

ABSTRACT

En række systemiske sygdomme er forbundet med en betydeligt øget risiko for at udvikle sygdomme i mundhulen. Tilstedeværelse af systemisk sygdom kan desuden komplicere den odontologiske behandling og påvirke patientens evne til at opretholde en sufficient mundhygiejne.

I denne artikel gennemgås oral sygdomsforekomst, risikofaktorer for sygdomsudvikling i mundhulen og forebyggelse af orale sygdomme ved diabetes, Sjögrens syndrom, osteoporose, demenssygdomme, psykiske lidelser og ved følger af strålebehandling i hoved-hals-regionen. Endvidere omtales forebyggelse af infektiøs endocarditis. Tandlæger spiller en central rolle i tidlig opsporing og diagnostik af flere af disse sygdomme, hvor tidlig iværksættelse af behandling og forebyggelse er afgørende for at mindske den betydelige morbiditet og i nogle tilfælde mortalitet, som disse udbredte sygdomme ofte er forbundet med. Endelig er kendskab til risikofaktorer afgørende for iværksættelse af relevant forebyggende odontologisk behandling.

EMNEORD Oral health | diabetes | Sjögren's syndrome | dementia | head and neck radiotherapy



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN
amlp@sund.ku.dk

Sygdomsrisiko og forebyggelse af sygdomme i mundhulen ved generelle sygdomme

ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN, professor, ph.d., Oral Patologi & Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

PALLE HOLMSTRUP, professor, dr.odont., odont.dr. (h.c.), ph.d., Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

TOVE LARSEN, lektor, ph.d., Klinisk Oral Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

BIRITA ELLEFSEN, tandlæge, ph.d., Afdelingen for Arbejdsmedicin og Folkesundhed, Færøernes Sygehusvæsen

► Artiklen er accepteret til publikation den 11. februar 2020

Tandlægebladet 2020:124:xxx-x

En række systemiske sygdomme kan påvirke mundhulens celler og væv, herunder spytkirtlerne, og medføre øget risiko for udvikling af orale sygdomme som caries, parodontitis og oral candidiasis samt symptomer som smerte og mundtørhed. Endvidere kan tilstedeværelse af kroniske almensygdomme og -tilstande ikke blot komplicere odontologisk behandling, men også påvirke patientens evne til og muligheder for at opretholde en sufficient mundhygiejne og/eller at komme regelmæssigt til forebyggende tandbehandling.

I denne artikel gennemgås orale sygdomsmanifestationer og risikofaktorer for sygdomsudvikling og -progression i mundhulen samt forebyggelse heraf ved diabetes, Sjögrens syndrom, osteoporose, demenssygdomme, psykiske lidelser og ved følger af strålebehandling i hoved-hals-regionen. Interaktionen mellem oral sygdom og systemisk sygdom er velkendt, og artiklen omfatter således også forebyggelse af infektiøs endocarditis. Tandlæger kan bidrage til opsporing og dermed tidlig diagnostik og behandling ved flere af disse udbredte sygdomme, idet orale symptomer og kliniske fund kan være debutmanifestationer. Herudover er kendskab til risikofaktorer selvsagt afgø-

rende for at kunne træffe beslutninger om den nødvendige og relevante odontologiske forebyggende behandling.

DYSREGULERET DIABETES

Diabetes mellitus (DM) er den mest udbredte endokrine sygdom, og den forekommer i forskellige former med varierende grader af reduceret insulinfølsomhed, insulinsekretion og glukoseintolerance. Den hyppigste form er type 2-diabetes (T2D), som i de seneste decennier udgør en pandemi på grund af den stigende forekomst af svær overvægt, især i den vestlige del af verden. I modsætning til T2D, der kan være en del af det såkaldte metaboliske syndrom (1), er type 1-diabetes (T1D) karakteriseret ved manglende insulinproduktion udløst af en autoimmun destruktion af β -cellerne i pancreas. T1D debuterer sædvanligvis før 25-årsalderen og har ofte et subakut forløb med polydipsi, polyuri, vægttab og træthed. Der er aktuelt op imod 30.000 patienter med T1D i Danmark, og incidensen er stigende, især i Europa (2).

FAKTABOKS 1

DM er en af de almindeligste medicinske folkesygdomme. T1D er en autoimmunsygdom, mens T2D i vid udstrækning er knyttet til livsstil. Ca. 60.000 danskere har i dag ikke-erkendt T2D, og tandlæger kan medvirke til tidlig diagnostik af sygdommen. DM er knyttet til en række følgesygdomme, herunder især hjerte-kar-sygdom, neurologisk sygdom, øjenssygdom, nyresygdom og parodontitis. Dysreguleret DM indebærer således øget risiko for parodontitis, og ubehandlet parodontitis indebærer øget blodsukker-værdi (glykeret hæmoglobin) hos diabetikere. Intensiv parodontalbehandling af patienter med T2D kan således reducere glykeret hæmoglobin-værdien med 0,6 % point, hvilket igen kan reducere mortaliteten betydeligt. Patienter med DM kan også have xerostomi, nedsat spytksekretion og Candida-infektion, som bør diagnosticeres og behandles.

Det er velkendt, at der er en sammenhæng mellem parodontitis og DM (1,3). For T2D synes sammenhængen at gå begge veje, således at T2D prædisponerer for parodontitis, og parodontitis påvirker forløbet af T2D (4). Velreguleret DM indebærer sædvanligvis ikke øget risiko for fæstetab, men det er en udfordring, at T2D har et stille, snigende forløb, og at mange mennesker derfor ikke ved, at de har prædiabetes eller T2D. I Danmark er antallet af udiagnosticerede T2D tilfælde estimeret til ca. 60.000.

Ved T1D er øget forekomst og sværhedsgrad af parodontitis også forbundet med ringe metabolisk kontrol, men herudover synes alder (> 32 år), diabetesvarighed (> 10-24 år), tobaks-

rygning, tilstedeværelse af sendiabetiske komplikationer og tandplejevaner at være af central betydning for udvikling og progression af parodontitis (5,6). Der er imidlertid ikke sikker evidens for, at parodontitis påvirker den glykæmiske kontrol ved T1D (7).

Ikke overraskende har flere undersøgelser vist, at forekomsten af gingivitis er særlig høj og udtalt hos børn og unge med nyopdaget T1D og patienter med HbA1c-værdier på > 10 % (6,8). Endvidere er der blandt unge med såvel velreguleret som dysreguleret T1D fundet højere forekomst af plak og gingivitis end hos raske kontrolpersoner (9). Desuden synes børn med hhv. T1D og T2D generelt at have en øget gingival blødnings-tendens gennem puberteten, hvorefter den reduceres (10).

En ny oversigtsartikel og meta-analyse har vist, at forekomsten af caries er høj (67 %) blandt børn og unge med T1D, og den er relateret til sygdomsvarighed og graden af metabolisk kontrol (11). Prævalensen af caries er således lavest hos børn og unge med lang sygdomsvarighed og god metabolisk kontrol (47 %) og højest hos børn og unge med kort sygdomsvarighed og ringe metabolisk kontrol (11). Cariestilvæksten er højere hos børn med dysreguleret T1D end hos raske børn, og den øgede cariesaktivitet og -erfaring (hos både børn og voksne med T1D) antages at være forbundet med en øget glukosekoncentration i saliva, øget plakforekomst og ændringer i den orale mikrobiota (12-14) samt nedsat spytksekretions-hastighed og lavere pH i saliva (14,15). Forekomsten af carierede tænder er også fundet øget hos patienter med dysreguleret T2D (16).

Patienter med T1D og T2D har øget forekomst af *Candida* (*C.*) species, især *C. albicans*, i mundhulen og en øget disposition for at udvikle manifest oral candidiasis (17,18). Den orale candidiasis kan manifestere sig som median rhomboid glossitis, protese stomatitis, pseudomembranøs candidiasis og angulær cheilitis (17). Symptomerne er ofte svien og en brændende fornemmelse i mundslimhinden, metalsmag og mundtørhed. Tilstedeværelsen af *Candida* species er fundet relateret til ringe metabolisk kontrol (18), lang diabetesvarighed, sendiabetiske komplikationer (nefropati og retinopati) og rygning (17).

Xerostomi og objektivt målbar reduktion i spytksekretion forekommer hos gennemsnitlig 16 % af patienter med T1D og 54 % med T2D, i begge tilfælde efter en sygdomsvarighed på 10 år (19,20). Forskellen skyldes formentlig, at patienter med T2D er ældre, har flere sendiabetiske komplikationer, større grad af komorbiditet og øget indtagelse af xerogene lægemidler end patienter med T1D.

Det er velkendt, at patienter med DM har forringet sårheling (5,21,22). Endvidere tyder en række studier på, at patienter med DM har forringet smagsperception og en højere elektrisk smagstærskel end raske personer (23-25).

Det er vigtigt, at tandlæger som en del af sundhedssektoren medvirker til at reducere antallet af udiagnosticerede T2D-patienter. Tandlæger ser deres patienter regelmæssigt, hvilket udgør en oplagt mulighed for identifikation af tidlige tegn på diabetes som fx ændrede forløb af parodontalt fæstetab og nyopstået infektion (oral candidiasis). En undersøgelse på Odontologisk Institut ved Københavns Universitet viste, at 3,1 % af 291 undersøgte patienter uden erkendt T2D havde HbA1c-værdier over ►

grænseværdien for T2D. Desuden havde 27,1 % HbA1c-værdier over grænseværdien for prædiabetes, der er en risikofaktor for fremtidig udvikling af T2D (26). Patienter med parodontitis havde hyppigere forhøjede HbA1c-værdier end patienter uden parodontitis. Overvægt og parodontitis kan derfor være indikatorer for forhøjet HbA1c. Medvirken til tidlig diagnostik af T2D er, ud over forebyggelse af diabetiske komplikationer som hjertekar-sygdom, neuropati og nefropati, også vigtigt for at nedbringe den øgede risiko for fæstetab og anden sygdom i mundhulen.

Der er gennemført en række undersøgelser af parodontalbehandlings betydning for forløbet af T2D. Mange af disse er korttidsundersøgelser, men et nyere velgennemført britisk studie, omfattende 264 patienter med parodontitis fulgt i et år, viste, at intensiv parodontalbehandling medførte reduktion af HbA1c med 0,6 % point sammenlignet med kontrolgruppen efter korrektion for baggrundsfaktorer (27). En sådan reduktion, som i øvrigt svarer til resultaterne af de tidligere gennemførte korttidsundersøgelser, er afgørende for diabetesforløbet, da et andet britisk studie har vist, at bare 0,9 % reduktion af HbA1c-værdien kan medføre en reduktion af mortaliteten med 10 % (28). Effekten af parodontalbehandling på forløbet af T2D har netop medført, at National Health Service i England har offentliggjort nye retningslinjer, der understreger vigtigheden af, at diabetikere som rutine skal have gennemført parodontalbehandling, og at alle patienter med parodontitis skal have behandling derfor for at forebygge udvikling af T2D (29).

Det har selvsagt stor betydning i klinikken at opnå information om, hvorvidt patientens diabetes er velreguleret eller ej. Diabetikere med ringe metabolisk kontrol har, som nævnt, en større risiko for at udvikle orale sygdomme og vil oftere udvikle komplikationer i relation til odontologisk behandling. Der kan således være indikation for profylaktisk antibiotisk behandling af patienter med dysreguleret DM og/eller patienter med siddende diabetiske komplikationer i forbindelse med selv simple kirurgiske indgreb pga. forringet sårhelingssevne og mindsket infektionsresistens. Behov for antibiotisk behandling bør, ligesom behov for ændring af insulinindtagelse ved fx akutte odontogene infektioner, altid afgøres i samråd med patientens læge. Ved ordination af lægemidler skal tandlæger desuden være opmærksomme på mulige interaktioner med perorale antidiabetika. Miconazol og fluconazol (hhv. lokalt og systemisk antimykotikum) forlænger således plasmahalveringstiden af samtidigt indtaget tolbutamid (sulfonylurinstof).

Intensiv forebyggelse og behandling af gingivitis og caries hos børn og unge med T1D med ringe metabolisk kontrol er afgørende for at forhindre yderligere progression af disse tilstande. Diabetikere med nedsat spyttsekretion anbefales hyppige, regelmæssige tandefersyn/-rensning for at forebygge cariesudvikling. Tidlig intervention over for særlige risikopatienter, fx overvægtige børn og unge, kan bl.a. omfatte kostvejledning med henblik på at reducere sukkerindtagelsen og derved bidrage til at mindske risikoen for udvikling af fedme og caries.

SJÖGRENS SYNDROM

Sjögrens syndrom (SS) er en kronisk inflammatorisk, autoimmun bindevævssygdom karakteriseret ved tilstedeværelse af

lymfocytære infiltrater i de eksokrine kirtler, hovedsageligt tåre- og spytkirtler. Den eksokrine dysfunktion med nedsat tåre- og spyttsekretion og deraf følgende symptomer på øjen- og mundtørhed antages at være forårsaget af en progredierende immun-medieret destruktion af kirtelparenkymet. SS kan optræde som en selvstændig sygdom (primært SS) eller sekundært til andre inflammatoriske bindevævssygdomme, hyppigst reumatoid arthritis, og klassificeres da som sekundært SS. Ved primært SS er symptomerne domineret af den eksokrine dysfunktion, men også ikke-eksokrine sygdomsmanifestationer som udtalt træthed, artralgi, myalgi og Raynauds fænomen er hyppigt forekommende (30,31). SS kan optræde i alle aldersgrupper, men diagnosticeres oftest i 40-50-årsalderen. Ni ud af 10 patienter med primært SS er kvinder, og prævalensen anslås at være 0,5-1 %, men varierer betydeligt afhængigt af, hvilke klassifikationskriterier der er anvendt til diagnostik af sygdommen (31). Årsagen til sygdommen kendes ikke, men antages at være multifaktoriel og omfatte et komplekst samspil mellem det eksokrine epitel, genetiske, miljømæssige, immunologiske, neuroendokrine og kønshormonelle faktorer (30,31).

De amerikansk-europæiske konsensusklassifikationskriterier har gennem de seneste ca. 15 år dannet grundlag for diagnostik af SS (32). I dag vægtes tillige påvisning af fokale lymfocytære infiltrater i læbespytkirtelbiopsi og/eller serumantistof mod SSA i stigende grad (33).

Det er tidligere vist, at patienter med SS ofte har betydelige orale gener og en øget sygdomsforekomst i mundhulen, som kan relateres til længerevarende spytkirteldysfunktion (34-36).

Xerostomi er et fremtrædende symptom, som sædvanligvis er korreleret til hyposalivation, dvs. en patologisk lav ustimuleret hjælpespyttsekretionshastighed på $\leq 1,5$ ml/15 min (30,34), men også til ændringer i spyttets kvalitet, herunder til spyttets viskoelastiske egenskaber (37).

Mange patienter har tillige tale- og synkebesvær samt problemer med at tygge og smage, idet såvel den ustimulerede som den stimulerede hjælpespyttsekretion er markant reduceret, hvilket kan kompromittere fødeindtagelsen og føre til vægttab, fejl- og underernæring (30,34).

Undersøgelser har vist, at patienter med primært SS har højere cariesaktivitet og DMFT-score end raske kontrolpersoner, på trods af god mundhygiejne og regelmæssige tandlægebesej (35,36). Den øgede cariesaktivitet og -erfaring er fundet korreleret til markant reduceret spyttsekretion, lavt pH i spyttet og forringet bufferkapacitet (36).

Klinisk ses ofte tilbagevendende oral candidiasis, hovedsageligt den erytematøse type, samt angulær cheilitis (35,38-40), og såvel bærer- som infektionsfrekvens er højere hos SS-patienter med meget lave spyttsekretionshastigheder (41).

Recidiverende hævelser af de store spytkirtler optræder hos 25-66 % af patienter med primært SS, og hos børn er spytkirtelhævelser ofte et debutsymptom (31,36). Det er især gl. parotidea, som afficeres, og hævelsen kan enten være unilateral eller bilateral og eventuelt ledsaget af smerter og feber (36). Hævelsen skyldes ofte en benign lymfoepitelial læsion, men den kan undergå malign transformation. Prævalensen af malign B-cellelymfom hos patienter med primært SS er ca. 4 %

(42). Patienter, som udvikler en massiv, fast, persistent, unilateral hævelse af de store spytkirtler, bør udredes for tilstedeværelse af lymfom.

Patienter med primært SS har ikke øget risiko for at udvikle parodontitis (36,43).

Tidlig diagnostik er afgørende for hurtig iværksættelse af forebyggende foranstaltninger og derved at begrænse følgerne af svær og kronisk nedsat spytkirtelsekretion på tænder og mundslimhinde. Tandlægen vil ofte være den første behandler, som bemærker, at patienten frembyder tegn på SS, som kan være "uforklaret" øget cariesaktivitet, oral candidiasis, tørhed af mundslimhinde og læber samt ømhed og eventuel hævelse af de store spytkirtler, og tandlægen kan dermed foranledige relevant henvisning af patienten til udredning.

De klassiske symptomer ved SS er tørhedsgener, men følelsen af mundtørhed (xerostomi) erkendes ofte først, når den ustimulerede helspytsekretions hastighed er reduceret med over 50 % af patientens normale spytkirtelsekretion. Det betyder, at der på dette tidspunkt allerede kan være opstået skader på tænderne. Ydermere er symptombilledet ved SS uspecifikt med varierende grad af organinvolvering, og de parakliniske fund er ikke patognomoniske for SS. Dette kan resultere i forsinket diagnostik og fejldiagnostik og dermed fejlagtig behandling.

Det er vigtigt, at patienten informeres om sammenhængen mellem nedsat spytkirtelsekretion og risikoen for udvikling af sygdomme i mundhulen. På grund af den øgede risiko for udvikling af caries bør indtagelse af sukkerholdige fødeemner og læskedrikke begrænses. Patienten tilrådes hyppig indtagelse af vand for at holde mundslimhinden befugtet og for at lette tale, tygning og synkning. Det er ofte nødvendigt at følge et individuelt mundhygiejneprogram (for protesebærere inkl. protesehygiejne) med regelmæssig kontrol hos tandlægen hver tredje måned. Fluorbehandling i form af mundskyl, gel til skinnede tyggegummi, tandpasta eller lak kan være nødvendigt i perioder.

Hvis patienten har resterende funktionelt spytkirtelvæv, skal lokal stimulation af spytkirtelsekretionsrefleksionen forsøges ved tygning af sukkerfrit tyggegummi (evt. med fluorid) eller pastiller, mens personer med helproteser anbefales syrlige bolsjer. Spytkirtelsekretionen kan også stimuleres farmakologisk med peroral behandling med pilokarpin (muskarineragonist), der dog kun kan ordineres af tandlæger/læger med særlig licens. Ved manglende respons kan mundtørhedsgenerne forsøges lindret med kommercielt tilgængelige spyterstatningsmidler, som har fugtbevarende egenskaber, fx spray, gel og mundskyllevæske. Endelig har behandling med akupunktur samt elektrostimulation af spytkirtlerne vist sig at kunne øge spytkirtelproduktionen og mindske fornemmelsen af mundtørhed. I tilfælde af symptomgivende gærsvampeinfektion gives lokal antimykotisk behandling.

OSTEOPOROSE

Der har i mange år været fokuseret på en mulig sammenhæng mellem parodontitis og osteoporose, som er en sygdom med reduceret knogledensitet (44). Den mest udbredte form for osteoporose optræder hos postmenopausale kvinder, men en anden sygdomsform rammer både ældre kvinder og mænd (45).

Klinisk relevans

Det er vigtigt, at tandlæger som en del af sundhedssektoren har kendskab til, hvorledes forskellige systemiske sygdomme og deres behandling kan influere på mundhulen og omgivende strukturer, det biologiske respons på en given odontologisk behandling og på patientens medvirken. Herudover kan en række orale symptomer og fund være debutmanifestationer ved flere almensygdomme, og tandlæger kan således bidrage til tidlig diagnostik og behandling, hvorved omfanget af følgetilstande ofte kan begrænses. Endelig kan tilstedeværelse af sygdomsfremkaldende orale bakterier og orale sygdomstilstande forværre forløbet af en række systemiske sygdomme, og det er således vigtigt med tidlig iværksættelse af forebyggende odontologisk behandling.

Der er gennemført flere studier af sammenhængen mellem orale forhold og osteoporose, heraf også flere danske (46). Et registerstudie fra Taiwan omfattende mere end 35.000 patienter med osteoporose viste, at der efter korrektion for køn, alder og komorbiditet var en øget forekomst af parodontitis (OR: 1,29), og at øget parodontal inflammation øgede forekomsten af osteoporose (47). Et andet tværsnitsstudie fra Sydkorea understøttede disse fund (48), men der savnes langtidsstudier for at bekræfte en kausal sammenhæng. Også i den forbindelse er der fælles prædisponerende forhold, hvis betydning er uafklarede (49). Der er ingen studier af parodontalbehandlings betydning for forløbet af osteoporose, og det er også uklart, om bisfosfonatbehandling påvirker udviklingen af parodontitis. Et enkelt studie kan dog tyde på, at denne behandling ikke reducerer knogletabet hos parodontitispatienter (50).

INFEKTIØS ENDOCARDITIS

Infektøs endocarditis (IE) defineres som en endovaskulær infektion af kardielle strukturer, fx hjerteklapperne, inkluderende de store intratorakale kar eller intrakardielle fremmedlegemer, fx klapproteser eller pacemaker. IE er en af de alvorligste bakterielle infektionssygdomme i den vestlige verden med op mod 100 % dødelighed, hvis den ikke behandles. I Danmark forekommer ca. 700 tilfælde om året, hvoraf omkring 15 % har et primært tandfokus. De hyppigst isolerede bakterier ved IE er stafylokokker, streptokokker og enterokokker, hvoraf streptokokker, der kan stamme fra mundhulen, udgør ca. 1/3 (51).

Udvikling af IE efter tandlægelig behandling hører til de tidligst etablerede forbindelser mellem sygdomme/behandling i mundhulen og systemiske sygdomme. Årsagssammenhængen er udelukkende fra mundhulen til endokardiet, for selv om IE kan medføre komplikationer i forskellige organer som cerebrale emboli, osteomyelitis i columna eller glomerulonephritis, er der ikke observeret komplikationer i mundhulen. Den medicinske behandling af IE indebærer mange ugers flerstofsantibiotisk behandling, som vil påvirke hele organismens normale mikrobiota med risiko for resistensudvikling og nedsat kolonisa- ▶

tionsresistens. Der er dog, så vidt vides, ikke beskrevet direkte konsekvenser af dette i mundhulen.

Kendskabet til sammenhængen mellem mundhulens bakterier og udvikling af IE har ført til årtiers anbefaling af profylaktisk antibiotikum inden indgreb i mundhulen. De senere år er profylaksen indskrænket til patienter med særlig høj risiko for udvikling af infektiøs endocarditis, dvs. patienter med tidligere endocarditis, hjerteklappoteser eller visse specifikke medfødte hjertesygdomme. Anbefalingen lyder på 2 g amoxicillin (500 mg clarithromycin ved penicillinallergi) en time inden tandlægelige indgreb med risiko for blødning (51,52). Formålet er at forhindre multiplikation af orale bakterier på endokardiet, mens selve bakteriemien ikke kan forhindres. Bakteriemi med orale bakterier forekommer imidlertid ikke kun efter tandlægelige indgreb, men også efter dagligdags procedurer som tandbørstning og endda tygning, og især hos patienter med dårlig mundhygiejne og parodontitis. Følgelig bliver det vigtigste profylaktiske tiltag for at forebygge udvikling af IE fra tandlægelig side – som i så mange andre sammenhænge – at sikre, at patienter med risiko for udvikling af IE har god mundhygiejne og sunde parodontale forhold. Hermed undgås hyppig forekomst af bakteriemi med orale streptokokker og mulig efterfølgende sygdomsudvikling i endokardiet (52).

STRÅLEBEHANDLING I HOVED-HALS-REGIONEN

Strålebehandling af tumorer i hoved-hals-regionen gives sædvanligvis i daglige fraktioner på ca. 2 Gray (Gy, 1 Gray sv.t. 100 rad) i 5-6 dage om ugen i 5-7 uger. Den samlede stråledosis til tumorvævet udgør typisk 60-70 Gy.

Spytkirtelceller er, til trods for deres langsomme celledeling, relativt strålefølsomme. Spytkirtelvæv, der ligger inden for strålefeltet, vil således ofte undergå irreversibel skade med permanent hyposalivation og xerostomi til følge. Allerede inden for den første uge af strålebehandlingen ses en markant reduktion af spytkirtelen, som fortsætter under hele behandlingsforløbet og reduceres yderligere ved behandlingens afslutning (53). Stråledosis til normalt nabovæv, herunder spytkirtelvæv, kan mindskes ved brug af intensitetsmoduleret strålebehandling (IMRT), om end forekomsten af moderat til svær xerostomi også er relativt høj (omtrent 40 %) ved brug af denne teknik (53,54).

Hovedparten af de patienter, som får strålebehandling for tumorer i hoved-hals-regionen, udvikler permanent spytkirteldysfunktion, som resulterer i udtalt xerostomi, problemer med at tale, tygge og synke samt øget risiko for at udvikle caries og oral candidiasis. Som ved andre tilstande med svær hyposalivation vil livskvaliteten ofte være betydeligt forringet.

Osteoradionekrose (ORN) er en anden alvorlig, men sjældnere, komplikation, der kan opstå hos patienter efter strålebehandling i hoved-hals-regionen (55,56). ORN er defineret som et område af eksponeret, avital knogle, der ikke heler i løbet af tre måneder efter strålebehandling. Det anslås, at ca. 5 % udvikler ORN i kæbeknoglen efter bestråling af cancer i hoved-hals-regionen (57). Strålebehandling kan resultere i vaskulære forandringer, som kan føre til knoglenekrose. Undersøgelser har vist, at risikoen for at udvikle ORN er forbundet med strå-

ledosis (≥ 60 Gy), tumorstadiet (invasiv vækst i knogle), tumorlokalisering i tunge, mundbund, alveolarkam, tonsil eller retromolært, hvor stråledosis på mandiblen, og især molarregionen, er høj, ringe tandstatus, insufficient mundhygiejne, dårlig ernæringsstilstand, alkohol- og tobaksforbrug (57). Mandiblen er mere udsat for ORN end maksillen, da den er mindre vaskulariseret og har tættere knoglestruktur. ORN kan forekomme som en mindre asymptomatisk knogleeksplosion, men kan også være forbundet med smerter, foetor ex ore, dysgeusi, dysæstesi, trismus, oro-kutan fisteldannelse og ulceration samt patologisk mandibelbraktur i de svære tilfælde (58). ORN kan opstå spontant efter strålebehandling eller hyppigst sekundært til et traume, fx tandekstraktion eller anden kirurgi (57).

Akutte bivirkninger af strålebehandling omfatter strålemucositis i mund-hule og svælg, gærsvampeinfektion, smerter, dysgeusi/hypogeusi og dysfagi. De akutte bivirkninger er reversible og vil forsvinde i løbet af 1-2 måneder. Oral mucositis præsenterer sig klinisk som erytematøse og ulcerøse mundslimhindelæsioner. Læsionerne er ofte meget smertefulde og kan kompromittere fødeindtagelsen og den orale hygiejne samt øge risikoen for såvel lokale som systemiske infektioner. Tilstanden ledsages ofte af dysgeusi og xerostomi. Den akutte strålemucositis håndteres i hospitalsregi. Akut mucositis kan udvikle sig til kronisk mucositis.

Den stigende anvendelse af IMRT har bidraget til, at den kumulative stråledosis til spytkirtelvævet kan begrænses, og dermed kan en større del af spytkirtelen bevares end ved den tidligere konventionelle strålebehandling. Det er dog fortsat centralt at instruere patienten i vigtigheden af optimal mundhygiejne, iværksætte fluorbehandling, give råd og vejledning vedrørende kost, eventuelt rygestop og spytstimulation til lindring af eventuel xerostomi.

Et nyligt dansk studie har vist, at spytkirtelen øgedes, og mundtørheden forbedredes op til fire måneder efter behandling med indsprøjtning af mesenkymale stamceller fra fedtvæv i gl. submandibularis hos patienter med strålebehandlingsinduceret hyposalivation (59).

Da strålebehandling i hoved-hals-regionen medfører en livslang risiko for at udvikle ORN i kæbeknoglen, henvises alle patienter til undersøgelse hos specialtandlæge med henblik på eventuel fokusanering med det formål at eliminere odontogene infektiøse foci og dermed mindske risikoen for, at der opstår behov for tandekstraktion og anden oral kirurgi efter strålebehandlingen. Herudover er hyppige tandlægebesøg med instruktion i optimal mundhygiejne, cariesprofylakse med højdosid fluorid, regelmæssig tandrensning, kostvejledning og anbefaling og vejledning i rygestop vigtige indsatsområder i forebyggelsen af ORN. Det er også vigtigt at være opmærksom på korrektion af aftagelige proteser med ringe stabilitet og retention og skarpe kanter, idet disse kan forårsage mundslimhindelæsioner, som kan føre til ORN. Såfremt der måtte opstå behov for tandekstraktion, skal patienten henvises til den nærliggende kæbekirurgiske afdeling. Hvis der er opstået ORN, behandles den milde form sædvanligvis konservativt med ovennævnte odontologiske tiltag kombineret med systemisk antibiotisk behandling, eventuel lokal resektion af nekrotisk knogle

og bløddele (58). Ved udtalt ORN med brud på mandiblens kontinuitet kan der være behov for rekonstruktion, oftest med vaskulariseret knogle og bløddele (58). Gennem de seneste 40 år er behandling af ORN ofte blevet suppleret med hyperbar oxygenbehandling (HBO), om end evidensniveauet for effekten heraf er meget beskedent (58,60).

DEMENS SYGDOMME

Demens er et klinisk syndrom karakteriseret ved almen svækkelse af det kognitive funktionsniveau i en grad, så det påvirker funktionsevnen i hverdagen. Demens skyldes sygdomme, der direkte eller indirekte påvirker hjernen og kan ramme alle kognitive områder. Ifølge ICD-10 omfatter symptomer på demens både kognitive og neuropsykiatriske symptomer. Sidstnævnte viser sig dog ofte først i den moderate til svære fase af sygdommen. De hyppigste demenssygdomme er de neurodegenerative hjernesygdomme (se Faktaboks 2), som har et langsomt og snigende forløb, hvilket vanskeliggør tidlig diagnostik. Betegnelsen *mild cognitive impairment* (MCI) eller ”let kognitiv svækkelse” anvendes, når det kognitive funktionsniveau ikke er alderssvarende, men hvor demenskriterierne ikke er opfyldt. Hovedparten af patienter med MCI vil senere udvikle demens (61). Risikoen for demens stiger med alderen, og metaanalyser fra befolkningsundersøgelser har estimeret, at der i Danmark er omkring 87.000 personer fra 60 år og opefter med demenssygdomme (62).

FAKTABOKS 2

Omkring 200 forskellige sygdomme kan ledsages af demens eller kognitive forstyrrelser. De hyppigst forekommende demenssygdomme er:

1. Neurodegenerative hjernesygdomme: Alzheimers sygdom, Lewy body sygdom, frontotemporal demens, Huntingtons sygdom, demens ved Parkinsons sygdom
2. Andre demenssygdomme: Vaskulær demens, normaltrykshydrocephalus, stofskiftesygdomme, mangeltilstande, alkoholrelateret demens

Personer med demens har høj risiko for en lang række orale sygdomme. Gennem de sidste tre decennier er der gennemført en del studier, som viser en sammenhæng mellem demens og orale sygdomme, herunder et enkelt dansk studie (63-65). Oversigtsartikler beskriver, at personer med demens har signifikant færre tænder, flere carierede tænder (både krone- og rodcaries), flere radices dentis, dårligere mundhygiejne, mere gingival blødning og større fæstetab sammenlignet med personer uden demens (66-68). Protesehygiejne, stabilitet og retention er også ringere, og der ses oftere protese stomatitis. En

lang række faktorer er medvirkende til den forringede orale sundhed. Overordnet er generelle faktorer som sygdomsgrad og -varighed, typen af demenssymptomer, kognitiv og fysisk funktionsevne og plejebehov af stor betydning for kvaliteten af mundplejen for den enkelte. I forhold til demenssymptomerne bidrager bl.a. hukommelsesproblemer, nedsat orienteringsevne, agnosi (svigtende genkendelse), apraksi (svigtende formålsbestemte handlinger), afasi (nedsat sprogfunktion), bevægelsesforstyrrelser og manglende sygdoms- og selvindsigt til at mindske personlig formåen til at opretholde egen mundpleje, bibeholde regelmæssig professionel tandpleje og få den fornødne støtte og hjælp til dette, når behovet opstår. Det samme gælder for de neuropsykiatriske symptomer, fx depression, uro, apati, angstelse, hallucinationer, vrangforestillinger og adfærdsforstyrrelser, der hyppigt opstår i demensforløbet, og som ofte behandles med antipsykotika og antidepressiva, der kan medføre hyposalivation.

Forebyggelse af orale sygdomme hos personer med demens kræver en intensiv og målrettet indsats, der bør indsættes, så snart diagnosen er stillet, eller allerede i udredningsforløbet, da flere kognitive områder vil være påvirket på dette tidspunkt. Demensforløb er meget forskellige, så der må løbende tages stilling til indkaldesinterval, forebyggelsesindsats, behandlingsvarighed og behandlingsplan i forhold til progression og sværhedsgrad af sygdommen, da mental og fysisk funktions- og kooperationsevne kan forværres over kort tid. Personer med demens har brug for genkendelige og trygge rammer uden forstyrrelser og kan fortsætte hos egen tandlæge langt hen i sygdomsforløbet, hvis der tages hensyn til personen og situationen. Skriftlige informationer og instruktioner er ofte påkrævet. Den altafgørende faktor for succes i behandlingen på klinikken er, at tandplejeteamet har viden om demenssygdomme og samtidig kender patientens aktuelle sygdomsstatus og -forløb, herunder den personlige og sociale baggrund og historie. For at få det bedste kontinuerlige tand- og mundplejeforløb er et tæt samarbejde med pårørende og plejepersonale, der omgås patienten i dagligdagen og derfor har stort kendskab til vedkommende, af stor betydning. Det skaber trygge rammer i tandplejesituationen, det giver tandlægen mulighed for indsigt i patientens liv og adfærd uden for klinikken, og det kan støtte eller afhjælpe patientens nedsatte kommunikations- og funktionsevne.

PSYKISKE LIDELSER OG ADFÆRDSFORSTYRRELSER

Psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser er karakteriseret ved særlige psykiske symptomer, der er så udtalte, at de i markant grad påvirker helbredstilstanden, livskvaliteten og den sociale funktionsevne. Ved psykoser optræder hallucinationer (abnorme sanseindtryk) og vrangforestillinger (realitetsforstyrrelse og desorientering). Ved andre psykiske lidelser dominerer fx angst eller tvangstanker. WHO's klassifikation af psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser fremgår af Faktaboks 3 (69).

Tidligere oversigtsartikler og metaanalyser har vist, at patienter med spiseforstyrrelser har øget forekomst af dentale erosioner (70), mens patienter med angst og depressive tilstande har højere forekomst af caries og tandtab end baggrundsbefolkningen, om end mindre end ved andre svære psykiske lidel-

FAKTABOKS 3

WHO's klassifikationsliste over psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser (International Classification of Disease, ICD-10, kapitel V) (69):

Organiske (inkl. symptomatiske) psykiske lidelser (fx demens)

Psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser forårsaget af brug af alkohol eller andre psykoaktive stoffer (fx alkoholisme)

Skizofreni, skizotypisk sindslidelse, paranoide psykoser, akutte og forbigående psykoser samt skizoaffektive psykoser (fx skizofreni)

Affektive sindslidelser (fx depression)

Nervøse og stress-relaterede tilstande samt tilstande med nervøst betingede legemlige symptomer (fx fobiske angsttilstande)

Adfærdsåendringer forbundne med fysiologiske forstyrrelser og fysiske faktorer (fx anoreksi)

Forstyrrelser og forandringer af personlighedsstruktur og adfærd (fx paranoid personlighedsstruktur)

Mental retardering

Psykiske udviklingsforstyrrelser (fx autisme)

Adfærds- og følelsesmæssige forstyrrelser opstået i barndom eller ungdom (fx ADHD)

ser som fx skizofreni og bipolar sindslidelse, hvor risikoen for tab af samtlige tænder er tre gange forøget (71). Derimod var forekomsten af parodontal sygdom ikke højere blandt patienter med angst og depressive tilstande end i baggrundsbefolkningen. En anden undersøgelse fandt imidlertid høj forekomst af parodontal sygdom blandt 543 patienter med skizofreni, idet kun 1 % havde sunde parodontale forhold (72).

Hos børn med ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*) er der fundet en 12 gange forøget risiko for en høj DMF-T-score sammenholdt med sammenlignelige kontrolpersoner (73).

Væsentlige forklaringer på den øgede sygdomsforekomst i mundhulen hos patienter med psykiske lidelser kan være medicininduceret hyposalivation, mangelfuld mundhygiejne pga. negligering og manglende overskud til at udføre re-

gelmæssigt renhold af tænderne, men også indtagelse af en uhensigtsmæssig kost med højt sukkerindhold. Forværende faktorer er samtidig alkohol- og/eller stofafhængighed og tobaksrygning, der tillige øger risikoen for oral cancer. Endvidere er det velkendt, at patienter med psykiske lidelser, fx skizofreni, har en øget risiko for somatisk komorbiditet, især for hjerte-kar-sygdom, T2D, kronisk obstruktiv lungesygdom og cancer (74).

Xerostomi og nedsat spyttsekretion er meget almindeligt forekommende ved psykiske lidelser, især angst og depression, pga. hæmmende input fra overordnede centre i hjernen til kerneområderne i medulla oblongata ("salivationscentret"), der er centrale for spytdannelsen, og til selve spytkirtlerne (75). Her til kommer, at en lang række af de lægemidler, som anvendes til behandling af psykiske lidelser, herunder antidepressiva og antipsykotika, har samme hæmmende effekt på spyttsekretionen. Som tidligere anført er hyposalivation og ændret spytsammensætning forbundet med øget risiko for udvikling af caries og oral candidiasis samt dysgeusi og dysfagi.

Patienter med psykiske lidelser bliver ofte behandlet med flere psykofarmaka samtidigt, og eventuel somatisk komorbiditet fører til yderligere medicinering (polyfarmaci). En grundig medicinanamnese og regelmæssig opdatering af denne er vigtig, idet visse lægemidler kan interferere med den planlagte tandlægelige behandling.

Patienter med psykiske lidelser har pga. den øgede orale sygdomsrisiko behov for hyppige undersøgelser hos tandlægen med henblik på cariesprofylakse, vejledning om spyttsekretionsfremmende tiltag, instruktion i renhold af tænder, tandrensning og eventuel parodontalbehandling. Det er velkendt, at patienter med især svære psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser og eventuelt samtidigt stof- og alkoholmisbrug kan have perioder, hvor de ikke evner at gå regelmæssigt til tandlæge og ofte kun kommer ved akutte, smertevoldende tandproblemer. I behandlingssituationen skal tandlægen være opmærksom på patientens aktuelle psykiske tilstand. Patienten kan fx være i en angstpræget og sårbar periode, og behandlingssituationen bør tilpasses herefter. Patienten kan også projicere lavt selvværd over på tandlægen og helt uberettiget klage over behandlingen eller omvendt idealisere tandlægen. Det er således vigtigt at være opmærksom på kommunikationsformen og på at sikre, at der er rolige og ordentlige forhold på klinikken, og at behandlingssituationen foregår i forudsigelige og trygge rammer.

Dårlig tandstatus udgør ikke blot et helbredsmæssigt problem, men kan være meget stigmatiserende og medføre et lavt selvværd og give problemer med at opsøge sociale kontakter, at søge uddannelse og finde et job. Det betyder, at nogle patienter med psykiske lidelser havner i en ond cirkel, som det er vigtigt at få brudt med let tilgængelige, lokalt forankrede og økonomisk overkommelige tandplejetilbud. ♦

DISEASE RISK AND PREVENTION OF ORAL CAVITY DISEASES IN GENERAL DISEASES

A number of systemic diseases are associated with a significantly increased risk of developing oral disease. The presence of systemic disease can further complicate the dental treatment and affect the patient's ability both to maintain adequate oral hygiene and adequate professional support. This article reviews the presence of oral diseases, risk factors for developing oral diseases as well as prevention of oral diseases in diabetes, Sjögren's syndrome, osteoporosis,

dementia, mental disorders and sequelae due to radiotherapy in the head and neck region. Furthermore, prevention of infectious endocarditis is mentioned. Dentists play a key role in the early detection and diagnosis of several of these diseases, with early treatment and prevention being crucial for reducing the significant morbidity and, in some cases, mortality associated with these widespread diseases. Finally, knowledge of risk factors is crucial for initiating relevant preventive dental care.

LITTERATUR

1. Grauballe M, Rydner J, Clausen LG et al. Metabolisk syndrom, diabetes mellitus og disse tilstandes betydning for mundhulen. *Tandlaegebladet* 2012;116:104.
2. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019;62:408-17.
3. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I et al. Komorbidity ved marginal parodontitis: To sider af samme sag? *Tandlaegebladet* 2017;121:52-61.
4. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J* 2014;217:433-7.
5. Pedersen AML. Diabetes Mellitus and Related Oral Manifestations. *J Oral Biosci* 2004;1:229-48.
6. Groule V, Falch IB, Pedersen AML. Orale aspekter ved type 1-diabetes. *Tandlaegebladet* 2009;113:7.
7. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J* 2019;227:577-84.
8. Karjalainen KM, Knuutila ML. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1996;23:1060-7.
9. Giuca MR, Pasini M, Giuca G et al. Investigation of periodontal status in type 1 diabetic adolescents. *Eur J Paediatr Dent* 2015;16:319-23.
10. Lalla E, Cheng B, Lal S et al. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol* 2007;34:294-8.
11. Wang Y, Xing L, Yu H et al. Prevalence of dental caries in children and adolescents with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2019;19:213.
12. Twetman S, Johansson I, Birkhed D et al. Caries incidence in young type 1 diabetes mellitus patients in relation to metabolic control and caries-associated risk factors. *Caries Res* 2002;36:31-5.
13. Siudikiene J, Machiulskiene V, Nyvad B et al. Dental caries and salivary status in children with type 1 diabetes mellitus, related to the metabolic control of the disease. *Eur J Oral Sci* 2006;114:8-14.
14. Coelho A, Paula A, Mota M et al. Dental caries and bacterial load in saliva and dental biofilm of type 1 diabetics on continuous subcutaneous insulin infusion. *J Appl Oral Sci* 2018;26:e20170500.
15. Pappa E, Vastardis H, Rahiotis C. Chair-side saliva diagnostic tests: An evaluation tool for xerostomia and caries risk assessment in children with type 1 diabetes. *J Dent* 2020:103224.
16. Suzuki S, Yoshino K, Takayanagi A et al. Relationship between Blood HbA1c Level and Decayed Teeth in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-sectional Study. *Bull Tokyo Dent Coll* 2019;60:89-96.
17. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of Candida and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:570-6.
18. Zomorodian K, Kavooi F, Pishdad GR et al. Prevalence of oral Candida colonization in patients with diabetes mellitus. *J Mycol Med* 2016;26:103-10.
19. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR et al. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:281-91.
20. Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA et al. Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:27-34.
21. Rosenberg RN, Lambracht-Washington D, Yu G et al. Genomics of Alzheimer Disease: A Review. *JAMA Neurol* 2016;73:867-74.
22. Rosenberg CS. Wound healing in the patient with diabetes mellitus. *Nurs Clin North Am* 1990;25:247-61.
23. Le Floch JP, Le Lièvre G, Verroust J et al. Factors related to the electric taste threshold in type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1990;7:526-31.
24. Stolbová K, Hahn A, Benes B et al. Gustometry of diabetes mellitus patients and obese patients. *Int Tinnitus J* 1999;5:135-40.
25. Gondivkar SM, Indurkar A, Degwekar S et al. Evaluation of gustatory function in patients with diabetes mellitus type 2. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:876-80.
26. Holm NC, Belstrøm D, Østergaard JA et al. Identification of individuals with undiagnosed diabetes and pre-diabetes in a Danish cohort attending dental treatment. *J Periodontol* 2016;87:395-402.
27. D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:954-65.
28. [No authors listed]. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
29. NHS. Commissioning Standard: Dental Care for People with Diabetes. NHS England and NHS Improvement, 2019;17.
30. Pedersen AML, Nauntofte B. The salivary component of primary Sjögren's syndrome: diagnosis, clinical features and management. *Nova Science Publishers* 2005:105-46.
31. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16047.
32. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
33. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification

- criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9-16.
34. Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Primary Sjogren's syndrome (pSS): subjective symptoms and salivary findings. *J Oral Pathol Med* 1999;28:303-11.
35. Pedersen AM, Reibel J, Nordgarden H et al. Primary Sjogren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Dis* 1999;5:128-38.
36. Pedersen AM, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *BMC Clin Pathol* 2005;5:4.
37. Chaudhury NM, Proctor GB, Karlsson NG et al. Reduced Mucin-7 (Muc7) Sialylation and Altered Saliva Rheology in Sjogren's Syndrome Associated Oral Dryness. *Mol Cell Proteomics* 2016;15:1048-59.
38. Kindelan SA, Yeoman CM, Douglas CW et al. A comparison of intraoral *Candida* carriage in Sjogren's syndrome patients with healthy xerostomic controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:162-7.
39. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J et al. Oral candidiasis and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:911-5.
40. Yan Z, Young AL, Hua H et al. Multiple oral *Candida* infections in patients with Sjogren's syndrome – prevalence and clinical and drug susceptibility profiles. *J Rheumatol* 2011;38:2428-31.
41. Radfar L, Shea Y, Fischer SH et al. Fungal load and candidiasis in Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:283-7.
42. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796-803.
43. Maarse F, Jager DHJ, Alterch S et al. Sjogren's syndrome is not a risk factor for periodontal disease: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 (Suppl 1);18:225-33.
44. Groen JJ, Menczel J, Shapiro S. Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis. *J Periodontol* 1968;39:19-23.
45. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010;31:266-300.
46. von Wowern N. General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clin Oral Investig* 2001;5:71-82.
47. Huang YF, Chang CT, Liu SP et al. The impact of oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis: A nationwide population-based cross sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2348.
48. Lee JH, Lee JS, Park JY et al. Association of lifestyle-related comorbidities with periodontitis: A nationwide cohort study in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1567.
49. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol* 2017;9:1332710.
50. Grgic O, Kovacev-Zavistic B, Veljovic T et al. The influence of bone mineral density and bisphosphonate therapy on the determinants of oral health and changes on dental panoramic radiographs in postmenopausal women. *Clin Oral Investig* 2017;21:151-7.
51. DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB. Behandlingsvejledning kap. 7. Infektøs endocarditis 2019. (Set 2019 december). Tilgængelig fra: URL: <https://www.nbv.cardio.dk/endocarditis>
52. Habib G, Lancellotti P, Iung B. 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis: a big step forward for an old disease. *Heart* 2016;102:992-4.
53. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1039-60.
54. Vissink A, van Luijk P, Langendijk JA et al. Current ideas to reduce or salvage radiation damage to salivary glands. *Oral Dis* 2015;21:e1-10.
55. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L et al. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:1088-93; discussion 1093-85.
56. Schuurhuis JM, Stokman MA, Wijtes MJ et al. Evidence supporting pre-radiation elimination of oral foci of infection in head and neck cancer patients to prevent oral sequelae. A systematic review. *Oral Oncol* 2015;51:212-20.
57. Thorn JJ. Behandling af dentale infektiøse tilstande før bestråling for hoved-hals-cancer. *Tandlægebladet* 2000;104:780-7.
58. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K et al. The management of osteoradionecrosis of the jaws – a review. *Surgeon* 2015;13:101-9.
59. Grønhoj C, Jensen DH, Vester-Glowinski P et al. Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells for Radiation-Induced Xerostomia: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 1/2 Trial (MESRIX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:581-92.
60. Larsen AK, Hvilsom GB, Sørensen JA et al. Sparsom evidens for hyperbar oxygen til osteoradionekrose i mandiblen. *Tandlægebladet* 2016;120:324-9.
61. Jørgensen K, Waldemar G, Demens. Definition, forekomst og risikofaktorer. *Månedsskrift for almen praksis* 2019;4:245-53.
62. Jørgensen K, Waldemar G. Prævalens af demens i Danmark. *Ugeskr Læger* 2014;176:1041-4.
63. Ellefsen B, Holm-Pedersen P, Morse DE et al. Caries prevalence in older persons with and without dementia. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:59-67.
64. Ellefsen B, Holm-Pedersen P, Morse DE et al. Assessing caries increments in elderly patients with and without dementia: a one-year follow-up study. *J Am Dent Assoc* 2009;140:1392-1400.
65. Ellefsen BS, Morse DE, Waldemar G et al. Indicators for root caries in Danish persons with recently diagnosed Alzheimer's disease. *Gerodontology* 2012;29:194-202.
66. Foley NC, Affoo RH, Siqueira WL et al. A Systematic Review Examining the Oral Health Status of Persons with Dementia. *JDR Clin Trans Res* 2017;2:330-42.
67. Delwel S, Binnekade TT, Perez RS et al. Oral health and orofacial pain in older people with dementia: a systematic review with focus on dental hard tissues. *Clin Oral Investig* 2017;21:17-32.
68. Delwel S, Binnekade TT, Perez RS et al. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clin Oral Investig* 2017;21:17-32.
69. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. (Set 2019 december). Tilgængelig fra: URL: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
70. Kisely S, Sawyer E, Siskind D et al. The oral health of people with anxiety and depressive disorders – a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;200:119-32.
71. Kisely S, Baghaie H, Lalloo R et al. Association between poor oral health and eating disorders: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2015;207:299-305.
72. Wey MC, Loh S, Doss JG et al. The oral health of people with chronic schizophrenia: A neglected public health burden. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:685-94.
73. Broadbent JM, Ayers KM, Thomson WM. Is attention-deficit hyperactivity disorder a risk factor for dental caries? A case-control study. *Caries Res* 2004;38:29-33.
74. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS ONE* 2013;8:e55176.
75. Villa A, Wolff A, Narayana N et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Dis* 2016;22:365-82.