

Επιδράσεις των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) στον οστίτη ιστό και τα οδοντικά εμφυτεύματα

Αλέξιος Λιοσάτος¹, Χάρης Θεοδωρίδης², Ολυμπία Πλιαχα³, Θεόδωρος Δερβίσογλου⁴

¹Χειρουργός Οδοντίατρος, ² Χειρουργός Οδοντίατρος, Ειδικευθείς στην Οδοντοφατνιακή Χειρουργική & Ακτινολογία Στόματος -Επιμελήτης Β' ΕΣΥ, Κ.Υ. Αγίας Φωτεινής Ρεθύμνου, Υποψήφιος Διδάκτωρ Εργαστηρίου Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ³ Χειρουργός Οδοντίατρος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ.Ν. Κοζάνης, ⁴ Χειρουργός Οδοντίατρος, Ειδικευθείς στην Οδοντοφατνιακή Χειρουργική & Ακτινολογία Στόματος, Αριστοτέλιο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κατάθλιψη αποτελεί μια ιδιαίτερα διαδεδομένη ψυχική διαταραχή. Εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως λαμβάνουν αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή. Οι Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs) αποτελούν τα πιο ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Παράλληλα, η απώλεια ενός ή περισσότερων δοντιών απαντάται επίσης με μεγάλη συχνότητα και οδηγεί σε λειτουργικούς και αισθητικούς συμβιβασμούς σε ό,τι αφορά το στοματογναθικό σύστημα. Στις μέρες μας, η οδοντιατρική θεραπεία τέτοιων ασθενών με την τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων τιτανίου λαμβάνει χώρα όλο και συχνότερα. Ως εκ τούτου, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ασθενείς που κάνουν λήψη SSRIs να αποτελέσουν οδοντιατρικούς ασθενείς υποψήφιους για θεραπεία με οδοντικά εμφυτεύματα. Οι υποδοχείς σεροτονίνης, στους οποίους δρουν οι SSRIs, εκτός του νευρικού ιστού, ανευρίσκονται στο πεπτικό σύστημα, στα αιμοπετάλια και στα οστά. Έχει υποστηριχτεί ότι η λήψη SSRIs, δύναται να αυξήσει τον κίνδυνο και το ποσοστό αποτυχίας ενσωμάτωσης των οδοντικών εμφυτευμάτων στον οστίτη ιστό, επηρεάζοντας αρνητικά τον οστικό μεταβολισμό. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αποσκοπεί στη διερεύνηση του ανωτέρου ισχυρισμού. Οι περισσότερες διαθέσιμες κλινικές μελέτες δείχνουν πως ανευρίσκονται υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας σε εμφυτεύματα που τοποθετήθηκαν σε ασθενείς υπό αγωγή με SSRIs, συγκριτικά με αντίστοιχους των ομάδων ελέγχου. Ωστόσο η στατιστική σημαντικότητα των αυξημένων ποσοστών αποτυχίας δεν είναι καθολικά αποδεκτή μεταξύ των μελετών. Σε κάθε περίπτωση, ο κλινικός οδοντίατρος οφείλει να λαμβάνει υπόψη του το ιστορικό κατάθλιψης και λήψης αντικαταθλιπτικής αγωγής, προχωρώντας σε συνεκτίμηση όλων των επιβαρυντικών παραγόντων που προκύπτουν από το ιατρικό και οδοντιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον απεικονιστικό έλεγχο του ασθενούς, πριν προχωρήσει σε ένα σχέδιο θεραπείας που περιλαμβάνει τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων.



Λέξεις ευρετηρίου: κατάθλιψη, SSRIs, οδοντικά εμφυτεύματα, οστεοενσωμάτωση



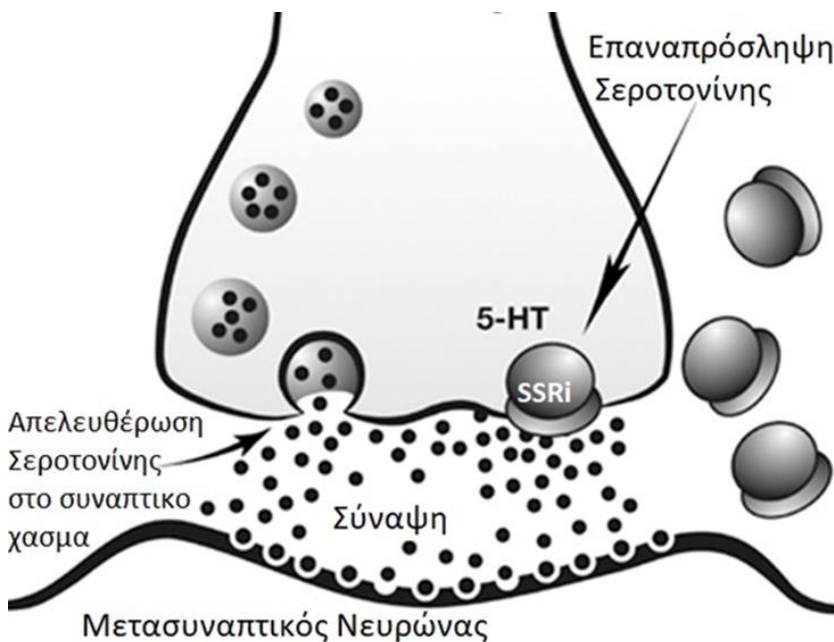
Παραπομπή

Α. Λιοσάτος, Χ. Θεοδορίδης, Ο. Πλιαχα, Θ. Δερβίσογλου. Επιδράσεις των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) στον οστίτη ιστό και τα οδοντικά εμφυτεύματα. Επιστημονικά Χρονικά 2019; 24(4): 443-453

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας σήμερα εκτιμά ότι περισσότεροι από 300 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως υποφέρουν από κατάθλιψη και ότι το παγκόσμιο ποσοστό των πασχόντων από κατάθλιψη το 2015 αυξήθηκε κατά 18% σε σχέση με 10 έτη πριν [1]. Στην Ελλάδα, εν μέσω της οικονομικής κρίσης, σύμφωνα με την ΕΛΣΤΑΤ, η συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης σημείωσε αύξηση κατά 80.8% μεταξύ 2009 και 2014 [2].

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) αποτελούν τα πλέον ευρέως χορηγούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα [3,4]. Το ποσοστό των ληπτών SSRIs στις ΗΠΑ παρουσιάζεται αυξημένο κατά περισσότερο από 400% σε σχέση με το 1994, ενώ παράλληλα αυξάνεται και το ποσοστό των μακροχρόνιων ληπτών SSRIs, με το 60% αυτών λαμβάνει τα φάρμακα για πάνω από 2 χρόνια και το 14% για πάνω από 10 χρόνια [5]. Οι SSRIs αναστέλλουν επιλεκτικά την επαναπρόσληψη σεροτονίνης (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Αναστολή του μηχανισμού επαναπρόσληψης σεροτονίνης από τους SSRIs. Αναδημοσίευση από Λιοσάτος και συν. 2018 [3]

Σε σύγκριση με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (που αναστέλλουν επιλεκτικά την πρόσληψη νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης), προκαλούν λιγότερες αντιχολινεργικές δράσεις, αυξάνουν τη συνεργασιμότητα του ασθενούς, έχουν μικρότερη καρδιοτοξικότητα και δεν εμφανίζουν τοξικότητα κατά την υπέρβαση της δοσολογίας [6]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των SSRIs περιορίζονται σε ναυτία, διάρροια, αϋπνία, άγχος, ανησυχία και σεξουαλική δυσλειτουργία, λόγω της δράσης τους στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς στον οργανισμό [7].

Τα ενδο-οστικά, οστεοενσωματούμενα οδοντικά εμφυτεύματα τιτανίου, αποτελούν μια ιδιαίτερα διαδεδομένη θεραπευτική επιλογή στις μέρες μας, με σκοπό την αντικατάσταση απολεσθέντων δοντιών [8,9]. Η ενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων βασίζεται στις δυναμικές διαδικασίες επούλωσης και αναγέννησης του οστού που ακολουθούν το τραύμα που προκαλεί ο τρυπανισμός και η χειρουργική τοποθέτηση του εμφυτεύματος εντός του οστίτη ιστού των γνάθων [10]. Οστεοπρογονικά κύτταρα μεταναστεύουν και εναποτίθενται στην διεπιφάνεια οστού - εμφυτεύματος, προωθώντας το σχηματισμό οστίτη ιστού και την οστική αναδόμηση [9]. Αυτή η διαδικασία σταθεροποίησης του εμφυτεύματος μέσα στο οστό, με την άμεση επαφή οστού και εμφυτεύματος, χωρίς τη μεσολάβηση στρώματος μαλακών ιστών, ορίστηκε από τον Branemark το 1985 ως οστεοενσωμάτωση [11].

Τα τελευταία χρόνια, η επιβίωση των οδοντικών εμφυτευμάτων ξεπερνά το 95% σε

επίπεδο ασθενή [12-14] και η αποτυχία τους μπορεί να προκληθεί από αποτυχία οστεοενσωμάτωσης, περιεμφυτευματίδα, υπέρμετρες συγκλεισιακές δυνάμεις (mechanical overloading) ή συνδυασμό των παραπάνω. Στους παράγοντες αποτυχίας συγκαταλέγονται, μεταξύ άλλων, παράγοντες που αφορούν στο οστικό υπόστρωμα (ποσότητα και ποιότητα οστού, οστικός μεταβολισμός) και στη γενική υγεία του ασθενούς [8,15,16]. Οι πρόωρες αποτυχίες διαπιστώνονται συνήθως μέσα σε λίγες εβδομάδες ή μήνες μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος, συνήθως εξαιτίας ανεπάρκειας των μηχανισμών επούλωσης, μόλυνσης του εμφυτεύματος ή έλλειψης μηχανικής σταθερότητας [17-19].

Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στη διερεύνηση και αξιολόγηση της υφιστάμενης βιβλιογραφίας αναφορικά με τις ενδεχόμενες επιδράσεις των SSRIs στον οστίτη ιστό και κατά συνέπεια την πιθανότητα διαφοροποίησης του θεραπευτικού αποτελέσματος, όταν τοποθετούνται οδοντικά εμφυτεύματα σε ασθενείς που βρίσκονται υπό χρόνια φαρμακευτική αγωγή με SSRIs.

Η ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ SSRIS ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟ

Η σεροτονίνη (5-Υδροξυτρυπαμίνη, 5-HT) είναι ένας μονοαμινικός νευροδιαβιβαστής που αποδεδειγμένα σχετίζεται με τη διάθεση, τον ύπνο και την εντερική λειτουργία. Με τη δράση της στον εγκέφαλο συμβάλλει στα αισθήματα ευεξίας κι

ευτοχίας, ενώ χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης και παράγοντες που παρεμποδίζουν τη δράση της μπορεί να οδηγήσουν στην κατάθλιψη [9, 20-22].

Ο μεταφορέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (5-Hydroxy Tryptamine Transporter, 5-HTT) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη των σεροτονινεργικών νευρώνων υπεύθυνη για την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης από τον προσυναπτικό νευρώνα [23,24].

Ο μεταφορέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (5-HTT) απαντάται και στην κυτταρική μεμβράνη μη-νευρικών κυττάρων, όπως αιμοπετάλια, λεία μυϊκά κύτταρα, εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και λεμφοκύτταρα [25,26]. Δρώντας οι SSRIs στον μεταφορέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (5-HTT), αλλά και σε διάφορους τύπους υποδοχέων 5-HTK1B, 5-HTK2A, 5-HTK2B [27-29] των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών, δύναται να προκληθεί κυτταρική σηματοδότηση, η οποία οδηγεί σε διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και στη μείωση του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών [30,31]. Παράλληλα, επηρεάζουν αρνητικά τον σχηματισμό και τη σταθερότητα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (matrix) των οστών. Η ινωδονεκτίνη πλάσματος (pFN) είναι βασικό συστατικό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του οστού, που επηρεάζει την ποσότητα και την ποιότητα του κολλαγόνου τύπου I. Η σεροτονίνη, μέσω μιας αντίδρασης που ρυθμίζεται από τρανσ-γλουταμινάσες, παρεμβαίνει στην παραγωγή και τη λειτουργία της pFN, κάτι που με τη σειρά του επηρεάζει την παραγωγή θεμέλιας

ουσίας και την ενασβεσίωσή της. Πιο συγκεκριμένα η σεροτονίνη μειώνει δραστικά την pFN-ινιδιογένεση και αναστέλλει άμεσα την τρανσαμιδική δράση του παράγοντα FXIII-A που συμμετέχει στην παραγωγή κολλαγόνου τύπου I. Το αποτέλεσμα αυτής της δράσης της σεροτονίνης είναι ασυνέχειες και καθυστερημένη ενασβεσίωση στη θεμέλια ουσία, μειωμένη απόθεση κολλαγόνου I, μειωμένη δραστικότητα αλκαλικής φωσφατάσης και λυσουλ-οξειδάσης [32].

Ο συνδυασμός των επιδράσεων των SSRIs στα κύτταρα του οστίτη ιστού τελικά ενδέχεται να παραβλάπτει τον μεταβολισμό του οστού, οδηγώντας σε μειωμένη οστική μάζα και πυκνότητα (με ετήσιο ρυθμό μείωσης 0.60% - 0.93) [33] και αλλοιωμένη μικροαρχιτεκτονική, αυξάνοντας τον κίνδυνο οστεοπόρωσης [34] και οστικών καταγμάτων [34,35].

Δεδομένου ότι η ενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων στον οστίτη ιστό εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα του οστού του ασθενή και την ενεργότητα του οστικού μεταβολισμού, μπορεί να θεωρηθεί βάσιμη η υπόθεση ότι η αγωγή με SSRIs ενδέχεται να επιδρά αρνητικά στην πρόγνωση των οδοντικών εμφυτευμάτων τιτανίου [8], ιδίως αν λάβει κανείς υπόψιν το μεγάλο μέρος του πληθυσμού που λαμβάνει SSRIs και του αυξανόμενου ποσοστού οδοντιατρικών ασθενών στους οποίους τοποθετούνται εμφυτεύματα [26,36].

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ SSRIS ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΤΩΝ ΟΔΟΝΤΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Από τις υφιστάμενες ερευνητικές μελέτες, προκύπτουν στοιχεία που υποδεικνύουν, σε άλλοτε άλλο βαθμό, αυξημένη αποτυχία οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς - λήπτες SSRIs. Οι Wu και συν. (2014) σε αναδρομική κλινική μελέτη που διεξήγαγαν μελέτησαν 916 οδοντικά εμφυτεύματα σε 490 ασθενείς, από τον Ιανουάριο του 2007 μέχρι τον Ιανουάριο του 2013. Από αυτούς οι 51 ασθενείς (με 94 εμφυτεύματα) ήταν λήπτες SSRIs. Οι ασθενείς εξετάζονταν τακτικά (follow up) από 3 έως 67 μήνες μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων. Το ποσοστό αποτυχίας βρέθηκε 4,6% στην ομάδα ελέγχου και 10,6% στους λήπτες SSRIs, μετά από τις απαραίτητες διορθώσεις που έγιναν συνυπολογίζοντας τις διαφορές φύλου, ηλικίας, διαμέτρου και μήκους εμφυτεύματος, επεμβάσεων οστικής ανάπλασης (bone augmentation) και καπνίσματος. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς λήπτες-SSRIs εμφάνισαν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας εμφυτευμάτων (Δείκτης Κινδύνου - Hazard Ratio: 6.28) και διατύπωσαν τον ισχυρισμό ότι η χειρότερη απόκριση των ασθενών υπό λήψη SSRIs στη θεραπεία με εμφυτεύματα μπορεί να οφείλεται στην αδυναμία του οστού να ανταπεξέλθει στη μηχανική φόρτιση των εμφυτευμάτων [20]. Ο ισχυρισμός αυτός συμβαδίζει με in vivo δεδομένα που έδειξαν ότι η σεροτονίνη επιδεινώνει την απώλεια οστού σε συνθήκες μηχανικής φόρτισης,

ενεργοποιώντας την οδό Wnt / β-κατενίνης και επιδρώντας στην ισορροπία των οστεολυτικών-οστεογενετικών διεργασιών υπέρ των πρώτων [39]. Οι Chrcanovic και συν. (2017) σε πρόσφατη μελέτη τους, εξέτασαν 300 ασθενείς, στους οποίους τοποθετήθηκαν 931 εμφυτεύματα μεταξύ 1980 και 2014, αξιοποιώντας διαφορετικές στατιστικές μεθόδους για την αξιολόγηση της σχέσης λήψης SSRIs και επιτυχίας οδοντικών εμφυτευμάτων. Οι ερευνητές ανέφεραν αποτυχία εμφυτευμάτων σε ποσοστό 12.5% για τους λήπτες SSRIs και 3.3% για την ομάδα ελέγχου ενώ το συνολικό ποσοστό επιβίωσης εμφυτευμάτων, όταν εξετάστηκαν οι αντίστοιχες καμπύλες Kaplan-Meier, βρέθηκε ελαττωμένο στους λήπτες SSRIs. Παρόλα αυτά, περισσότερο αξιόπιστες στατιστικές μέθοδοι, δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτυχία των οδοντικών εμφυτευμάτων (εξαρτημένη μεταβλητή) σε σχέση με τη λήψη SSRIs, ούτε ανίχνευσαν σημαντικό κίνδυνο του παράγοντα αυτού (λήψη SSRIs) [26]. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η πρόσφατη αναδρομική κλινική μελέτη των Altay και συν. (2018), οι οποίοι μελέτησαν 2055 εμφυτεύματα: 109 εμφυτεύματα σε 36 ασθενείς -λήπτες SSRIs και 1946 εμφυτεύματα σε 595 ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Τα ποσοστά αποτυχίας των εμφυτευμάτων ήταν 5,6% και 1,85% αντίστοιχα (τριπλάσιος κίνδυνος αποτυχίας του εμφυτεύματος), χωρίς ωστόσο η διαφορά να θεωρηθεί στατιστικώς σημαντική σε επίπεδο ασθενούς ή εμφυτεύματος.[8]. Στο ίδιο πνεύμα, οι Deera και συν. το 2018 προέβησαν σε αναδρομική σύγκριση 2 ομάδων ασθενών. Η Ομάδα I (110 ασθενείς, 230 οδοντικά

εμφυτεύματα) απαρτιζέτο από οδοντιατρικούς ασθενείς - λήπτες SSRIs, ενώ η ομάδα II (242 οδοντιατρικοί ασθενείς, 450 οδοντικά εμφυτεύματα) από ασθενείς- μη λήπτες SSRIs. Διαπιστώθηκε σε ποσοστό 24% αποτυχία του εμφυτεύματος σε ασθενείς > 50 ετών και 7,2% <50 ετών στην ομάδα I, συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά 7,4% και το 3,5% στην ομάδα II. Τέτοια αποτελέσματα υποδεικνύουν αυξημένα ποσοστά αποτυχίας εμφύτευσης, ειδικά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών που είναι υπό αγωγή με SSRIs (υπερτριπλάσιος κίνδυνος αποτυχίας), με τους συγγραφείς να κάνουν λόγο στα συμπεράσματά τους, για πιθανή επίταση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας σε ασθενείς υπό SSRIs και επομένως αυξημένη ευπάθεια αυτών αναφορικά με την αποτυχία της θεραπείας με οδοντικά εμφυτεύματα [38]. Πιο πρόσφατα, οι Carr και συν. (2019) μελέτησαν 5456 περιστατικά ασθενών με τουλάχιστον ένα εμφύτευμα, μεταξύ 1995 και 2014. Καταγράφηκαν 6 διαφορετικοί SSRIs. Μετά τις διορθώσεις των αποτελεσμάτων με βάση την ηλικία, το φύλο και την εποχή του εμφυτεύματος, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η λήψη SSRIs τη στιγμή της τοποθέτησης του εμφυτεύματος δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αποτυχία των εμφυτευμάτων. Εξαιρέση αποτελούσε το ιστορικό χρήσης της σερτραλίνης που συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αποτυχίας εμφυτεύματος τόσο σε σύγκριση με το σύνολο των ασθενών (HR=1,6, δηλαδή 60% μεγαλύτερος κίνδυνος αποτυχίας του εμφυτεύματος) όσο και με το υποσύνολο του δείγματος που είχαν ιστορικό λήψης SSRIs

(HR=1.64, δηλαδή 64% μεγαλύτερος κίνδυνος αποτυχίας του εμφυτεύματος). Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση σερτραλίνης και αποτυχίας εμφυτεύματος αφορούσε επίσης το ιστορικό λήψης 2 ή περισσότερων SSRIs (67% μεγαλύτερος κίνδυνος αποτυχίας του εμφυτεύματος), ενώ η λήψη οποιουδήποτε SSRI τη στιγμή της τοποθέτησης του εμφυτεύματος ή μετά την τοποθέτηση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με αυξημένο ποσοστό αποτυχίας οστεοενσωμάτωσης [37]. Η αναδειχθείσα αυτή συμπεριφορά της σερτραλίνης, βρίσκεται σε συμφωνία με ερευνητικά δεδομένα από πειραματόζωα, στα οποία η έκθεση σε σερτραλίνη επηρέασε επί τα χείρω την οστική επούλωση κρανιακών ελλειμμάτων σε ποντίκια [40].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ραγδαία αύξηση της αντικαταθλιπτικής αγωγής επιφέρει αντίστοιχα αυξημένη πιθανότητα οι ασθενείς αυτοί να υποβληθούν σε θεραπεία με οδοντικά εμφυτεύματα εξαιτίας των οδοντιατρικών αναγκών τους. Η αρνητική επίδραση των SSRIs στον οστικό μεταβολισμό, που είναι απόρροια των δράσεων της σεροτονίνης στον οστίτη ιστό, είναι αρκετά τεκμηριωμένη στην υφιστάμενη βιβλιογραφία. Σε επίπεδο κλινικής έρευνας ωστόσο, δεν παρατηρείται ο ίδιος βαθμός τεκμηρίωσης, ιδίως αναφορικά με την πιθανότητα αυξημένης αποτυχίας οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με SSRIs.

Τα υφιστάμενα ερευνητικά δεδομένα, μολονότι καθολικά υποδεικνύουν ενδεχόμενη αυξημένη αποτυχία των εμφυτευμάτων, προέρχονται από αναδρομικές μελέτες και η στατιστική σημασία της παρατηρούμενης αυξημένης αποτυχίας ποικίλλει. Αυτή η ετερογένεια είναι αναμενόμενη όταν μελετώνται πολυπαραγοντικά φαινόμενα όπως το θεραπευτικό αποτέλεσμα της θεραπείας με εμφυτεύματα, και ως εκ τούτου η ερμηνεία της ανεύρεσης ενδεχόμενης αποτυχίας σε ασθενείς-λήπτες SSRIs απαιτεί περίσκεψη. Ακόμη και στην περίπτωση που λαμβάνονται υπόψη άλλοι παράγοντες κινδύνου (π.χ. γενική κατάσταση υγείας, παράμετροι εμφυτεύματος, κάπνισμα, επεμβάσεις οστικής ανάπλασης κ.α.), η ύπαρξη της κατάθλιψης ή του ιστορικού αυτής μπορεί να θεωρηθεί συγχυτική μεταβλητή (confounding factor), σε σχέση με την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών αυτών, τη συμμόρφωση τους στην εμφυτευματική θεραπεία, και την εφαρμογή της δέουσας στοματικής υγιεινής από πλευράς τους. Η περαιτέρω μελέτη άλλων

παραγόντων τέλος, όπως το είδος του αναστολέα, η δοσολογία, η συνοδή λήψη άλλων φαρμάκων, η ηλικία και η διάρκεια θεραπείας με SSRIs, ενδεχομένως οδηγήσουν στον εντοπισμό υποπληθυσμών ασθενών που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με οδοντικά εμφυτεύματα, στους οποίους η επίδραση των SSRIs να μεγεθύνεται.

Σε κάθε περίπτωση, παρότι η χειρουργική τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων δε συνιστά αντένδειξη σε ασθενείς-λήπτες SSRIs, η λεπτομερής αξιολόγησή τους πριν τον καταρτισμό του σχεδίου θεραπείας, είναι επιβεβλημένη. Η ενδελεχής ανάλυση του ιατρικού και οδοντιατρικού ιστορικού, η εξατομικευμένη αξιολόγηση της ψυχολογικής κατάστασης, η συνεκτίμηση άλλων παραγόντων κινδύνου και ο συνδυασμός δεδομένων που ανακλύπουν από την κλινική και απεικονιστική εξέταση, αποτελούν το κλειδί της επιτυχίας για την ορθή διαλογή και την αποτελεσματική εμφυτευματική θεραπεία σε τέτοιους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. <http://www.statistics.gr/el/statistics/-/publication/SHE22/->
3. Λιοσάτος Α, Θεοδωρίδης Χ, Δερβίσογλου Θ. Η αντικαιμιοπεταλιακή δράση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψηςσεροτονίνης (SSRIs) και η πιθανή επίδρασή της στην κλινική πράξη. ΣΤΟΜΑ 2018; 46:025-030

4. Stone MB, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009; 339:b2880
5. Pratt, LA., Brody, DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief* 2011; 76(76): 1-8
6. MycekMJ, Harvey AR, Champe CP. *Φαρμακολογία, 2ηελλ. έκδ.* Αθήνα: Παρισιάνος; 2000
7. Page, Curtis, Sutter, Walker, Hoffman, *Φαρμακολογία, ελλ. έκδ.* Αθήνα: Πασχαλίδης; 2003
8. Altay MA, Sindel A, Özalp O, Yildirimyan N, Kader D, Bilge U, Baur DA, Does the Intake of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Negatively Affect Dental Implant Osseointegration? A Retrospective Study, *Journal of Oral Implantology*. 2018;44(4):260-265
9. Gupta B, Acharya A, Pelekos G, Gopalakrishnan D, Kolokythas A. Selective serotonin reuptake inhibitors and dental implant failure – A significant concern in elders? *Gerodontology*. 2017;1-3
10. Albrektsson T. Direct bone anchorage of dental implants. *J Prosthet Dent* 1983; 50(2):255-61
11. Τσίρλης Α, Παρίσης Ν, *Χειρουργική Οδοντικών Εμφυτευμάτων*, 2001, 1η έκδ. Αθήνα: Λίτσας; 2001
12. Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wennerberg A. Is Marginal Bone Loss around Oral Implants the Result of a Provoked Foreign Body Reaction? *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014; 16(2):155-65
13. https://prd-en.quintessenz.de/prd-en_2013_01_s0009.pdf
14. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions, *Periodontol* 2000. 2017; 73(1):7-21
15. Qian J, Wennerberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14:792-807
16. Friberg B, Jemt T. Rehabilitation of edentulous mandibles by means of osseointegrated implants: a 5-year follow up study on one- or two- stage surgery, number of implants, implant surfaces and age at surgery. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013; 17(3):413-424
17. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (II): Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci* 1998; 106:721-764
18. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. *J Clin Periodontol* 1995; 22:229-234

19. Piattelli A, Scarano A, Favero L, Iezzi G, Petrone G, Favero GA. Clinical and histologic aspects of dental implants removed due to mobility. *J Periodontol.* 200; 74(3):385-90
20. Wu X, Al-AbedallaK, Rastikerdar E, Nader SA, Daniel NG, Nicolau B. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and the Risk of Osseointegrated Implant Failure: A Cohort Study *J Dent Res* 2014; 93(11):1054-1061
21. O'Rourke H, Fudge JL. Distribution of serotonin transporter labeled fibers in amygdaloid subregions: implications for mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006; 60(5):479-90
22. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008 455:894-902.
23. Guhathakurta S, Ghosh S, Sinha S, Chatterjee A, Ahmed S, Chowdhury SR et al. Serotonin transporter promoter variants: Analysis in Indian autistic and control population. *Brain Res.* 2006; 1092(1):28-35.
24. Meguid NA, Gebril OH, Khalil RO. A study of blood serotonin and serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) polymorphism in Egyptian autistic children. *Adv Biomed Res* 2015; 4:94.
25. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009; 60:355-66
26. Chrcanovic BR, Kisch J, AlbrektssonT, Wennerberg A. Is the intake of selective serotonin reuptake inhibitors associated with an increased risk of dental implant failure? *Int J Oral MaxillofacSurg* 2017; 46(6):782-88
27. Hirai T, Kaneshige K, Kurosaki T, Nishio H. Functional expression of 5-HT_{2A} receptor in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396:278-282
28. Hodge JM, Wang Y, Berk M, Collier FM, Fernandes TJ, Constable MJ et al. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. *Biol Psychiatry.* 2013; 74:32-39
29. Galli C, Macaluso G, Passeri G. Serotonin: a novel bone mass controller may have implications for alveolar bone. *J Negat Results Biomed* 2013;12:12
30. Tsapakis E, Gamie Z, Tran G, Adshead S, Lampard A, Mantalaris A et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry* 2012, 27:156-169.
31. Battaglino R, Fu J, Spate U, Ersoy U, Joe M, Sedaghat L et al. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1420-1431

32. Cui C, Kaartinen MT. Serotonin (5-HT) inhibits Factor XIII-A-mediated plasma fibronectin matrix assembly and crosslinking in osteoblast cultures via direct competition with transamidation. *Bone*. 2015; 72:43-52
33. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007; 167:1240-1245
34. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, Van Staa TP, Leufkens HG, de Vries F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and nonosteoporotic fractures. *Bone* 2010; 47:604-609.
35. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351:1303-1307
36. Chappuis V, Avila-Ortiz G, Araújo GM, Monje A. Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis, *Clin Oral Impl Res* 2018; 29(Suppl.16):55-68
37. Carr AB, Vidal Gonzalez RL, Jia L, Lohse CM. Relationship between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Dental Implant Failure. *J Prosthodont* 2019; 28(3):252-257
38. Deepa V, Mujawar K, Dhillon K. Prognostic Implication of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Osseointegration of Dental Implants: A 5-year Retrospective Study, *The Journal of Contemporary Dental Practice. J Contemp Dent Pract* 2018; 19(7):842-846
39. Sibilia V, Pagani F, Dieci E, Mrak E, Marchese M, Zarattini G et al. Dietary tryptophan manipulation reveals a central role for serotonin in the anabolic response of appendicular skeleton to physical activity in rats. *Endocrine* 2013; 44:790-802
40. Howie RN, Herberg S, Durham E, Grey Z, Bennfors G, Elsalanty M et al. Selective serotonin reuptake inhibitor sertraline inhibits bone healing in a calvarial defect model. *Int J Oral Sci* 2018; 10(3):25
41. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, Van Staa TP, Leufkens HG, de Vries F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and nonosteoporotic fractures. *Bone* 2010; 47:604-609
42. Porter JA, von Fraunhofer JA. Success or failure of dental implants? A literature review with treatment considerations. *GenDent* 2004; 53:423- 432.

Effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on bone tissue and dental implants

A. Liosatos¹, C. Theodoridis², O. Pliacha³, T. Dervisoglou⁴

¹ Dental Surgeon, ² Dental Surgeon, Specialist in Dentoalveolar Surgery & Oral Radiology - NHS Registrar, PhD Candidate, Department of Preventive Dentistry, Periodontology and Implant Biology, Aristotle University of Thessaloniki, ³ Dental Surgeon, NHS Director, General Hospital Kozani, ⁴ Dental Surgeon, Specialist in Dental Surgery & Oral Radiology, Greece

ABSTRACT

Depression is a frequently occurring mental disorder with millions of people worldwide receiving antidepressant medications. SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) are the most widely prescribed medication for the treatment of depression. A large proportion of the population has lost one or more teeth, and partial or total tooth loss is nowadays more and more frequently treated with dental titanium implants. Therefore, there is a high possibility that patients receiving SSRIs will be subjected to implant therapy. The success of dental implants is based on the stabilization of the implant within the bone tissue of mandible and maxilla, through osseointegration, a phenomenon associated with the dynamic processes of bone healing and bone regeneration following surgical implant placement. Serotonin receptors, on which SSRIs act, other than nerve tissue, may be detected in the digestive system, platelets, and bone tissue. When bone serotonin receptors are activated, bone metabolism alters in favor of osteoclastic activity. Based on that, it has been suggested that SSRI intake may increase the risk of implant failure, since osseointegration may be compromised. The aim of the present literature review is to investigate the above hypothesis. Available clinical studies indicate higher implant failure rates when dental implants are placed in patients treated with SSRIs. However, the statistical significance of these increased failure rates is not universally shown. The multifactorial nature of implant therapy mandates caution and careful analysis of every probable risk factor, besides SSRIs use, so as the clinician to proceed to implant therapy with beneficial outcomes for such patients.

Keywords: depression, SSRIs, dental implants, osseointegration

A. Liosatos, C. Theodoridis, O. Pliacha, T. Dervisoglou. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on bone tissue and dental implants. Scientific Chronicles 2019; 24(4): 443-453



Citation

Συγγραφέας επικοινωνίας: Αλέξιος Λιοσάτος, E-mail: alexislios@yahoo.gr