

ABSTRACT

Kendskab til risikofaktorer er en nødvendig forudsætning for at forebygge sygdom. Tandlæger har rig tradition for at fokusere på risikofaktorer og forebyggelse af caries og parodontitis – med stor succes. Tidligere har der været mindre fokus på risikofaktorer for andre sygdomme i tandlægens arbejdsområde, herunder mundslimhinden. Forebyggelse af mundslimhindsygdomme har derfor udgjort en mindre del af tandlægens daglige kliniske indsats. For en del af mundslimhindens sygdomme skal det erkendes, at der ikke er stærk viden eller evidens for kausal relation med involverede risikofaktorer, men der er dog væsentlig evidens for forebyggelse af faktorer for sygdomme som fx cancer, mundtørhed, candidose og visse typer af gingival hyperplasi, mens andre sygdomme ikke, eller kun til dels, kan tilskrives kendte risikofaktorer, fx lichen planus, pemfigoid og recidiverende aftøs stomatitis. Det er vigtigt at erkende, at en risikofaktor i nogle tilfælde ikke i sig selv vil give anledning til sygdom, men at den kan disponere for sygdom i forbindelse med en anden påvirkning. Der gives her en oversigt over sygdomme med kendte risikofaktorer og mulige eller delvist erkendte risikofaktorer for hyppige eller af anden årsag vigtige sygdomme i mundslimhinden.

EMNEORD

Oral mucosa | oral cancer | candidiasis, oral | risk factors | prophylaxis



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

JESPER REIBEL

jrei@sund.ku.dk

Sygdomsrisiko og forebyggelse af sygdomme i mundslimhinden

JESPER REIBEL, professor, dr. et lic.odont., Oral Patologi og Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

CAMILLA KRAGELUND, lektor, ph.d., Oral Patologi og Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

► Artiklen er accepteret til publikation den 10. februar 2020.

Tandlægebladet 2020:124:XX-X

E **N RISIKOFAKTOR** defineres her som en tilstand, vane eller kompromittering af den almindelige sundhed, der øger en persons risiko for at udvikle en sygdom eller skade i mundslimhinden. Der kan være tale om faktorer knyttet til livsstil, miljø, biomedicin, demografi eller genetik (Tabel 1). Ofte spiller flere faktorer fra de nævnte områder sammen, hvilket dels øger faktorernes gennemslagskraft, dels besværliggør udredning af årsagssammenhænge for de enkelte orale tilstande.

LIVSSTILFAKTORER

Livsstilefaktorer med betydning for forandringer i mundslimhinden inkluderer i første række tobaks- og alkoholforbrug, men også kostens sammensætning, seksualvaner og solpåvirkning har betydning. Livsstilefaktorerne er i nogle tilfælde tæt knyttet til social position.

Det er velkendt, at rygning er den væsentligste årsag til udvikling af mundhulecancer, mens højt alkoholforbrug alene har mindre betydning. Ved rygning og samtidigt højt alkoholforbrug opnås imidlertid en synergistisk effekt. Rygning og/eller alkoholforbrug estimeres at forklare mere end 80 % af orale cancer. Disse faktoreres betydning er særdeles veldokumenteret, og der henvises til tidligere oversigt i Tandlægebladet (1), hvor også indflydelsen af snus omtales. En ny norsk rapport viser, at det er usikkert, om brug af svensk snus øger risikoen for oral cancer, men den tilgængelige litteratur er ikke entydig, og den statistiske styrke begrænset (2). Viden om tobakkens

skadelige virkninger og rygningens ikke sjældne sammenhæng med alkoholmisbrug (3) er væsentligt ændret, siden Herman Bang i en søndagskronik, en såkaldt feuilleton, i Nationaltidende 25. april 1880 skrev: "At rase mod Tobakken ville være meningsløst, fordi det ville være unyttigt. Desuden ville det måske være uklogt, thi Nydelsen af Tobak indskrænker – hvis man tør tro sandsynlige Antagelser – hos Fattigmand mulig Nydelsen af Alkohol" (4).

17 % af danskerne ryger dagligt, over 60 % af alle dagligrygere vil gerne holde op med at ryge, og mere end tre fjerdedele af dagligrygerne har forsøgt at stoppe. Endvidere har 17 % af dem, der det seneste år er stoppet med at ryge eller har forsøgt at stoppe, oplyst, at en opfordring fra sundhedspersonale var medvirkende til, at de gik i gang med rygestop (5). Det burde være overflødigt at advokere for, at tandlæger deltager i samfundets bestræbelser på at oplyse om og minimere rygningens skadelige indflydelse også på oral sygdom.

En kost fattig på frisk frugt og grøntsager er veldokumenteret som en risikofaktor for oral cancer, om end betydningen er mindre end rygning og alkohol (6,7). Der er tillige andre væsentlige tandlægemæssige grunde til, at tandlæger motiverer deres patienter til at indtage en sund og nærende kost.

I de senere år er betydningen af humant papillomvirus (HPV) for udvikling af hoved- og halscancer blevet dokumenteret (8). Betydningen er stor, hvad angår tonsil-/oro-pharynx-cancer (9), hvorimod betydningen for udvikling af oral cancer tilsyneladende er mindre (3-20 %) (8). HPV-infektion kan erhverves ved seksuel kontakt, og risikoen for smitte stiger med antal af seksualpartnere og oral seksuel aktivitet (10,11). Det er endvidere muligt, at HPV kan overføres gennem spyt (12). Det er endnu uvist, om HPV-vaccinationsprogrammet vil forebygge HPV-positiv cancer i oro-pharynx og mundhule.

Der er gennem årene foreslået diverse risikofaktorer for orale potentielt maligne forandringer (primært leukoplaki), men disse er dårligere undersøgt, end hvad angår oral cancer (13). Rygning tilskrives en vigtig rolle i leukoplakiudvikling og udvikling af epiteldysplasi i forandringerne (14,15), hvorimod mistænkte faktorer som HPV- og candidainfektion kun er sporadisk undersøgt (13,16). Snus kan forårsage reversible hvide forandringer i applikationsområdet. Risikoen for cancerudvikling i orale potentielt maligne forandringer er større for non-homogene leukoplakier og stiger endvidere med forandringens størrelse og – i de fleste undersøgelser – med tilstedeværelsen af epiteldysplasi (17,18). ▶

Risikofaktorer og mundslimhindesygdomme

Risikofaktor	Eksempler på sygdomme/tilstande
Tobak	Oral cancer Leukoplaki Ryggers gane, ryggers melanose
Alkohol	Oral cancer (væsentligst i synergisme med tobak)
Kost fattig på frisk frugt og grøntsager	Oral cancer
Oral seksuel aktivitet, mange sexpartnere	HPV-infektion Oral cancer Papillomer
Arbejdsmiljø	Hvide forandringer hos glasblæsere Fremmedlegemer (fræse-/pudsestøv)
Systemisk sygdom	Orale manifestationer af sygdommen (fx lichen planus, pemfigoid, Mb. Crohn/colitis ulcerosa, anæmi) Følgesygdomme (fx candidose ved Sjögrens syndrom, diabetes og immunsuppression)
Medicinsk behandling	Mundtørhed (candidose), lichenoid forandringer, gingivahyperplasi, aftelignende og andre ulcerationer
Stråleterapi og kemoterapi	Mundtørhed (candidose) Mucositis
Alder	Varicer under tungen Ophobning af risikofaktorer
Køn	Forekomsten af visse sygdomme, fx Sjögrens syndrom hyppigst hos kvinder
Etnicitet	Visse sygdomme hyppigere i nogle befolkningsgrupper, fx pemfigus Infektioner og følger af visse vaner
Genetik	Arvelige sygdomme, fx "white sponge nevus", hereditær mukoepitelial dysplasi Disponering til fx oral cancer

Tabel 1. Eksempler på risikofaktorerens betydning for sygdomme og tilstande i mundslimhinden.

Table 1. Examples of risk factors for oral mucosal disease.

Personer udsat for høj soleksponeering, fx i forbindelse med fritidsaktiviteter, overdreven soldyrkning (også i solarier), hyppige skiferier mv., kan på læberne prolapiet udvikle aktinisk elastose, en grålig omdannelse af prolapiet, hvor den skarpe grænse til læbehuden ofte udviskes. Aktinisk elastose er en potentiel malign forandring, da der kan udvikles aktinisk keratose, en skorpedannelse på prolapiet, uden underliggende ulceration, der ikke heler på 8-10 dage og efter eventuel senere heling reciderer i samme lokalisation. Aktinisk keratose er stort set altid forbundet med dysplasi i epitelet, hvis ikke der er udviklet manifest karcinom. Patienter med aktinisk elastose skal orienteres om tilstanden og om straks at henvende sig ved udvikling af skorpedannelse på prolapiet. Patienter skal tilrådes at undgå direkte solpåvirkning på læberne og til at anvende læbepomade med solfaktor ved ophold udendørs. Er der udviklet aktinisk keratose, skal patienten straks henvises med malignitetstankemistanke efter gældende retningslinjer (19).

MILJØ

Især uhenigtsmæssigt tobaks- og alkoholforbrug samt kost er ofte knyttet til social position, og befolkningsgrupper med lav socioøkonomisk status søger sjældnere hjælp i sundhedsvæsenet (20,21). Især for tobaks- og andre livsstilsrelaterede cancer, herunder cancer i munden og pharynx, fandtes relation til socioøkonomisk lavere status i danske undersøgelser, dels hvad angår antallet af cancer, dels hvad angår mere avancerede stadier på diagnosetidspunktet (22,23). Lignende er fundet i engelske, canadiske og amerikanske undersøgelser samt i et systematisk review på verdensplan (24-28), om end enkelte undersøgelser fra Frankrig og Italien ikke finder denne sammenhæng (29,30). I en dansk undersøgelse fandtes tillige relation mellem overlevelse efter cancerbehandling og socioøkonomisk status (22).

En målrettet accentueret indsats i socialt udsatte befolkningsgrupper ville utvivlsomt være en hjælp til at opspore oral cancer og potentielt maligne forandringer i mundslimhinden. Et sådant tiltag anvendes allerede, hvad angår opsporing af tuberkulose hos hjemløse, hvor risikogruppen opsøges med en røntgenbus (31).

Der er ikke konsistente resultater eller solid evidens for en større betydning af arbejdsmiljømæssige påvirkninger i forbindelse med forandringer i mundslimhinden, herunder oral cancer (32). En nylig undersøgelse på nordisk basis fandt, at tandlæger, kunstnere, frisører, journalister, kokke, sømænd og tjenere havde øget risiko for oral cancer (33). Resultaterne var justeret for tobaks- og alkoholforbrug, imidlertid ikke på individuel basis, men baseret på henholdsvis incidensen af lungecancer og forekomst af levercirrose/levercancer i grupperne.

En undersøgelse af glasblæsere på daværende Holmegaards Glasværk afslørede hvidlige, morsicatio-lignende forandringer hos omkring en fjerdedel af aktive glasblæsere (34). Forandringerne var reversible, men kunne klinisk ligne leukoplaki. Sort misfarvning af prolapiet og fortænderne samt emaljefraktureer fandtes endvidere hos en stor del af glasblæserne.

Lejlighedsvis arbejdsrelaterede forandringer i mundslimhinden kan ses og kan til tider være vanskelige at diagnosticere.

I forbindelse med fræsning eller pudsnings af emner, der afgiver støv (fliser, brilleglas), kan partiklerne, formentlig via pochen, lejres som fremmedlegemer i gingiva, hvis der ikke anvendes beskyttelse (mundbind, punktsug).

BIOMICIN

Talrige systemiske sygdomme og tilstande samt terapeutiske tiltag er årsag til orale manifestationer eller prædisponerer for følgesygdomme i mundslimhinden. Området er for stort til at gennemgå i detaljer i denne artikel, men som eksempler på systemiske sygdomme, der udgør risikofaktorer for sygdom i mundslimhinden, kan nævnes mundtørhed og følger heraf ved bl.a. Sjögrens syndrom (35), orale manifestationer ved hudsygdomme som lichen planus, pemfigoid og lupus erythematosus, candidose som følgesygdom til bl.a. diabetes og immunsuppression (35) og hyperplasier og aftelignende sår ved Behçets syndrom samt som manifestation af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme som Crohns sygdom og colitis ulcerosa (36). Generelle tilstande som stress og depression, om end vanskeligt entydigt målbare, er sat i forbindelse med manifestationer af bl.a. lichen planus og reciderende aftøs stomatitis (37), mens andre ikke kunne påvise en sådan relation (38). En undersøgelse af kinesiske studerende viste, at sen sengetid (efter kl. 23) var en uafhængig risikofaktor for såvel øget frekvens af recidiver af aftøs stomatitis som for alvorligere manifestationer af sygdommen (39).

Også behandlingsregimer af diverse orale og ikkeorale sygdomme indebærer risiko for sygdom i mundslimhinden. Således er der talrige bivirkninger af medicinsk behandling, herunder hyposalivation/xerostomi, lichenoid forandringer, medicininducerede gingivahyperplasier, aftelignende og andre ulcerationer mv. (35,40-42), ligesom cancerbehandling i form af såvel stråling som kemoterapi giver risiko for orale komplikationer, der ofte er vanskelige at forebygge og behandle (43-45). Hvad angår mundslimhinden, skal der især ved hyposalivation og immunsuppression observeres for udvikling af candidose og iværksættes adækvat behandling heraf (46). Øvrige bivirkninger og tiltag med henblik på nedsættelse af generne ved mundtørhed fremgår af tidligere artikler i Tandlægebladet (47). I forbindelse med medicininducerede gingivahyperplasier, der bl.a. ses ved hyppigt anvendte antihypertensiva, er optimal mundhygiejne væsentligt for at undgå eller i det mindste minimere forandringerne (48).

Mangeltilstande som fx jern-, B12- eller folatmangel kan give anledning til forandringer i mundslimhinden (49).

DEMOGRAFI

Bortset fra varicer under tungen medfører alder per se ikke forandringer i mundslimhinden. Flere af de ovenfor nævnte risikofaktorer afficerer imidlertid ældre, hvorfor diverse forandringer i mundslimhinden ses med højere prævalens i denne aldersgruppe. Kønsforskelle kan ses i forekomsten af visse sygdomme, fx Sjögrens syndrom, der langt hyppigst forekommer hos kvinder.

For nogle sygdommes vedkommende vil etnicitet være en "risikofaktor". Således er sygdommen pemfigus hyppigere hos visse befolkningsgrupper i Mellemøsten (50,51), ligesom vaner

medtaget fra oprindelseslandet kan medføre sygdomme, der er unikke. Et eksempel er submukøs fibrose, der opstår som følge af tygning af arecanød, betelblade og evt. tobak samt andre substanser (52). Vi har set flere tilfælde her i København. Sygdommen er potentielt malign.

I visse befolkningsgrupper er der øget hyppighed af visse infektionssygdomme, hvor der kan ses orale manifestationer, fx tuberkulose, HIV-infektion, syfilis og gonorré (53-56).

GENETIK

Der er beskrevet mulig arvelighed for flere mundslimhindsygdomme, men for de fleste af dem er der ikke solid evidens for en større betydning af arvelighed.

En hyppig mundslimhindsygdom, stomatitis aphtosa recurrens, har længe været anset for at have en arvelig disponering (57), og nyere undersøgelser underbygger dette, om end i et mindre antal tilfælde. Således fandtes relation til visse HLA-haplotyper og forekomst af visse varianter af et gen relateret til T-celle-regulation hos forældre og børn med afters (58,59).

”White sponge nevus” (60), der arves autosomt dominant med reduceret penetrans, manifesterer sig som hvidlige forandringer i slimhinden på grund af øget epiteltykkelse, og heriditær mukoeptelial dysplasi (61), der bl.a. manifesterer sig med erytematøse, grynede gingivaforandringer og øjenforandringer,

Klinisk relevans

Tandlæger involverer sig i stigende grad i diagnostik og behandling af sygdomme i mundslimhinden. I den forbindelse er solid viden om risikofaktorer væsentlig, idet kontrol eller regulær elimination af risikofaktorerne øger muligheden for forebyggelse af sygdommene. Ofte opstår sygdommene først efter længerevarende eksponering for risikofaktorer.

ger, er eksempler på sjældne arvelige sygdomme i mundslimhinden. Førstnævnte sygdom skyldes mutation(er) i generne for keratin 4 og 13, der udgør de intermediære filament i stratum spinosum (62,63).

Som omtalt ovenfor skyldes oral cancer primært rygning, evt. i kombination med alkohol, men da det ikke er alle rygere, der får oral cancer, er det nærliggende at tilskrive genetisk disposition en rolle i udviklingen. Flere undersøgelser har da også påvist en familiær forekomst (64,65), om end i relativt få tilfælde. Undersøgelserne understreger endvidere, at der er tale om en disposition til udvikling af oral cancer, hvorfor andre risikofaktorer formentlig er involveret. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

RISK FACTORS AND PREVENTION OF ORAL MUCOSAL DISEASES

Knowledge of risk factors is essential for prevention of disease. The dental profession has a rich and successful tradition of focusing on risk factors and on prevention of caries and periodontitis. Less focus has been put on risk factors for other oral diseases, including mucosal disease. Prevention of oral mucosal disease, therefore, has formed a minor part of the daily clinical work of dentists. It is recognized that for some mucosal diseases like lichen planus,

pemphigoid and recurrent aphthous ulceration the exact knowledge on risk factors is sparse or non-existent, however, for diseases like oral cancer, dry mouth, candidosis, and some forms of gingival hyperplasia solid evidence exists. It is important to recognise that some types of risk factors in itself is not capable of inducing disease. The risk factor may, however, predispose the patient to disease caused by another factor. In this article an overview of risk factors and possible preventive measures related to oral mucosal disease is given.

LITTERATUR

- Kongstad J, Reibel J. Konsekvenser af tobak og alkohol i mundhulen. *Tandlægebladet* 2017;121:246-52.
- Folkhelseinstituttet. Helserisiko ved snusbrug. Version 2. Oslo: Folkhelseinstituttet, 2019.
- Hansen AB, Hvidtfeldt UA, Grøn-bæk M et al. The number of persons with alcohol problems in the Danish population. *Scand J Public Health* 2011;39:128-36.
- Bang H. Lidt om tobak med mere-. Søndagskronik i *Nationaltidende* 25. april 1880. In: Rasmussen S, eds. *Vekslende Temaer I København: Det Danske Sprog- og Litteraturselskab*. C.A. Reitzels Forlag 2006;207-13.
- Sundhedsstyrelsen. Danskernes rygevaner 2018. (Set 2020 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/danskernes-rygevaner-2018>
- Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C et al. Dietary factors. In: Olshan AF, eds. *Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention of Head and Neck Cancer*. New York: Springer, 2010;117-36.
- Bravi F, Bosetti C, Filomeno M et al. Foods, nutrients and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer* 2013;109:2904-10.
- Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci* 2018;126 (Supp 1):49-66.
- Garnæs E, Lajer CB, von Buchwald C. Kræft i svelget – kan forårsages af virus og livsstil. *Tandlægebladet* 2012;116:436-41.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
- Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010;39:166-81.
- D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infections. *J Infect Dis* 2009;199:1263-9.
- Porter S, Gueiros LA, Leao JC et al. Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:603-11.
- Dietrich T, Reichart PA, Scheffele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 2004;40:158-63.
- Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS et al. Risk factors for oral epithelial dysplasia – the role of smoking and alcohol. *Oral Oncol* 1999;35:151-6.
- Woo SB, Cashman EC, Lerman MA. Human papillomavirus-associated oral intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2013;26:1288-97.
- Sperandio M, Brown AL, Lock C et al. Predictive value of dysplasia grading and DNA ploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders. *Cancer Prev Res* 2013;6:822-31.
- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006;42:461-74.
- Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for hoved- og halskræft 2016. (Set 2020 februar). Tilgængelig fra: URL: https://www.sst.dk/-/media/udgivelser/2019/Pakkeforloeb-kraeft-2015-2019/Hoved-hals-kraeft-2016/Pakkeforloeb-for-hoved-og-halskr%C3%A6ft---revision-sep-2016_endelig.ashx?1a=da&hash=329150CE12264F57039ECBC82AF10079F21897E
- Merrill, CH, Risør MB, Vedsted P et al. Class, social suffering, and health consumerism. *Med Antropol* 2016;35:517-28.
- Sundhedsstyrelsen. Danskernes Sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2017. (Set 2020 februar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/~media/73EADC242CDB46BD8ABF9DE895A6132C.ashx>
- Dalton SO, Schüz J, Engholm G et al. Social inequality in incidence of and survival from cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003: Summary of findings. *Eur J Cancer* 2008;44:2074-85.
- Olsen MH, Bøje CR, Kjær TK et al. Socioeconomic position and stage at diagnosis of head and neck cancer – a nationwide study from DAHANCA. *Acta Oncol* 2015;54:759-66.
- Conway DI, Petticrew M, Marlborough H et al. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2008;122:2811-9.
- Al-Kaabi R, Gamboa AB, Williams D et al. Social inequalities in oral cancer literacy in an adult population in a multicultural deprived area of the UK. *J Publ Health (Oxf)* 2016;38:474-82.
- Bryere J, Menvielle G, Dejardin O et al. Neighborhood deprivation and risk of head and neck cancer: A multilevel analysis from France. *Oral Oncol* 2017;71:144-9.
- Hwang E, Johnson-Obaseki S, McDonald JT et al. Incidence of head and neck cancer and socioeconomic status in Canada from 1992-2007. *Oral Oncol* 2013;49:1072-6.
- Auluck A, Walker BB, Hislop G et al. Socio-economic deprivation: a significant determinant affecting stage of oral cancer diagnosis and survival. *BMC Cancer* 2016;16:569.
- Bosetti C, Franceschi S, Negri E et al. Changing socioeconomic correlates for cancers of the upper digestive tract. *Ann Oncol* 2001;12:327-30.
- Launoy G, Desoubeaux N, Leprieux A et al. Major changes in social characteristics in oesophageal cancer patients in France. *Int J Cancer* 2000;85:895-7.
- Hospitalsenhed Midt. Region Hovedstadens røntgenbus bekæmper også tuberkulose i Viborg. (Set 2020 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.hospitalsenhedmidt.dk/presse-og-nyheder/nyheder/2019/region-hovedstadens-rontgenbus-bekamper-ogsaa-tuberkulose-i-viborg/>
- Olshan AF, Divaris K. Occupation and other risk factors for head and neck cancer. In: Olshan AE, eds. *Epidemiology, Pathogenesis and Prevention of head and neck cancer*. New York: Springer, 2010;137-54.
- Tarvainen L, Suojanen J, Kyyronen P et al. Occupational risk for oral cancer in Nordic countries. *Anticancer Res* 2017;37:3221-8.
- Schiödt M, Larsen V, Bessermann M. Oral findings in glassblowers. *Community Dent Oral Epidemiol* 1980;8:195-200.
- Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB et al. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil* 2018;45:730-46.
- Katsanos KH, Torres J, Roda G et al. Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:40-60.
- Gavic L, Cigic L, Biocina Lukenda D et al. The role of anxiety, depression, and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and on lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2014;43:410-7.
- Pedersen A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989;18:119-22.
- Ma R, Chen H, Zhou T et al. Effect of bedtime on recurrent aphthous stomatitis in college students. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119:196-201.
- Torpet LA, Kragelund C, Reibel J et al. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:28-46.
- Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:221-39.
- Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119:35-47.
- Jensen SB, Peterson DE. Oral mucosal injury caused by therapies: current management and new frontiers in research. *J Oral Pathol Med* 2014;43:81-90.
- Yarom N, Hovan A, Bossi P et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines – part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer* 2019;27:3997-4010.
- Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011:CD000978.
- Kragelund C, Larsen HL, Futtrup TB. Anvendelse af antimykotika i tandlægepraksis. *Tandlægebladet* 2013;117:730-9.
- Dynesen AW, Pedersen AML, Jensen AB et al. Midler til lindring af mundtørhed og stimulation af spytkretion. *Tandlægebladet* 2013;117:900-6.
- Mavrogianis M, Ellis JS, Thomson JM et al. The management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2006;33:434-9.
- Tolkachjov SN, Bruce AJ. Oral signs of nutritional disease. In: Fazel N, eds. *Oral signs of systemic disease*. Cham: Springer, 2019;63-89.

50. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E et al. Pemphigus vulgaris: Incidence in jews of different ethnic groups, according to age, sex and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;38:382-7.
51. Kridin K, Zelber-Sagi S, Khamaisi M et al. Remarkable differences in the epidemiology of pemphigus among two ethnic populations in the same geographic region. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:925-30.
52. Warnakulasuriya S, Trivedy C, Peters TJ. Areca nut use: an independent risk factor for oral cancer. *Br Med J* 2002;324:799-800.
53. Statens Serum Institut. Uge 44 – 2019. (Set 2020 februar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheds-breve/epi-nyt/2019/uge-44---2019>
54. Statens Serum Institut. Uge 37 – 2019. (Set 2020 februar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheds-breve/epi-nyt/2019/uge-37---2019>
55. Statens Serum Institut. Uge 35/36 – 2019. (Set 2020 februar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheds-breve/epi-nyt/2019/uge-35-36--2019>
56. Statens Serum Institut. Uge 34 – 2019. (Set 2020 februar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheds-breve/epi-nyt/2019/uge-34---2019>
57. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA et al. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1980;49:409-12.
58. Albanidou-Farmaki E, Deligianidis A, Markopoulos AK et al. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet* 2008;427-32.
59. Dudding T, Haworth S, Lind PA et al. Genome-wide analysis for mouth ulcers identifies associations at immune regulatory loci. *Nat Commun* 2019;10:1052.
60. Gardner AF. White sponge nevus in the oral mucosa. *J Prost Dent* 1967;18:39-45.
61. Witkop CJ, White JG, Sauk JJ Jr et al. Clinical, histologic, cytologic, and ultrastructural characteristics of the oral lesions from hereditary mucoepithelial dysplasia. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1978;46:645-57.
62. Richard G, Lauranzi V, Didona B et al. Keratin 13 point mutation underlies the hereditary mucosal epithelia disorder white sponge nevus. *Nat Genet* 1995;11:453-5.
63. Rugg EL, McLean WH, Allison WE et al. A mutation in the mucosal keratin K4 is associated with oral white sponge nevus. *Nat Genet* 1995;11:450-2.
64. Brown LM, Griedly G, Diehl SR et al. Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico. *Cancer* 2001;92:2102-8.
65. Ankathil R, Mathew A, Joseph F et al. Is oral cancer susceptibility inherited? Report of five oral cancer families. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32B:63-7.