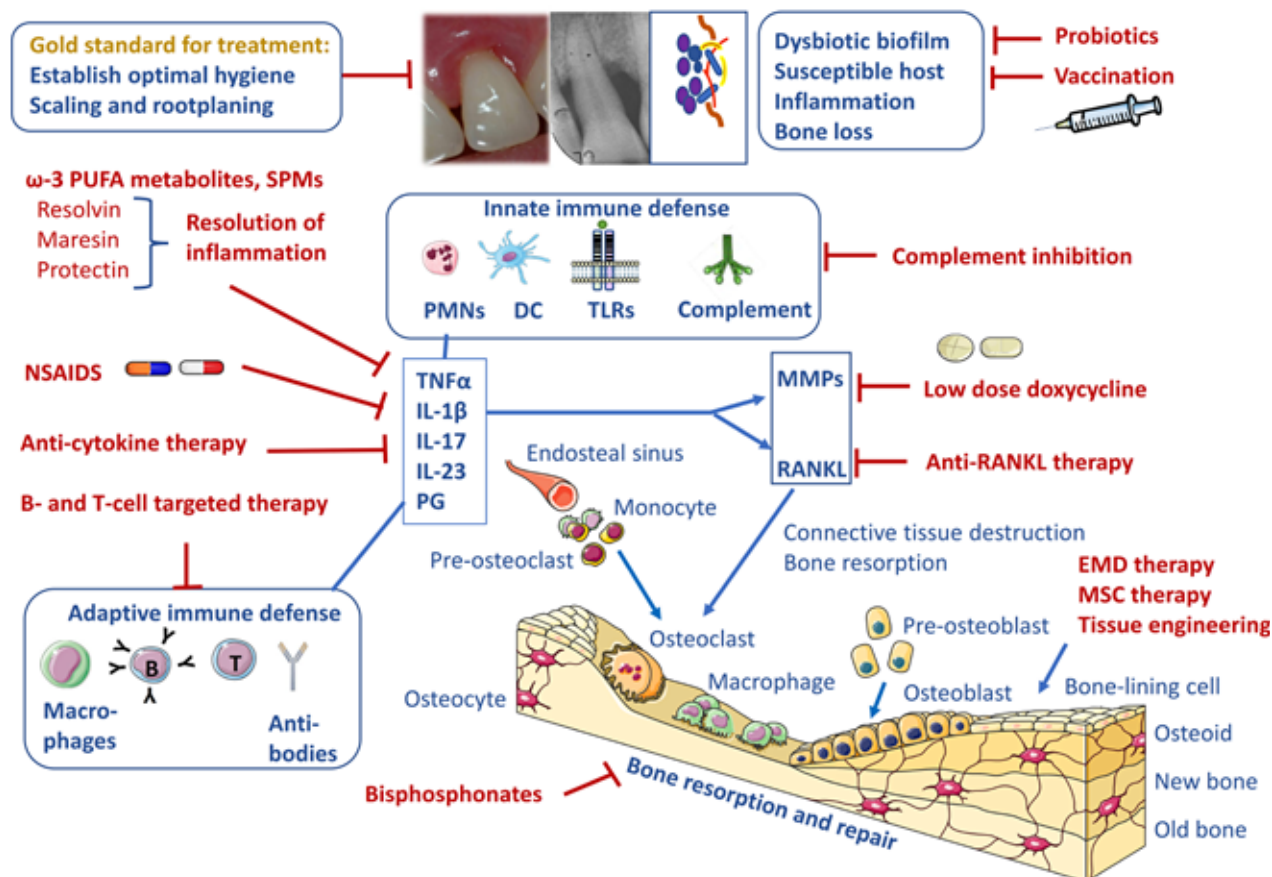


Fig. 2. Muligheder for behandling af parodontal inflammation via modulering af værtsresponsen.  
 Fig. 2. Conceivable opportunities for host modulation therapies of periodontal inflammation.

blevet identificeret (31). En lang række supplerende behandlinger (fx NSAIDs, statiner, doxycyklin i subantimikrobielle doser, resolviner og probiotika) er blevet undersøgt med henblik på at påvirke inflammationen som led i den nonkirurgiske parodontalbehandling. Der er lovende kliniske resultater med flere af behandlingerne, men der mangler en del oplysninger, før de kan anbefales til rutinemæssig brug i klinikken (32). Fx må det undersøges, om de antimikrobielle stoffer fører til udvikling af resistente bakteriestammer, og om de antiinflammatoriske stoffer har bivirkninger. Vedrørende probiotika er det stadig et åbent spørgsmål, om man har fundet den rigtige sammensætning, og om de kliniske fordele er vedvarende. Der er kort sagt behov for flere multicenterstudier (Fig. 2).

### STIMULERET AFVIKLING AF INFLAMMATION

Parodontal inflammation initieres ved bakteriel infektion og reguleres af værtens kemiske mediatorproteiner. Disse mediatorer tilhører forskellige familier (resolviner, protektiner, maresiner ( $\omega$ -3 derivedede) og lipoxiner ( $\omega$ -6 derivedede), de dannes aktivt ud fra essentielle polyumættede fedtsyrer (PUFA's), og de styrer inflammationens omfang og varighed, hvorved de bidrager til genoprettelse af sunde forhold (33). Fællesbetegnelsen for disse molekyler er "specialized proresolving mediators" (SPM's), og antallet vokser i disse år, da der stadig opdages nye medlemmer af familierne (34). Undersøgelser tyder på, at RvE1 udøver deres virkning direkte på knoglecellerne, og at deres effekt er knoglebevarende. I dyreforsøg har RvE1 vist sig at kunne regulere inflammationen og genoprette vævshomeostasen ved parodontitis (35).

### HÆMNING AF PROTEOLYTISK AKTIVITET (DOXYCYKLIN I LAV DOSIS)

MMP's har kollagenolytiske egenskaber og spiller en væsentlig rolle ved nedbrydning af parodontalt væv. Man har for nylig vist, at forhøjet proteaseaktivitet i spytet inden parodontalbehandling kan forudsige fortsat tilstedeværelse af gingival inflammation efter behandling (36). Tetracykliner kan ud over deres antibiotiske egenskaber også påvirke aktiviteten af en række MMPs via mekanismer, der ikke har noget med de antimikrobielle virkninger at gøre. Da MMPs også spiller en vigtig rolle ved normale fysiologiske processer, er det uhensigtsmæssigt at eliminere MMPs fuldstændigt, og man har derfor lanceret doxycyklin i subantimikrobielle doser som supplerende behandling ved parodontitis. Effekten af denne behandling i daglig tandlægepraksis er dog stadig ikke afklaret (37).

### REGENERATION

Emaljematricderivat (EMD) (Emdogain®) er en af standardbehandlingerne til regeneration af mistet parodontalvæv og knogledefekter. Hovedbestanddelen af EMD er amelogenin, som er proteiner, der kan fremme nydannelse af parodontalligament, cement og alveoleknogle (38). EMD påvirker også inflammation og heling i betydelig grad. Det medfører kraftige positive ændringer i OPG/RANKL-balancen ved at opregulere OPG og nedregulere RANKL. Endvidere nedsætter EMD ekspressionen af IL-1 $\beta$ , forøger ekspressionen af prostaglandin E2

(PGE2), proliferationen af T-lymfocytter og bortskaffelsen af bakterie- og vævsdebris og inducerer differentiering af monocytter, fibroplasi og angiogenese (38).

Mesenkymale stamceller (MSCs) er også potentielle kandidater til genopbygning af tabt støttevæv, eventuelt i kombination med forskellige typer af "stilladser". MSCs virker lovende på grund af deres enestående stamcelleegenskaber som proliferation, migration, differentiering i mange cellelinjer og immunmodulering (39), og de har desuden antiinflammatoriske virkninger. Formentlig kan både dentale og nonodontogene stamceller anvendes, og der pågår undersøgelser af vævsregeneration (tissue engineering) ved hjælp af stamceller fra pulpa, parodontalligament, gingiva og knogle samt pluripotente stamceller (40).

### ANTIINFLAMMATORISKE BEHANDLINGER

Bisfosfonater er antiresorptive lægemidler, der bl.a. anvendes til forebyggelse og behandling af osteoporose. De binder sig til hydroxylapatit og interfererer med osteoklasternes aktivitet. Det er vist, at systemisk administration af bisfosfonater som supplement til deputation kan hæmme knogletabet og forbedre mineraltætheden hos patienter med parodontitis, mens der ikke kunne påvises nogen tilsvarende forbedring af de kliniske tegn på inflammation (37).

Nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) har været under overvejelse i forbindelse med parodontalbehandling, især på grund af deres evne til at blokere dannelsen af prostaglandiner. Præparaterne kunne tænkes at forbedre de kliniske resultater efter mekanisk parodontalbehandling, men på grund af alvorlige bivirkninger er de ikke egnede til at indgå i parodontalbehandling.

Anticytokinterapi anvendes ved behandling af inflammatoriske lidelser som fx reumatoid arthritis, og man har foreslået at anvende teknikken over for IL-1  $\beta$  og TNF- $\alpha$  i forbindelse med parodontalbehandling; men anvendelse af antireumatiske lægemidler kan have uheldige bivirkninger på immunforsvaret. Desuden er det ikke givet, at blokering af et enkelt cytokin vil have nogen væsentlig effekt, hvis den destruktive inflammation forårsages af et omfattende netværk af cytokiner (37).

### KONKLUSION

Informationsalderen (den digitale tidsalder) har gennem udbredelsen af teknologiske landvindinger forårsaget markante ændringer i menneskenes dagligdag. I dag er vi tættere end nogensinde på at kunne bevæge os fra traditionelle til højteknologiske metoder inden for tandplejen. Klinikerne er derfor nødt til at opdatere deres viden og berede sig på at tage imod de nye teknologier inden for diagnostik og behandling af parodontitis, så de også i fremtiden kan tilbyde deres patienter tandplejeydelser på højeste niveau. ♦

**NEW PERSPECTIVES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PERIODONTITIS**

Periodontitis is a chronic inflammatory disease of tooth-supporting tissues characterised by the breakdown of periodontal attachment and alveolar bone. The onset age and the progression rate of the disease vary depending on the presence of inherited and acquired risk factors and oral hygiene measures. The relatively slow-progressing forms of periodontitis are usually diagnosed in the fourth to fifth decades of life, while aggressive forms of the disease can be detected in young adults.

Periodontitis proceeds in an asymptomatic pattern, meaning that initial stages of the disease are relatively underdiagnosed. Today, with the improvements in technology, it is possible to detect sub-clinical changes in the periodontal tissues by measuring the levels of non-invasively collected host- or bacteria-originated proteins, i.e. periodontal biomarkers. The present narrative review aims to present the current evidence of the clinical use of infection- and inflammation-related proteins as biomarkers. The molecular markers that can be targeted in periodontal disease treatment will also be discussed.

LITTERATUR

1. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *J Clin Med* 2019;8:1135.
2. Papantonopoulos G, Takahashi K, Bountis T et al. Mathematical modeling suggests that periodontitis behaves as a non-linear chaotic dynamical process. *J Periodontol* 2013;84:e29-39.
3. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 2018;45 (Supp 20):S68-77.
4. Gürsoy UK, Pussinen PJ, Salomaa V et al. Cumulative use of salivary markers with an adaptive design improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds. *Acta Odontol Scand* 2018;76:493-6.
5. Petsos H, Arendt S, Eickholz P et al. Comparison of two different periodontal risk assessment methods with regard to their agreement: Periodontal risk assessment versus periodontal risk calculator. *J Clin Periodontol*. 2020;47:921-32.
6. He W, You M, Wan W et al. Point-of-care periodontitis testing: Biomarkers, current technologies, and perspectives. *Trends Biotechnol* 2018;36:1127-44.
7. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018;89 (Supp 1):S159-72.
8. Sanz M, Beighton D, Curtis MA et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2017;44 (Supp 18):S5-11.
9. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25:134-44.
10. Feres M, Retamal-Valdes B, Gonçalves C et al. Did omics change periodontal therapy? *Periodontol* 2000 2021;85:182-209.
11. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:717-25.
12. Damgaard C, Danielsen AK, Enevold C. Porphyromonas gingivalis in saliva associates with chronic and aggressive periodontitis. *J Oral Microbiol* 2019;11:1653123.
13. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K et al. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:237-42.
14. Gursoy UK, Könönen E, Pussinen PJ et al. Use of host- and bacteria-derived salivary markers in detection of periodontitis: a cumulative approach. *Dis Markers* 2011;30:299-305.
15. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 2016;221:657-66.
16. Zaura E, and Mira A. Editorial: the oral microbiome in an ecological perspective. *Front Cell Infect Microbiol* 2015;5:39.
17. Zaura E, Keijsers BJ, Huse SM et al. Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial communities. *BMC Microbiol* 2009;9:259.
18. Belibasakis GN, Bostanci N, Marsh PD et al. Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. *Arch Oral Biol* 2019;104:7-12.
19. Mitsakakis K, Stumpf F, Strohmeyer O et al. Chair/bedside diagnosis of oral and respiratory tract infections, and identification of antibiotic resistances for personalized monitoring and treatment. *Stud Health Technol Inform* 2016;224:61-6.
20. Paqué PN, Herz C, Jenzer JS et al. Microbial analysis of saliva to identify oral diseases using a point-of-care compatible qPCR assay. *J Clin Med* 2020;9:2945.
21. Ke S, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. *J Clin Periodontol* 2020;47:289-308.
22. Mäntylä P, Stenman M, Kinane D et al. Monitoring periodontal disease status in smokers and nonsmokers using a gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8-specific chair-side test. *J Periodontol* 2006;41:503-12.
23. Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006;38:306-21.
24. Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S et al. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1999;34:353-7.
25. Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti MS et al. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2007;34:305-17.
26. Sorsa, T, Alassiri S, Grigoriadis A et al. Active MMP-8 (aMMP-8) as a grading and staging biomarker in the periodontitis classification. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:61.
27. Sorsa T, Bacigalupo J, Könönen M et al. Host-modulation therapy and chair-side diagnostics in the treatment of peri-implantitis. *Biosensors (Basel)* 2020;10:44.
28. Lähteenmäki H, Umeizudike KA, Heikkinen AM et al. aMMP-8 point-of-care/chairside oral fluid technology as a rapid, non-invasive tool for periodontitis and peri-implantitis screening in a medical care setting. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:562.
29. Golub LM, Räisänen IT, Sorsa T et al. An unexplored pharmacologic/diagnostic strategy for peri-implantitis: A protocol proposal. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:1050.

- 30.** Gul SS, Abdulkareem AA, Sha AM et al. Diagnostic accuracy of oral fluids biomarker profile to determine the current and future status of periodontal and peri-implant diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:838.
- 31.** Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007;25:101-37.
- 32.** Donos N, Calciolari E, Brusselsaers N et al. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol* 2020;47 (Supp 22):199-238.
- 33.** Mustafa M, Zarrrough A, Bolstad AI et al. Resolvin D1 protects periodontal ligament. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013;305:C673-9.
- 34.** Chiang N, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays Biochem* 2020;64:443-62.
- 35.** Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* 2007;179:7021-9.
- 36.** Gürsoy UK, Fteita D, Bikker FJ et al. Elevated baseline salivary protease activity may predict the steadiness of gingival inflammation during periodontal healing: A 12-week follow-up study on adults. *Pathogens* 2020;9:751.
- 37.** Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol* 2000 2020;84:14-34.
- 38.** Miron RJ, Sculean A, Cochran DL et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol* 2016;43:668-83.
- 39.** Wang M, Xie J, Wang C et al. Immunomodulatory properties of stem cells in periodontitis: Current status and future prospective. *Stem Cells Int* 2020;2020:9836518.
- 40.** Shanbhag S, Suliman S, Bolstad AI et al. Xeno-free spheroids of human gingiva-derived progenitor cells for bone tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:968.