

Een umbrella review naar het causale verband tussen parodontale en cardiovasculaire aandoeningen

Dr. Salme E. Lavigne*, PhD, mondhygiënist;
Dr. Jane L. Forrest§, PhD, mondhygiënist

SAMENVATTING

Uit eerdere visiedocumenten is gebleken dat er sprake is van een verband tussen parodontale aandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen. Tot nu toe is het echter nog niet gelukt om hierbij causale verbanden te leggen, wat onder mondzorgverleners en bij het bredere publiek voor veel verwarring heeft gezorgd. **Doel:** Onderzoeken of er voldoende bewijs is voor een causaal verband tussen parodontale en cardiovasculaire aandoeningen. **Methode:** De PICO-vraagstelling was: 'Is er bij volwassenen met een goede algemene gezondheid bij wie parodontitis is vastgesteld en die middels niet-chirurgische parodontale behandeling (NPT) worden behandeld, sprake van een lager risico van cardiovasculaire aandoeningen vergeleken met degenen die geen parodontale behandeling ondergaan?' In het onderzoek zijn alleen systematische reviews met of zonder meta-analyses die RCT's includeerden meegenomen. Er werd naar Engelstalige onderzoeken uit de jaren 2007-2019 gezocht, onder andere in de volgende databanken: PubMed, MEDLINE, EbscoHost, CINAHL, Scopus, Cochrane Registry of Systematic Reviews en Clinical Trials Registry. Beide auteurs hebben kwaliteitsbeoordelingen (risk of bias assessment) uitgevoerd met behulp van de PRISMA-checklist. Ter bepaling van het bewijs voor een

causaal verband werd gebruikgemaakt van de Bradford Hill-criteria. **Resultaten:** Van de 53 gevonden artikelen voldeden er zeven aan de inclusiecriteria, waarvan er zes met een meta-analyse. Er was sprake van wisselende resultaten bij verschillende parodontaal gerichte interventies die het risico op cardiovasculaire aandoeningen verlagen. Slechts bij een van de systematische reviews werden cardiovasculaire voorvallen als directe uitkomst gebruikt; bij de overige zes werden verschillende afgeleide/surrogaat uitkomstmaten gebruikt. **Conclusies:** Op grond van een analyse aan de hand van de Bradford Hill-criteria kon geen onderbouwing worden gevonden voor een causaal verband tussen parodontale en cardiovasculaire aandoeningen.

Dit artikel is een vertaling van:

Lavigne SE, Forrest JL. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg.* 2020 Feb 1;54(1):32-41. PMID: 33240362; PMCID: PMC7533822.

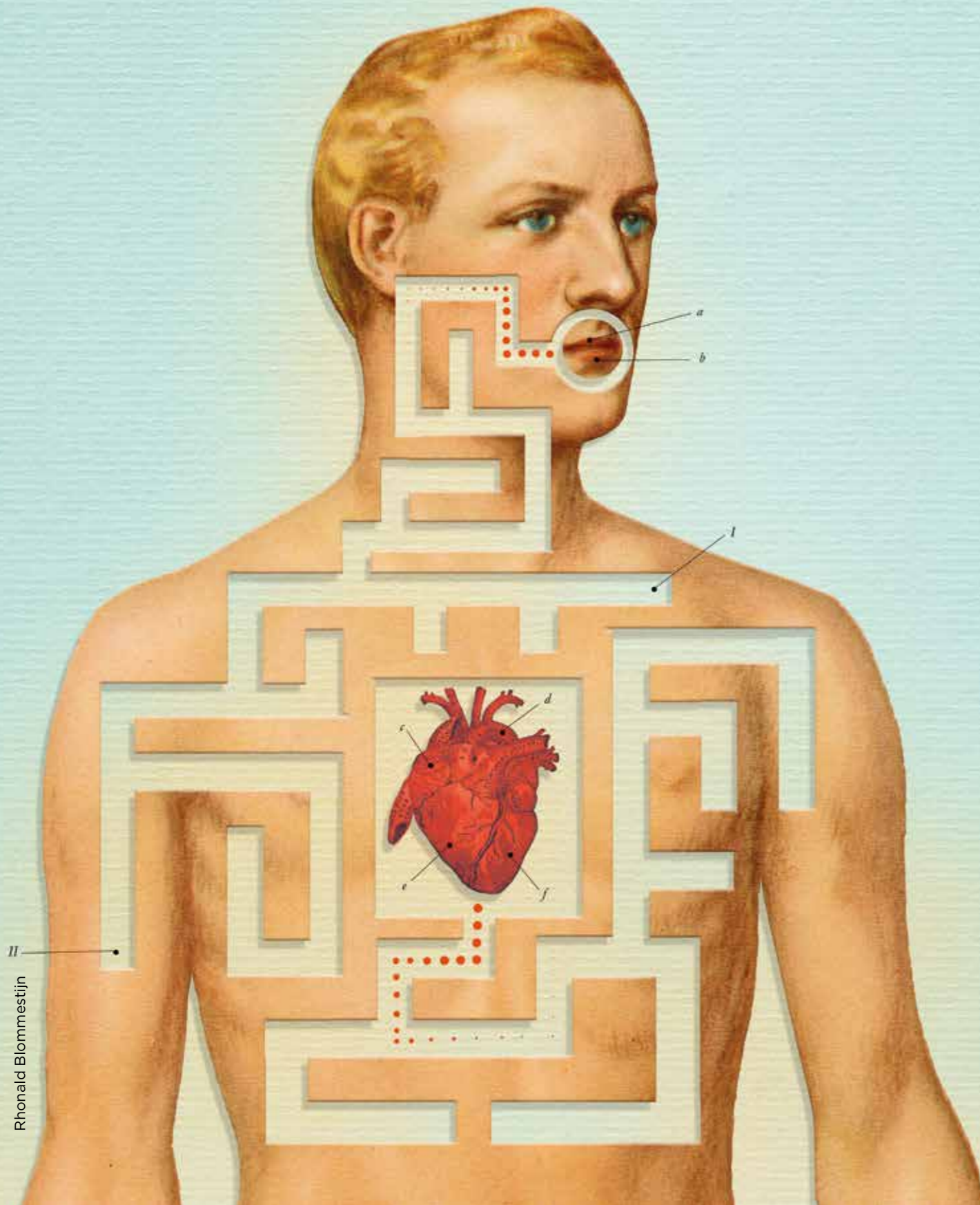
INLEIDING

Al sinds het eind van de 19e eeuw is er gewezen op de relatie tussen parodontale aandoeningen en tal van systemische ziekten, waarbij artsen het vermoeden uitten dat bacteriën uit de mond de oorzaak waren van allerlei ziektebeelden, van hersenabscessen tot artritis.^{1,2} Met het begin van de 'perio medicine', aan het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw, is het aantal onderzoeken naar de relatie tussen tal van mondaandoeningen en systemische aandoeningen toegenomen, waarbij nu de ontsteking als een gemeenschappelijke factor wordt gezien. Ondanks de grote hoeveelheid publicaties over dit on-

STANDPUNT VAN DE CANADIAN DENTAL HYGIENISTS ASSOCIATION

De Canadian Dental Hygienists Association erkent dat, ondanks mogelijk duidelijk vastgestelde verbanden tussen parodontale aandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen, er onvoldoende bewijs is dat parodontale aandoeningen de oorzaak zijn van cardiovasculaire aandoeningen.

* Senior wetenschapper, School of Dental Hygiene, College of Dentistry (Rady Faculty of Health Sciences van de University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada.
 § Professor emerita of clinical dentistry, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA, director National Center for Dental Hygiene Research and Practice
 Correspondentie adres: Salme E. Lavigne; salme.lavigne@umanitoba.ca
 Manuscript ingediend op 16 september 2019; herzien op 6 januari 2020; geaccepteerd op 28 januari 2020



derwerp in de afgelopen dertig jaar, blijft de vraag bestaan hoe deze relatie nu precies te duiden is. Ten aanzien van deze relatie is er mogelijk wel sprake van verbanden als associaties of correlaties, maar deze mogen niet als causaal worden beschouwd.

Helaas wordt het verschil tussen een aanname en causaliteit niet altijd goed begrepen en worden deze termen vaak door elkaar gebruikt. Als er sprake is van een relatie wil dat slechts zeggen dat twee variabelen mogelijk verband met elkaar houden, ofwel aan elkaar gerelateerd zijn. Zo komt bij mensen die geen hoger onderwijs hebben gevolgd (en die meestal vaker roken) vaker longkanker voor, maar dat betekent niet dat iemand uitsluitend door het volgen van een opleiding aan een hogeschool of universiteit de kans op kanker kan verkleinen.³ Een associatie wijst op een verband, 'een relatie tussen een blootstelling (of kenmerk) en een ziekte, waarbij sprake is van een statistische samenhang; ofwel, de aanwezigheid van de ene factor is van invloed op de waarschijnlijkheid dat de andere factor aanwezig is. Als er sprake is van een causaal verband, dan ligt daaraan altijd een verband ten grondslag, maar niet alle verbanden zijn causaal. Als er geen verband is, worden de variabelen onafhankelijk genoemd.⁴ Een correlatie is een relatie waarbij sprake is van een 'lineair verband tussen twee continue of ordinale variabelen. De mate van correlatie wordt aangegeven door de correlatiecoëfficiënt, die loopt van 1 (perfect positief verband, wat inhoudt dat als een variabele toeneemt de tweede variabele in dezelfde mate toeneemt) via 0 (geen verband) tot -1 (perfect negatief verband, wat inhoudt dat als een variabele toeneemt de tweede variabele in dezelfde mate afneemt).⁴

Een relatie kan pas 'causaal' worden genoemd als de daadwerkelijke 'oorzaken en effecten dan wel gevolgen' zijn vastgesteld aan de hand van een reeks van zeer strikte criteria. Men moet met zekerheid kunnen zeggen dat 'A' daadwerkelijk 'B' veroorzaakt (er moet zijn aangetoond dat een specifieke blootstelling een specifieke uitkomst tot gevolg heeft).⁴ Gerandomiseerde klinische onderzoeken (randomized clinical trials, ofwel RCT's) bieden de sterkste vorm van bewijs voor daadwerkelijke oorzaken en gevolgen waarbij er dus geen sprake is van een toevallige uitkomst. Dergelijke experimentele onderzoeken zijn methodologisch gezien het meest uitdagend en bieden onderzoekers de mogelijkheid om de onderzochte variabelen goed beheersbaar te maken of aan te passen (bijvoorbeeld het soort interventie, de duur ervan en de dosering), zoals voor het testen van de effectiviteit van een behandeling vergeleken met een andere behandeling of een placebo.⁵

Veelal trekken klinici bij het lezen van een wetenschappelijk artikel waarin verband wordt genoemd (een associatie of correlatie) tussen een mondaandoening en een bepaalde uitkomst die van belang is, meteen en automa-

tisch de onjuiste conclusie dat er sprake is van een causaal verband. Een paar duidelijke voorbeelden van dergelijke verkeerde interpretaties zijn de aanname dat parodontitis een oorzaak is van hartziekten of zwangerschapscomplicaties en dat stress tot parodontitis kan leiden. Het is belangrijk dat klinici inzien dat associaties en correlaties verbanden zijn die geen causaliteit impliceren noch hetzelfde betekenen. Het is zelfs zo dat onjuiste aannames ten aanzien van causaliteit een belangrijk punt van zorg vormen op het gebied van volksgezondheid. Vanuit het oogpunt van volksgezondheid zouden bewijzen niet als oorzakelijk mogen worden beschouwd, tenzij ze zeer strikt zijn getoetst aan de hand van standaardrichtlijnen voor volksgezondheid, zoals de Bradford Hill-criteria voor causaliteit⁶ (zie tabel in artikel van Slot & van der Weijden op pagina 11).

In 2004 publiceerden Lux en Lavigne^{7,8} een visiedocument voor de Canadian Dental Hygienists Association (CDHA) dat uit twee delen bestond en waarin de aard van de vermoedelijke verbanden tussen parodontale aandoeningen en vier systemische aandoeningen uiteen werd gezet: cardiovasculaire aandoeningen, vroeggeborenen met een laag geboortegewicht, luchtwegaandoeningen en diabetes. In november/december 2006⁹ en januari/februari 2007¹⁰ volgden updates hierop in de *Canadian Journal of Dental Hygiene* (het Canadees wetenschappelijke tijdschrift van de mondhygiënistvereniging) waarin de auteur wees op verbanden tussen parodontale aandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen, diabetes, zwangerschapscomplicaties en luchtwegaandoeningen (in het bijzonder longontsteking bij senioren met een slechte gezondheid).

Uit een recente, systematische inventarisatie van in onderzoeksregisters opgenomen klinische onderzoeken op het gebied van parodontale aandoeningen, was sprake van 57 medische aandoeningen waarvan het vermoeden bestaat dat zij verband hebben.¹¹ Het onderzoeken van al deze vermoedelijke verbanden gaat voorbij aan dit visiedocument. De status van 10 van deze hypothesen worden beoordeeld in een reeks van 4 visiedocumenten die door dezelfde auteurs zullen worden opgesteld en in de komende maanden door de CDHA zullen worden gepubliceerd. In die volgende visiedocumenten zal worden ingegaan op de aard van de relatie tussen parodontale aandoeningen en diabetes, obesitas, luchtwegaandoeningen, reumatoïde artritis, de ziekte van Alzheimer, eindstadium nierfalen, inflammatoire vormen van kanker en influenza (de griep).

Het doel van deze geactualiseerde visiedocumenten is het beoordelen van het onderzoek dat sinds de publicatie van de laatste visiedocumenten van de CDHA, in 2006 en begin 2007, is gedaan naar deze mogelijke relaties. In tegenstelling tot de methodologische opzet van de eerdere

visiedocumenten en de updates daarvan, wordt bij dit onderzoek specifiek onderzocht of de bewijsvoering zich heeft ontwikkeld van louter verbanden tot een van daadwerkelijke causaliteit. Voor het bepalen van een causaal verband moet worden gekeken naar onderzoeken waarbij een interventie is beoordeeld. Dus voor deze update wordt uitsluitend gestreefd naar bewijsvoering van het hoogste niveau. Dit visiedocument onderzoekt specifiek of er sprake is van een causaal verband tussen parodontale en cardiovasculaire aandoeningen.

METHODOLOGIE

Voor de eerste vijf relaties tussen parodontale en systemische aandoeningen die in deze reeks van visiedocumenten onderzocht worden, werd een overkoepelende PICO-vraagstelling opgezet, die in dit document is toegesneden op cardiovasculaire aandoeningen. Is er bij volwassenen met een goede algemene gezondheid bij wie parodontale aandoeningen worden vastgesteld (**populatie**) en die een niet-chirurgische parodontale behandeling (NPT) (**interventie**) krijgen, vergeleken met het niet ontvangen van een niet-chirurgische parodontale behandeling (**controlegroep**) sprake van lager risico van cardiovasculaire aandoeningen (**uitkomst/outcome**)?

Inclusiecriteria

Beide auteurs doorzochten onafhankelijk van elkaar de literatuur, waarbij zij hun zoektocht beperkten tot systematische reviews met of zonder meta-analyses van interventieonderzoeken, waarbij zij gebruikmaakten van de inclusie- en exclusiecriteria die vermeld staan in tabel 1. Systematische reviews en meta-analyses van observationele onderzoeken werden geëxcludeerd.

Zoekstrategie

- Er werd onder andere gezocht in de volgende databanken: PubMed, MEDLINE, EbscoHost, CINAHL, Scopus, Cochrane Registry of Systematic Reviews en Clinical Trials Registry (clinicaltrials.gov). Daarnaast werden de referentielijsten van geselecteerde artikelen onderzocht op verdere relevante systematische reviews en meta-analyses en toegevoegd als deze geschikt waren.
- De zoektermen die voor elke zoekopdracht werden gebruikt waren: 'cardiovascular diseases; stroke; periodontal disease; periodontitis; periodontal treatment; oral health; AND systematic reviews; meta-analysis'
- Zoekstrategieën (beperkt tot Engelstalige publicaties vanaf 2007):
- cardiovascular disease and periodontal disease and systematic reviews
- stroke and periodontal disease and periodontal treatment and systematic reviews

- cardiovascular disease and oral health and systematic reviews
- stroke and oral health and systematic reviews

Selectie van geïncludeerde onderzoeken

Beide onderzoekers screenen onafhankelijk van elkaar de titels en samenvattingen van alle artikelen die via de zoekopdracht werden gevonden, aan de hand van inclusie- en exclusiecriteria, en bespraken hun keuzes daarna onderling om consensus te bereiken over welke artikelen geschikt waren om volledig te lezen. Beide auteurs beoordeelden de geselecteerde volledige artikelen onafhankelijk van elkaar en bereikten consensus over de inclusie of exclusie ervan in dit artikel.

Kwaliteitsbeoordeling

De methodologische kwaliteit van de geselecteerde systematische literatuuronderzoeken en meta-analyses werd door beide auteurs geblindeerd beoordeeld aan de hand van de PRISMA-checklist (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), een instrument voor de indeling van systematische reviews en meta-analyses.¹² De scores werden vervolgens vergeleken en besproken voor zover er sprake was van inconsistenties, om zo tot consensus te komen.

Data-extractie

Uit ieder geselecteerd systematisch review en iedere meta-analyse werd de volgende informatie overgenomen en in een tabel samengevat: jaar van publicatie, opgenomen aantal RCTs, land van oorsprong, gebruikte methode voor de beoordeling van het risk of bias, heterogeniteit, gemeten uitkomstmaten en conclusies ten aanzien van de bevindingen van de originele auteurs.

RESULTATEN

In totaal werden er 53 reviewartikelen geselecteerd, zowel op grond van de zoekstrategie in databanken als van het nalopen van de referentielijsten in de gevonden artikelen. Na het excluderen van duplicaten en het toepas-

Tabel 1 Inclusie- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Gepubliceerd tussen 2007 en 2019	Gepubliceerd voor 2007
Engelstalig	Andere talen dan Engels
Systematische reviews met of zonder meta-analyse gebaseerd op RCTs	Samenvattingen, posters, congresverslagen, (redactionele) commentaren, duplicaatonderzoeken, narratieve reviews, RCTs (gerandomiseerde klinische onderzoeken), observationele onderzoeken (zowel cohortonderzoeken als case-control onderzoeken) en systematische reviews van observationele onderzoeken en/of case-control onderzoeken.
Onderzoeken onder mensen	Onderzoek met dieren (in vivo, ex vivo) en in vitro onderzoek

sen van de inclusiecriteria, bleven er 7 onderzoeken¹³⁻¹⁹ over die konden worden gebruikt. In een stroomdiagram (figuur 1) is gedetailleerd te zien hoe het selectieproces verliep; in tabel 2 staan de redenen vermeld voor exclusie van de artikelen die na het full tekst-lezen, niet aanmerking kwamen voor inclusie. Er werd een uitzondering gemaakt door het includeren van een systematisch review/meta-analyse uit 2006¹⁹ aangezien hierin onderzoeken waren opgenomen die niet in het eerdere visiedocument van de CDHA uit 2006 waren meegenomen.

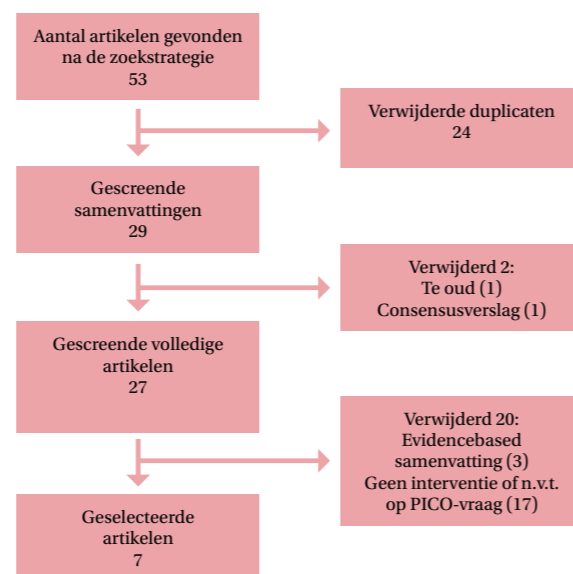
De resultaten van de kwaliteitsbeoordeling van de 7 geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses zijn gepresenteerd in tabel 3. Op basis van de 27 punten van de PRISMA-checklist, liepen de scores uiteen van 15 tot 25. De overeenkomst tussen de beide onafhankelijke beoordelaars was vrijwel 100%, met scores die slechts 1 à 2 punten afweken. De kwaliteit van de geïncludeerde systematische reviews was over het algemeen gemiddeld tot hoog, maar 3 onderzoeken maakten geen melding van de risk of bias score¹⁷⁻¹⁹ en bij één onderzoek werd geen instrument voor kwaliteitsbeoordeling gerapporteerd.¹⁷

De uitkomsten van de zeven systematische reviews/meta-analyses leverden wisselende resultaten op ten aanzien van verschillende parodontale behandelingen die het risico van cardiovasculaire aandoeningen verlagen. Slechts één onderzoek²⁰ dat deel uitmaakte van een geïncludeerd systematisch review¹³ gebruikte cardiovasculaire voorvallen direct als uitkomstmaat. Bij de overige onderzoeken werden verschillende afgeleide metingen oftewel surrogaatuitkomstmaten gebruikt, zoals de endotheelfunctie, arteriële stijfheid, hsCRP, TNF-α, fibrinogeen, IL-6, totaal cholesterol en HDL-cholesterol. Bij drie onderzoeken^{13,14,19} was geen sprake van een relatie tussen parodontale behandelingen en cardiovasculaire risico's, terwijl er in twee onderzoeken^{15,16} positieve uitkomsten werden gevonden ten aanzien van verbetering van de endotheelfunctie¹⁵ en verschillende biomarkers voor cardiovasculaire aandoeningen.¹⁶ Twee geïncludeerd systematisch reviews^{17,18} gaven aan wisselende resultaten te vinden. Deze resultaten zijn weergegeven in tabel 4.

DISCUSSIE

Er is al enige jaren sprake van een misvatting ten aanzien van de relatie tussen parodontale en cardiovasculaire aandoeningen. In 2012 werd deze misvatting bekend bij het algemene publiek, in de vorm van een persbericht van de American Academy of Periodontology (AAP, de Amerikaanse Parodontologie Vereniging), waarin werd gesteld dat er sprake is van een 'Relatie tus-

Figuur 1 Stroomdiagram zoeken naar artikelen m.b.t. parodontitis en cardiovasculaire aandoeningen



sen parodontale aandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen.²¹ Deze uitspraak werd gedaan op basis van de resultaten van een systematisch review uit 2012, dat werden gepubliceerd in *Circulation*, het tijdschrift van de American Heart Association (de Amerikaanse Vereniging die zich inzet voor de preventie van hart- en vaatziekten).²² De resultaten waren tweeledig: 1) 'uit observationele onderzoeken blijkt dat er een verband is tussen parodontale aandoeningen en atherosclerotische hartaandoeningen onafhankelijk van de bekende confounding factoren' en 2) 'er is echter geen bewijs voor een causaal verband'.²² Helaas werd in het aanvankelijke persbericht geen melding gemaakt van deze tweede bevinding. Andere nieuwsbronnen merkten deze discrepantie echter snel op en publiceerden een andere, tegengestelde verklaring: 'Geen bewijs dat tandvleesproblemen hartaandoeningen kunnen veroorzaken'.²³ Weliswaar probeerde de American Heart Association nog om de controverser te sussen, maar desondanks leidden de berichten tot veel verwarring bij de beroepsgroepen binnen de cardiologie en op het gebied van de mondzorg maar ook en bij het bredere publiek. Het doel van dit umbrella review was het onderzoeken van het tweede gedeelte van deze controverser, vooral om te kunnen bepalen of er voldoende bewijs is dat een niet-chirurgische parodontale behandeling (NPT) het risico van cardiovasculaire voorvallen vermindert en er daarmee dus sprake zou zijn van een causaal verband. Gezien het multifactoriële karakter van cardiovasculaire aandoeningen en doordat geen gebruik is gemaakt van

Tabel 2 Toegelaten en verworpen artikelen, gescreend op cardiovasculaire aandoeningen

	Toegelaten	Verworpen	Reden van verwerpen
1	Li et al. ¹³ 2017 (Cochrane) (1 RCT)	Lockhart et al. ²² 2012 (VS)	N.v.t. op PICO-vraag
2	Schmitt et al. ¹⁴ 2015 (Frankrijk) (8 observationele en 2 interventie-onderzoeken)	Martin-Cabezas et al. ²⁸ 2016 (Frankrijk)	Geen interventie-onderzoeken en alleen 2 cohortonderzoeken van de in totaal 20 onderzoeken
3	Orlandi et al. ¹⁵ 2014 (Verenigd Koninkrijk) (25 cohortonderzoeken en 1 interventie-onderzoek)	Dai et al. ²⁹ 2015 (China)	Niet relevant voor PICO-vraag
4	Teeuw et al. ¹⁶ 2014 (Nederland) (25 interventie-onderzoeken)	Xian-Tao Zeng et al. ³⁰ 2016 (China)	Geen interventie-onderzoeken
5	5. Teixeira de Freitas et al. ¹⁷ 2012 (Brazilië) (4 RCTs en 7 interventie-onderzoeken die niet opgezet als RCT)	Lopez N. ³¹ 2014 (Chili)	Evidence-based samenvatting van Teeuw et al.
6	Paraskevas et al. ¹⁸ 2008 (Nederland) (4 interventie-onderzoeken)	Levac et al. ³² 2010 (Canada)	N.v.t. op PICO-vraag (verkennend literatuuronderzoek)
7	Ioannidou et al. ¹⁹ 2006 (VS) (7 cohortonderzoeken en 3 RCTs)	Cheng et al. ³³ 2018 (China)	Geen interventie-onderzoeken
8		Leira et al. ³⁴ 2017 (Spanje)	Geen interventie-onderzoeken
9		Sfyroeras et al. ³⁵ 2012 (Griekenland)	Geen interventionele onderzoeken
10		Kelly et al. ³⁶ 2013 (VS)	N.v.t. op PICO-vraag
11		Mustapha et al. ³⁷ 2007 (VS)	N.v.t. op PICO-vraag
12		Shi et al. ³⁸ 2016 (China)	Geen interventionele onderzoeken
13		Lam et al. ³⁹ 2011 (Verenigd Koninkrijk)	N.v.t. op PICO-vraag
14		Matthews D. ⁴⁰ 2011 (Canada)	Evidence-based samenvatting van Lam et al.
15		Dietrich et al. ⁴¹ 2013 (Verenigd Koninkrijk)	N.v.t. op PICO-vraag
16		Xu et al. ⁴² 2017 (China)	N.v.t. op PICO-vraag
17		Leng et al. ⁴³ 2015 (China)	N.v.t. op PICO-vraag
18		Merchant A. ⁴⁴ 2012 (VS)	Evidence-based samenvatting van Lockhart et al.
19		Lafon et al. ⁴⁵ 2014 (Frankrijk)	N.v.t. op PICO-vraag
20		Helfand et al. ⁴⁶ 2009 (VS)	N.v.t. op PICO-vraag

directe cardiovasculaire uitkomstmaten die volgden op een parodontale behandeling, is er onvoldoende bewijs gevonden om te kunnen voldoen aan de Bradford Hill-criteria voor 'tijdelijkheid' en 'experiment'. Wanneer gebruik wordt gemaakt van afgeleide oftewel surrogaatuitkomstmaten, dan kunnen er alleen aannames worden gedaan dat een niet-chirurgische parodontale behandeling het risico van een cardiovasculair voorval verlaagt. RCTs naar directe cardiovasculaire uitkomstmaten zijn lastig uitvoerbaar en worden in de meeste gevallen als onethisch beschouwd. Het enige systematische review waarbij directe/echte/harde cardiovasculaire uitkomstmaten werden gebruikt, werd uitgevoerd als een Cochrane-systematisch review door Li en collega's.¹³ Op grond van hun inclusiecriteria werden gerandomiseerde en/of quasi-gerandomiseerde klinische onderzoeken geselecteerd, uitgevoerd onder patiënten bij wie parodontale aandoeningen waren vastgesteld en die ofwel eerder cardiovasculaire aan-

doeningen hadden gehad (secundair preventieonderzoek) of geen cardiovasculaire aandoeningen hadden gehad (primair preventieonderzoek), en waarbij patiënten uit de interventiegroep een actieve parodontale behandeling kregen, tegenover een maintenancebehandeling, geen parodontale behandeling of een andersoortige behandeling in de controlegroep. Er werden geen primaire preventieonderzoeken, gericht op de preventie van cardiovasculaire aandoeningen, geselecteerd en er werd slechts één secundair preventieonderzoek gevonden.²⁰ Bij dat onderzoek werden de effecten van niet-chirurgische parodontale behandelingen vergeleken met thuiszorg voor patiënten die eerder een ≥50% vernauwing van een kransslagader hadden gehad of een kransslagaderprobleem hadden binnen 3 jaar na het begin van het onderzoek, met een follow-upperiode van 6 tot 25 maanden. Hoewel er bij het onderzoek ongewenste cardiovasculaire voorvallen werden gemeten, noemden de auteurs geen gegevens over sterfgevallen.

Tabel 3 Kwaliteitsbeoordeling en samenvatting van de systematische onderzoeken/meta-analyses (n = 7)

Auteur (land)	PRISMA-score (Max 27)	Heterogeniteit	Risico van bias	Kwaliteitsbeoordelings-instrument	Commentaren	Opgenomen meta-analyse van het systematische literatuuronderzoek
Li et al. ¹³ 2017 Cochrane Review (Verenigd Koninkrijk)	25	N.v.t. (slechts één onderzoek)	Hoog (door afwijking van het protocol en gebrek aan follow-up)	Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions	1 gerandomiseerd klinisch onderzoek (303 deelnemers) Resultaten: RR 0,72 Direct gemeten effecten van parodontale behandelingen op de voorkoming van cardiovasculaire voorvallen	N.v.t. Niet mogelijk, aangezien het om slechts 1 onderzoek ging
Schmitt et al. ¹⁴ 2015 (Frankrijk)	20	Gemiddeld/hog	Slechts 1 gerandomiseerd klinisch onderzoek in de kwantitatieve analyse, met een laag risico van bias	Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions gebruikt voor gerandomiseerde klinische onderzoeken Newcastle-Ottawa-schaal gebruikt voor onderzoeken die niet zijn opgezet als gerandomiseerd klinisch onderzoek	10 onderzoeken toegelaten Slechts bij 2 interventionele onderzoeken was sprake van (tegenstrijdige) resultaten aanzien van de invloed van parodontale behandelingen op de vermindering van arteriële stijfheid Gemeten effectiviteit van parodontale behandelingen op de vermindering van arteriële stijfheid	Ja Onderzoeken waarop meta-analyses zijn toegepast: 7 observati- onele onderzoeken en 1 gerandomiseerd klinisch onderzoek, maar geen meta-analyse uitgevoerd, gezien de slechts 2 interventionele onderzoeken.
Orlandi et al. ¹⁵ 2014 (Verenigd Koninkrijk)	23	Hoog	Mogelijke selectiebias vastgesteld	Newcastle-Ottawa-schaal voor onderzoeken die niet zijn opgezet als gerandomiseerd klinisch onderzoek	Gemeten effecten van parodontale behandelingen op de endotheelfunctie 35 onderzoeken toegelaten voor de kwalitatieve analyse 22 onderzoeken toegelaten voor de kwantitatieve synthese (3 van de 6 gerandomiseerde klinische onderzoeken gebruikt voor meta-analyse) De meta-analyse leidde tot een statistisch significante verbetering van de endotheelfunctie na parodontale behandeling	Ja (omvatte 22 onderzoeken) 3 waren gerandomiseerde klinische onderzoeken en werden afzonderlijk gebruikt om de effecten van parodontale behandelingen op de endotheelfunctie te beoordelen, gemeten door middel van flow-gemedieerde dilatatie.
Teeuw et al. ¹⁶ 2014 (Nederland)	22	Hoog	Publicatie of andere basis vastgesteld bij meta-analyse.	Van der Weijden et al. (2009)	7 onderzoeken hadden betrekking op patiënten met parodontitis en verder een goede algemene gezondheid; 18 onderzoeken hadden betrekking op patiënten met parodontitis en comorbiditeiten. Er werden verschillende afgeleide uitkomsten gemeten (hsCRP; IL-6; TNF-a; fibrinogeen; triglyceriden; totaal cholesterol; HDL en LDL; HbA1c en bloeddruk). Conclusie dat parodontale behandelingen voor een verbetering zorgen bij afgeleide markers voor CVD maar sterker bij mensen met bestaande comorbiditeiten.	Ja (omvatte alle 25 onderzoeken)
Teixeira de Freitas et al. ¹⁷ 2012 (Brazilië)	20	Laag	Niet gerapporteerd	Geen gebruikt	4 gerandomiseerde klinische onderzoeken Conclusie dat in alle 4 de onderzoeken de CRP na een niet-operatieve parodontale behandeling daalde, maar bij maar 2 was dit statistisch significant. Gemeten effectiviteit van parodontale behandelingen op de vermindering van CRP	Ja 4 gerandomiseerde klinische onderzoeken gebruikt
Paraskevas et al. ¹⁸ 2008 (Nederland)	23	Laag	Er wordt aangegeven dat het onderzocht is, maar wordt niet vermeld of besproken.	Cochrane Handbook for Systematic Reviews	4 behandelonderzoeken (totaalaantal behandelde groep 152; totaalaantal controlegroep 134) Ondanks dat hsCRP afnam in intensief behandelde groepen. Geen statistisch significante verschillen tussen de standaardbehandeling en intensieve behandeling vastgesteld Gemeten effecten van parodontale behandelingen op de vermindering van hsCRP	Ja 3 gerandomiseerde klinische onderzoeken in meta-analyse
Ioannidou et al. ¹⁹ 2006 (VS)	15	Hoog	Bias niet gerapporteerd	Consort	7 afzonderlijke cohortonderzoeken en 3 gerandomiseerde klinische onderzoeken, maar alleen 2 daarvan gebruikt in meta-analyse Hoewel de resultaten wezen op voordelen van een parodontale behandeling, werden er op grond van CRP geen statistisch significante verschillen gevonden	Ja (maar 2 gerandomiseerde klinische onderzoeken)

Tabel 4 Primaire uitkomsten van geïncludeerde onderzoeken

Cardiovasculaire aandoeningen		
Uitkomst 1 Geen relatie	Uitkomst 2 Mogelijke relatie (wisselende resultaten)	Uitkomst 3 Positieve relatie
Schmitt et al. 2015 (arteriële stijfheid)	Teixeira de Freitas et al. 2012 (hsCRP)	Orlandi et al. 2014 (voor endotheelfunctie)
Li et al. 2017 (cardiovasculaire voorvallen)	Paraskevas et al. 2008 (hsCRP)	Teeuw et al. 2014 (meerdere afgeleiden: hsCRP bij personen met comorbiditeiten; en verbeterde endotheelfunctie)
Ioannidou et al. 2006 (CRP)		

Er werden geen statistisch significante verschillen vastgesteld tussen de twee groepen. De auteurs van het systematische review stelden vast dat er bij het geïncludeerde onderzoek een hoog risico of bias score was, zowel vanwege het afwijken van het originele onderzoeksprotocol als door het gebrek aan follow-up. Het onderzoek werd ingeschaald als een van zeer lage kwaliteit, met de vaststelling dat het onvoldoende bewijs opleverde, zowel voor het onderbouwen als weerleggen van de mogelijk preventieve werking van niet-chirurgische parodontale behandelingen ten aanzien van het terugkeren van cardiovasculaire voorvallen.¹³ Bij de resterende zes systematische reviews werden de effecten van een niet-chirurgische parodontale behandeling gemeten voor verschillende afgeleide surrogaatuitkomstmaten, met wisselende resultaten. In het systematische review van Schmitt et al.¹⁴ naar de effecten van niet-chirurgische parodontologische behandelingen op arteriële stijfheid werd gekeken als zijnde een marker voor atherosclerose en een risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen. Van de tien onderzoeken die deel uitmaakten van hun systematisch review waren er twee interventieonderzoeken en daarvan was er maar één een RCT. Gezien de verschillen in opzet van deze onderzoeken werd er geen meta-analyse uitgevoerd om deze twee onderzoeken met elkaar te vergelijken.

Bij de RCT kon geen statistisch significant verschil worden vastgesteld tussen de interventie- en controlegroepen, terwijl bij de resultaten van de cohortonderzoeken de behandelgroep significant in het voordeel was. Dit komt overeen met andere bevindingen, waarbij op een lager bewijsniveau grotere effecten werden vastgesteld dan op een hoger bewijsniveau. Op grond van deze tegenstrijdige resultaten stelden de auteurs vast dat er onvoldoende bewijs te vinden was dat niet-chirurgische parodontale behandelingen een positief effect hadden op de vermindering van arteriële stijfheid en daarmee op de vermindering van cardiovasculaire voorvallen. Orlandi et al.¹⁵ namen in hun systematische review/meta-analyse onderzoeken op waarin de effecten van een niet-chirurgische parodontale behandeling op de endotheelfunctie werden onderzocht, een afgeleide oftewel surrogaatmeting van cardiovasculaire aandoeningen,

gemeten door middel van flow-gemedieerde dilatatie. Uit de resultaten van de meta-analyse, waarin drie van zes RCTs (tabel 3) waren opgenomen, bleek dat er na een niet-chirurgische parodontale behandeling statistisch significante verschillen waren tussen de behandelde groep en de controlegroep. Zij stelden vast dat er een causaal verband bestaat tussen parodontale aandoeningen en endotheeldysfunctie. Teeuw et al.¹⁶ rapporteerde vergelijkbare bevindingen voor de endotheelfunctie en voor een aantal andere biomarkers voor atherosclerose. Het is echter van belang dat op grond van deze resultaten geen uitsluitel kan worden gegeven over een causaal verband tussen parodontale aandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen, aangezien endotheeldysfunctie slechts een afgeleide surrogaatmeting is van cardiovasculaire aandoeningen en geen directe uitkomstmaat. Bij vier systematische reviews/meta-analyses werden de effecten van niet-chirurgische parodontale behandelingen op C-reactief proteïne (CRP) gemeten, een niet-specifieke marker voor systemische ontstekingen, waarvan in verschillende onderzoeken is aangetoond dat die verhoogd is als er sprake is van parodontale aandoeningen.¹⁶⁻¹⁹ Zowel de Centers for Disease Control and Prevention (het Amerikaanse centrum voor ziektebestrijding en -preventie) en de American Heart Association hebben vastgesteld dat de serumspiegel van CRP bij ultrasensitieve analyse een indicator kan zijn van de kans op coronaire hartziekten.²⁴ Daarom wordt uitgegaan van de hypothese dat, aangezien er bij parodontale aandoeningen sprake is van een verhoging van de serumwaarden voor CRP, een vermindering van de parodontale ontsteking door middel van een niet-chirurgische parodontale behandeling de systemische CRP-spiegel kan verlagen en als gevolg daarvan ook het risico van cardiovasculaire voorvallen kan doen dalen. Deze CRP-onderzoeken lieten wisselende resultaten zien. Teixeira de Freitas et al.¹⁷ rapporteerden positieve resultaten en stelden vast dat de CRP-waarden na een niet-chirurgische parodontale behandeling daalden. Ondanks het feit dat er bij alle vier de onderzoeken in de meta-analyse een vermindering in CRP kon worden aangetoond, was deze uitkomst slechts bij twee van de vier statistisch significant. Een interessant gegeven was

Tabel 5 Samenvatting van problemen die door auteurs van systematische reviews van RCTs zijn vastgesteld

1. Inconsistentie in de definitie van parodontale aandoeningen en de ernst daarvan.
2. Inconsistentie in de vorm van toegepaste parodontale behandeling, bijv. het moment van behandeling, hoe vaak er wordt behandeld en door wie, gebruik van antibiotica, etc.
3. Kwaliteit van de onderzoeken (methodologische tekortkomingen)
4. Variatie in gemeten uitkomstmaten en gebruikte meettechnieken.
5. Geen uniforme methodes voor de correctie van confounders (bijvoorbeeld roken, obesitas, comorbiditeiten).
6. Publicatiebias: onderzoeken die geen (of een negatief) effect aantoonen, zijn mogelijk niet gepubliceerd.
7. Slechts een van de geselecteerde onderzoeken gebruikte een cardiovasculair voorval als uitkomstmaat.
8. Bij alle onderzoeken werd gebruikgemaakt van afgeleide/surrogaatmetingen voor het risico op cardiovasculaire aandoeningen.

dat een van de onderzoeken die wel was opgenomen in de meta-analyse van Teixeira de Freitas¹⁷ (Tonetti et al.²⁵) in de meta-analyse van Paraskevas¹⁸ ontbrak, vanwege het feit dat de uitkomstgemiddelden bij het eind van het onderzoek niet waren gerapporteerd. Op grond daarvan kan de vraag worden gesteld hoe Teixeira de Freitas et al.¹⁷ tot hun resultaten zijn gekomen.

Een van de belangrijkste bevindingen in het systematische review/de meta-analyse van Teeuw et al. was dat een niet-chirurgische parodontale behandeling alleen bij patiënten met comorbiditeiten tot een vermindering van hsCRP leidde, maar niet bij gezonde patiënten.¹⁶ Dit resultaat staat in direct contrast met de bevindingen van Paraskevas et al.¹⁸, die bij gezonde patiënten wel een vermindering in hsCRP vaststelde, maar daarbij het bewijsniveau wel als gering inschaalden. Ook de bevindingen van Ioannidou et al.¹⁹ vormden geen onderbouwing voor de hypothese dat parodontale behandelingen tot een verlaging van serumwaarde aan CRP leiden.

Deze zeer inconsistente resultaten zijn niet verwonderlijk te noemen, aangezien CRP een niet-specifieke marker is voor acute ontstekingsreacties. Verhoogde CRP-waarden die samenhangen met parodontale ontstekingen zijn hoogstens van een gering niveau en overschrijden vaak niet eens de klinische standaard-

waarde.¹⁸ Er zijn veel aandoeningen die tot een verhoging van de CRP-waarden leiden, zoals obesitas, roken en trauma; ook andere, onbekende ontstekingsactivatoren en omstandigheden kunnen ertoe bijdragen dat de CRP-waarde verhoogd is.^{26,27} Deze confounding factoren worden bij klinische onderzoeken vaak niet genoemd, aangezien ze moeilijk beheersbaar zijn. Bovendien zijn er tal van laboratoriumtechnieken voor ultrasensitieve CRP-metingen (hsCRP) en zijn de onderzoeken niet consistent in het gebruik van deze verschillende methodes, wat ook zou kunnen bijdragen aan de inconsistente resultaten.

De auteurs van de zeven systematische reviews/meta-analyses stelden vergelijkbare tekortkomingen vast bij de onderzoeken die deel uitmaakten van hun eigen systematische review/meta-analyses. In tabel 5 staan de problemen genoemd die deze auteurs vaststelden.

Aan de hand van de Bradford Hill-criteria voor causaliteit, waarmee kan worden bepaald of er sprake is van een causaal verband tussen parodontale en cardiovasculaire aandoeningen, is aan verschillende criteria nog niet voldaan. Bij het onderzoeken van de ‘sterkte van het verband’ was er sprake van gering bewijs in slechts twee onderzoeken, op basis van twee verschillende afgeleide oftewel surrogaatuitkomstmaten^{15,16} (endothelfunctie en hsCRP). Aan het tweede criterium van ‘consistentie’ is niet voldaan, aangezien er binnen de resultaten sprake was van tal van inconsistenties. Hier mag ook de vraag worden gesteld of er sprake was van een publicatiebias. In hoeverre zijn er onderzoeken afgewezen voor publicatie omdat de resultaten ervan niet positief waren? Ook aan het criterium van ‘specificiteit’ is niet voldaan, aangezien in de onderzoeken niet is aangetoond dat de uitkomst in alle omstandigheden gelijk zal zijn. Van alle onderzoeken die in dit review zijn opgenomen, was er slechts één waarin het directe effect van parodontale behandelingen op cardiovasculaire uitkomstmaat werd onderzocht. Bij alle andere onderzoeken werd gebruikgemaakt van afgeleide surrogaatmetingen. Aan het criterium van ‘tijdigheid’, dat inhoudt dat de

Tabel 6 Primaire uitkomsten van geïncludeerde onderzoeken

Criteria	Aan voldaan	Niet voldaan
Sterkte van het verband		X
Consistentie		X
Specificiteit		X
Temporaliteit		X
Dosis-respons		X
Biologische plausibiliteit	X	
Coherentie	X	
Experiment		X
Analogie		X

parodontale aandoening vooraf moet zijn gegaan aan de cardiovasculaire aandoening, is niet voldaan, wat zonder twijfel de hypothese ten aanzien van oorzaak en gevolg afzwakt. Ondanks dat er experimenten (RCTs) zijn uitgevoerd, is er na parodontale behandelingen niet gekeken naar cardiovasculaire voorvallen als directe uitkomstmaat, maar zijn er afgeleide surrogaatmetingen onderzocht, met uitzondering van één onderzoek.¹³ Bij de onderzoeken in dit literatuuronderzoek, was ook geen sprake van een ‘dosis-respons’-uitkomst, waarbij de resultaten lieten zien dat bij de toename in ernst en uitgebreidheid van parodontitis en de prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen groter zou zijn. Aan het criterium van ‘plausibiliteit’ is echter duidelijk wel voldaan, aangezien er zowel bij parodontitis als bij cardiovasculaire aandoeningen verhoogde waarden van ontstekingsbevorderende cytokinen voorkomen en hiervoor plausibele mechanismen zijn aangetoond bij eerdere onderzoeken. Ook aan het criterium van ‘coherentie’ is al eerder voldaan, aangezien in tal van biologische onderzoeken en onderzoeken onder dieren en mensen duidelijk is aangetoond dat er een relatie bestaat tussen parodontale aandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen. Ten aanzien van ‘experiment’ konden er op grond van de RCTs en de systematische reviews/meta-analyses geen consistente resultaten worden aangetoond, vooral omdat voor de enige positieve experimentele resultaten gebruik is gemaakt van afgeleide surrogaatmetingen en niet van cardiovasculaire voorvallen als directe uitkomstmaat. Ten slotte werd het criterium van ‘analogie’, ondanks dat het een van de zwakste criteria is, bij dit umbrella review niet verder onderzocht. Dus, van de negen criteria zijn er uiteindelijk aan slechts twee (plausibiliteit en coherentie) voldaan. In tabel 6 is een samenvatting van deze resultaten te vinden.

Daarom moet op basis van deze analyse worden geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is voor een causaal verband tussen parodontale aandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen.

CONCLUSIE

Op basis van de bevindingen uit de zeven systematische reviews/meta-analyses die in dit umbrella review zijn besproken, kan op de PICO-vraagstelling ‘Is er bij volwassenen met een goede algemene gezondheid bij wie parodontale aandoeningen worden vastgesteld en die een niet-chirurgische parodontale behandeling (NPT) krijgen, vergeleken met het niet ontvangen van een niet-chirurgische parodontale behandeling sprake van lager risico van cardiovasculaire aandoeningen?’ met zekerheid ‘nee’ als antwoord worden gegeven. Het huidige wetenschappelijk bewijs vormt geen onderbouwing

voor een vermindering van cardiovasculaire aandoeningen door een niet-chirurgische parodontale behandeling. Bij de gepubliceerde onderzoeken is sprake van tal van hiaten en problemen die van invloed kunnen zijn geweest op de resultaten. In toekomstige onderzoeken moet worden gestreefd naar het corrigeren van deze inconsistenties, vooral door het bepalen van 1) een standaard casusdefinitie van een parodontale aandoening middels parodontale diagnostiek en classificatie; 2) de vorm en de frequentie van de interventie; 3) de populatie doelgroep en 4) meting van de effectiviteit van de interventie middels de keuze van de uitkomstmaat.

Hoewel in twee eerder gepubliceerde visiedocumenten van de CDHA duidelijk is aangetoond dat er een verband bestaat tussen parodontale en cardiovasculaire aandoeningen, is in geen van beide documenten gekeken naar de aard van het verband. In dit umbrella review is gekeken naar een mogelijk causaal verband tussen parodontale en cardiovasculaire aandoeningen, door te kijken of er voldoende wetenschappelijke bewijs is dat een niet-chirurgische parodontale behandeling het risico van een cardiovasculair voorval verlaagt. De resultaten in dit umbrella review tonen duidelijk aan dat er weliswaar sprake is van een verband, maar dat de aard daarvan nog altijd onbekend is. Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat het bij dit verband om een causaal verband gaat. Desondanks is het van belang dat patiënten nog altijd goede mondzorg blijven ontvangen en worden voorgelicht over de voordelen van goede mondhygiëne. Op basis van de resultaten van dit onderzoek kunnen mondhygiënist de aard van de genoemde relatie met hun patiënten bespreken aan de hand van het meest recente onderzoek. ■

DANKWOORD

Dit onderzoek is gefinancierd door de Canadian Dental Hygienists Association. Beide auteurs ontvangen voor dit werk een honorarium. Zij willen de stuurgroep van de CDHA bedanken voor hun waardevolle inbreng en begeleiding tijdens de totstandkoming van het originele document.

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben verklaard dat er geen sprake is van belangenverstremgeling.

REFERENTIELIJST

- Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: A century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol*. 2017;595(2):465–76.
- Miller WD. *The micro-organisms of the human mouth: The local and general disease which are caused by them*. Philadelphia: SS White Dental Mfg. Co; 1890.
- SUNY Downstate Health Sciences University. EBM Tutorial. Guide to Research Methods [Internet] [cited 2020 Jan 29]. Available from: <https://guides.downstate.edu/c.php?g=856794&p=6152125>.
- Brunette DM. Causation, association and oral health–systemic disease connections. In: *The oral systemic health connection*, edited by Michael Glick. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc; 2014. pp 13–26.
- Forrest JL, Miller SA. *EBDM in action: Developing competence in EB practice*. Colbert, WA: ebdLibrary; 2016.
- Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295–300.
- Lux JA, Lavigne SE. Your mouth—Portal to your body. CDHA position paper on the links between oral and general health. Part I. *Probe*. 2004;38(4):114–34.
- Lux JA, Lavigne SE. Your mouth—Portal to your body. CDHA position paper on the links between oral and general health. Part II. *Probe*. 2004;38(4):154–71.
- Lux J. Review of the oral disease–systemic disease link. Part I: Heart disease, diabetes. *Can J Dent Hyg*. 2006;40(5):288–302.
- Lux J. Review of the oral disease–systemic disease link. Part II: Preterm low birth weight babies. *Can J Dent Hyg*. 2007;41(1):8–21.
- Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M, Vergnes J-N. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol*. 2016;43:390–400. doi: 10.1111/jcpe.12534.
- McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, The PRISMA-DTA Group. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: The PRISMA-DTA statement. *JAMA*. 2018 Jan 23;319(4):388–96. doi: 10.1001/jama.2017.19163.
- Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L, Iheozor-Ejiofor Z. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11. Art. No.: CD009197.
- Schmitt A, Carra MC, Boutouyrie P, Bouchard P. Periodontitis and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015;42:977–87.
- Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2014;236:39–46.
- Teewu WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VEA, Abbas F, D'Aiuto F, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2014;41:70–79.
- Teixeira de Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho GR, Cruz SS, Santos CAT, et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci*. 2012;20(1):1–8.
- Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35:277–90.
- Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2006;77:1635–1642.
- Beck JD, Couper DJ, Falkner KL, Graham SP, Grossi SG, Gunsolley JC, et al. The periodontitis and vascular events (PAVE) pilot study: adverse events. *J Periodontol*. 2008;79(1):90–96.
- American Academy of Periodontology (AAP). Periodontal disease linked to cardiovascular disease [Press release]. Chicago: AAP; 2012 April 18. Available from: www.perio.org
- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:2520–2544.
- Niedermaier R, Weyant R. Periodontal disease, cardiovascular disease, the American Heart Association, the American Academy of Periodontology, and the Rooster Syndrome [Editorial]. *Evid Based Dent*. 2012;13(2):34–36.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499–511. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar, M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007;356:911–20. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity Reviews*. 2011;12:e381–e404.
- Qintar M, Sharma PP, Pokharel Y, Tang Y, Lu Y, Jones P, et al. Prevalence and predictors of elevated high-sensitivity C-reactive protein in post-myocardial infarction patients: Insights from the VIRGO and TRIUMPH registries. *Clin Cardiol*. 2017 Dec;40(12):1205–1211.
- Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S, Tenenbaum H, et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2016;180:98–112.
- Dai R, Lam OL, Lo EC, Li LS, Wen Y, McGrath C. A systematic review and meta-analysis of clinical, microbiological, and behavioural aspects of oral health among patients with stroke. *J Dent*. 2015 Feb;43(2):171–80.
- Zeng X-T, Leng W-D, Lam Y-Y, Yan BP, Wei X-M, Weng H, Kwong JSW. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants. *Int J Cardiol*. 2016;203:1044–1051.
- Lopez N. Periodontal treatment may reduce levels of systemic inflammation markers associated with atherosclerotic profile. *J Evid Based Dent Pract*. 2014;14:53–55.
- Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci*. 2010;5(1):69.
- Cheng F, Zhang M, Wang Q, Xu H, Dong X, Gao Z, et al. Tooth loss and risk of cardiovascular disease and stroke: A dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2018;13(3): e0194563.
- Leira Y, Seoane J, Blanco M, Rodriguez-Yanez M, Takkouche B, Blanco J, Castillo J. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:43–53.
- Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG, Argyriou C, Giannoukas AD. Association between periodontal disease and stroke. *J Vasc Surg*. 2011;55(4):1178–1184.
- Kelly JT, Avila-Ortiz G, Allareddy V, Johnson GK, Elangovan S. The association between periodontitis and coronary heart disease A quality assessment of systematic reviews. *JADA*. 2013;144(4):371–79.
- Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2007;78(12):2289–302.
- Shi Q, Zhang B, Huo N, Cai C, Liu H, Xu J. Association between myocardial infarction and periodontitis: A meta-analysis of case-control studies. *Front Physiol*. 2016;7:519.
- Lam OLT, Zhang W, Samaranayake LP, Li LSW, McGrath C. A systematic review of the effectiveness of oral health promotion activities among patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2011;151:261–67.
- Matthews D. There is no evidence that oral health promotion improves periodontal health in cardiovascular patients. *J Evid Based Dent Pract*. 2011;11(3):135–36.
- Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl.):S70–S84.
- Xu S, Song S, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:50.
- Leng W-D, Zeng X-T, Kwong JSW, Hua X-P. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2015;201:469–72.
- Merchant AT. Will periodontal treatment prevent heart disease and stroke? *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(4):212–15.
- Lafon A, Pereria B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Bejot Y, Tuber- Jeannin S. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol*. 2014;21:1155–1161.
- Helfand M, Buckley D, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, Humphrey LL. Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews conducted for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:496–507.