



Kunnskapsoppsummering om sammenhengen mellom den orale og generelle helse

Utarbeidet for Helsedirektoratet

Oslo Economics

Oslo Economics utreder økonomiske problemstillinger og gir råd til bedrifter, myndigheter og organisasjoner. Vi utarbeider analyser av helse- og omsorgssektoren med et spenn fra mangeårige forskningsoppdrag for sentrale helsemyndigheter til spesifikke utredninger for kommuner. Våre analyser bidrar til å forbedre beslutningsgrunnlaget for våre oppdragsgivere og fordelingen av samfunnets ressurser.

Heming Olsen-Bergem

Olsen-Bergem er tannlege og spesialist i oral kirurgi og oral medisin. Han har i tillegg en akademisk forankring som førsteamanuensis ved Universitetet i Oslo. Olsen-Bergem er fagansvarlig for de odontologiske vurderingene i prosjektet.

Kunnskapsoppsummering

Oslo Economics tilbyr gjennomgang av nasjonale og internasjonale helsefaglige retningslinjer, fagfelleurdert litteratur, herunder systematiske oversikter, metaanalyser, og gjennomgang av primærstudier. Vi benytter metoder anbefalte av Folkehelseinstituttet med vekt på etterprøvbare søkestrategi, klare seleksjonskriterier og kvalitetsvurderinger av de inkluderte kildene.

Kunnskapsoppsummering av sammenhengen mellom den orale og generelle helse

Rapport 2021_30

© Oslo Economics, april 2021

Kontaktperson:

Erik Magnus Sæther /Partner

ems@osloeconomics.no, Tel. 940 58 192

Foto/illustrasjon: iStock

Innhold

Sammendrag og konklusjoner	4
1. Bakgrunn	5
1.1 Bakgrunn	5
1.2 Formål	5
1.3 Design og gjennomføring	5
1.4 Rapportstruktur	6
2. Metode	7
2.1 Systematisk oppsummering av litteraturoversikter	7
2.2 Identifisering av sammenhenger beskrevet i forvaltningsdokumenter	8
3. Resultater	9
3.1 Funn fra søkeprosessen	9
3.2 Orale manifestasjoner på somatiske sykdommer	13
3.3 Orale tilstander med risiko for somatisk sykdom	24
3.4 Behandling for somatisk sykdom og orale bivirkninger	32
3.5 Psykiske sykdommers påvirkning på den orale helse	38
4. Diskusjon	43
Referanser	46
Vedlegg Kvalitetsvurdering av inkluderte oversikter	53

Sammendrag og konklusjoner

Oral helse, det vil si forhold ved tenner og munnhule, kan påvirke andre deler av kroppen og derigjennom den generelle helse. Samtidig kan den generelle helse påvirke den orale helse, og sykdommer ellers i kroppen kan gi manifestasjoner i munnhulen. Disse forhold gjør at befolkningens helse ikke kan vurderes uavhengig av tenner og munnhule. Kunnskapene om sammenhengene mellom oral helse og generell helse er derfor viktige både for utformingen av tannhelsetjenesten og den øvrige helsetjeneste.

På oppdrag fra Helsedirektoratet har Oslo Economics utarbeidet en kunnskapsgjennomgang av sammenhengen mellom den orale helse og den generelle helse. Målet med arbeidet har vært å frembringe kunnskap basert på fagfelleverdert litteratur og offentlige forvaltningskilder. Kunnskapsoversikten omfatter gjennomgang av fire hovedtemaer: 1) hvilke somatiske tilstander er assosiert med orale manifestasjoner? 2) hvilke orale tilstander er assosiert med somatisk sykdom? 3) hvilken behandling for somatisk sykdom kan påvirke den orale helse samt 4) hvilke psykiske tilstander, og eventuelle behandlingsbivirkninger kan påvirke den orale helse?

Da det finnes tusenvis av forskningsartikler innenfor de fire kunnskapstemaene, er rapporten basert på publiserte kunnskapsoppsummeringer og ikke enkeltstudier. Vi har gjennomført et systematisk søk etter fagfelleverderte litteraturoppsummeringer i henhold til Folkehelseinstituttets (FHIs) veileder for oppsummering av forskning. Vi vurderte i tillegg publisert materiale fra WHO og nasjonale helseforvaltninger i Danmark, England, Norge, Skottland og Sverige.

Vi har identifisert 126 systematiske oversikter som vi vurderte til å ha moderat til høy vitenskapelig kvalitet. De fleste av oversiktene ble klassifisert av oss som forskningsspørsmål 1 eller 2, og omhandlet beskrivelser av orale manifestasjoner på ulike somatiske tilstander eller beskrivelser av hvordan orale tilstander kan medføre økt risiko for somatisk sykdom. Av sammenhengene som beskrev orale manifestasjoner på somatiske tilstander (forskningsspørsmål 1), var periodontitt og karies relatert til fedme eller avvik fra normalvekt mest omtalt. Dessuten har dårlig kontrollert diabetes sammenheng med risiko for å utvikle periodontitt. Øvrige sammenhenger omfattet blant annet: metabolsk syndrom og tap av tenner, cøliaki og utviklingsforstyrrelse i emaljen, høy forekomst av lichen planus og hepatitt C.

Orale tilstander har sammenheng med en rekke somatiske sykdommer (forskningsspørsmål 2), herunder aterosklerose, hjerte- og karsykdommer, perifer arteriesykdom og hjerneslag. I tillegg er det beskrevet sammenheng mellom periodontitt og risiko for komplikasjoner ved både diabetes type 1 og 2.

Relativt få fagfelleverderte oversikter studerer orale bivirkninger av behandling for somatisk sykdom (forskningsspørsmål 3). Sammenhengen var derimot mer omtalt i dokumenter fra helseforvaltningene. Strålebehandling mot hoderegionen i forbindelse med kreft var den mest omtalte somatiske behandlingen med orale bivirkninger, ikke minst hos barn. Behandling av benskjørhet med legemidler av typen bisfosfonat kan gi osteonekrose av kjevebenet.

Vår litteraturgjennomgang avdekket minst informasjon om effekt av psykiske helse på den orale helse (forskningsspørsmål 4). Den tydeligste sammenhengen ble påvist for spiseforstyrrelser og erosjon av tannoverflatene og gjelder både bulimi og anoreksi.

Rapporten er bygget på systematisk søk etter litteraturoversikter, men de fleste enkeltstudier i disse oversiktene har moderat kvalitet for så vidt som de fleste er tverrsnittstudier eller retrospektive kohortstudier. Relativt få av enkeltstudiene er prospektive kohortstudier, og for mange av faktorene kan det ikke gjøres randomiserte studier. Studiedesignene gjør det vanskelig å trekke sikre slutninger om årsakssammenhenger. I mange studier fant man ikke de sammenhenger man hadde postulert, men dette betyr ikke nødvendigvis at det ikke er en sammenheng eller endog årsakssammenheng.

De fleste kunnskapsoppsummeringer vi inkluderte var publiserte de siste 15-20 år. Dette kan tyde på at forholdet mellom den orale- og somatiske helse er et relativt nytt forskningsfelt, men det kan også skyldes at systematiske litteraturoversikter ble vanlig først etter fremveksten av internett og elektroniske litteraturlister.

Vår litteraturoppsummering vil forhåpentligvis kunne bidra til forbedring når det gjelder helsetilbudet innen oral helse og synliggjør også behovet for videre forskning og arbeid med retningslinjer på et viktig helseområde.

1. Bakgrunn

Helsedirektoratet har sett behovet for en kunnskapsoversikt over hvilke sammenhenger mellom oral- og generell helse som er beskrevet i helsefaglige retningslinjer og den fagfelleverderte litteraturen. Oslo Economics har, sammen med førsteamanuensis Heming Olsen-Bergem ved odontologisk fakultet ved Universitetet i Oslo, gjennomført en systematisk gjennomgang av nasjonale og internasjonale helseforvaltningsdokumenter og publiserte systematiske oversikter.

1.1 Bakgrunn

Stortingsmelding 35 (2006-07) [1], «Framtidens tannhelsetjenester», framsatte at det orale helsetjenestetilbudet til inneliggende pasienter på sykehus var mangelfullt. Dette kan gi konsekvenser for pasientenes orale helse, påvirke sykdomsforløpet de er innlagt for, eller øke risikoen for andre sykdommer. Mange pasienter som legges inn på sykehus har orale helseproblemer, herunder problemer med tenner, kjeve eller munnslimhinner. Andre har en sykdom, eller mottar behandling for en sykdom, som i seg selv kan påvirke pasientens orale helse. Stortingsmeldingen framhevet at orale komplikasjoner var utbredt særlig hos kreftpasienter som følge av behandlingen. Det ble videre nevnt at det er kjent at infeksjoner i munnen har betydning for hvorvidt man utvikler hjerte- og karsykdommer.

På bakgrunn av Stortingsmeldingen ble det initiert et prøveprosjekt med sykehusodontologi i 2012 [2]. Prosjektet pågår foreløpig ut 2021. Et av målene med prosjektet er å generere kunnskap om behovet for orale helsetjenester i sykehus, og hvilke pasienter som vil dra nytte av et slikt tilbud. En samlet evaluering av en systematisk kartlegging av oral helse hos innlagte pasienter utført i 2020 ved de fem sykehusene i prosjektet ble ferdigstilt i løpet av våren 2021.

Helsedirektoratet fikk i 2019 gjennomført en evaluering av prosjektet så langt. Rapporten konkluderte at flere pasientgrupper på somatiske sykehus potensielt kunne dra nytte av et oralt helsetjenestetilbud [3]. Samtidig ble det understreket at forsøksprosjektet til da ikke hadde gitt et tilstrekkelig beslutningsgrunnlag for hvordan et slikt tilbud bør innrettes.

For å vurdere validiteten av resultatene i sluttevalueringen i 2021 har Helsedirektoratet derfor

behov for en kunnskapsoversikt over hvilke sammenhenger mellom oral- og generell helse som er beskrevet i helsefaglige retningslinjer og den fagfelleverderte litteraturen. Dette arbeidet skal derfor ligge til grunn for en sammenligning mellom funnene i prøveprosjektet og erfaringer fra andre kilder. Arbeidet er utført av Oslo Economics sammen med førsteamanuensis Heming Olsen-Bergem ved odontologisk fakultet ved Universitetet i Oslo.

1.2 Formål

Formålet med kunnskapsoppsummeringen er å sammenstille kunnskap om hvilke sammenhenger som er beskrevet i fagfelleverdert litteratur samt nasjonale og internasjonale retningslinjer, og har omfattet gjennomgang av fire hovedtemaer:

1. Orale manifestasjoner av somatisk sykdom
2. Orale tilstander som kan medføre somatisk sykdom
3. Hvordan behandling for somatiske lidelser og kan påvirke den orale helse
4. Hvordan psykiske lidelser og deres behandling kan påvirke den orale helse

Oppdraget vil være en del av Helsedirektoratets kunnskapsbaserte arbeid med nå utvikle et fremtidig tilbud innen sykehusodontologi. Arbeidet vil blant annet inngå som en del av beslutningsgrunnlaget for om tannhelsetjenester i sykehus skal etableres som et nasjonalt tilbud.

Kunnskapsoppsummeringen omfatter personer i alle aldre, og i delene hvor vi har beskrevet særskilte aldersgrupper, har vi tydeliggjort dette. I all hovedsak er det skilt mellom studier på barn og unge, og voksne. Enkelte tilstander oppstår primært hos den eldre voksne befolkningen. Dette er kommentert der relevant.

1.3 Design og gjennomføring

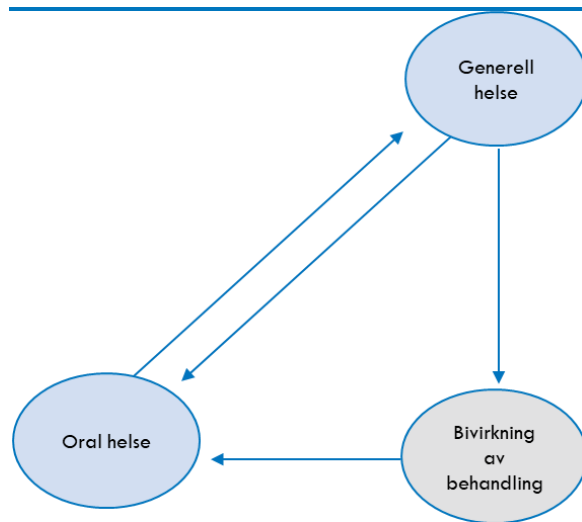
Denne kunnskapsoppsummeringen har tatt utgangspunkt i Folkehelseinstituttets håndbok for systematisk oppsummering av forskning [4].

Oppdraget har hatt et bredt omfang. Med et – i utgangspunktet ukjent – antall relevante populasjoner og tilstander, valgte vi å utarbeide kunnskapsoversikten som en «paraplyoversikt». Dette innebærer at vi har søkt etter systematiske oversikter på sammenhengene, vurdert den vitenskapelige kvaliteten, og sammenfattet hovedtrekkene i publikasjonene. Paraplyoversikter egner seg godt når man har et bredt forskningsspørsmål der det allerede

finnes systematiske oversikter som dekker hele eller deler av problemet.

Som en del av oppdraget har vi tilpasset oppdragets problemstillinger til presise spørsmål som systematiske oppsummeringer og retningslinjer kan svare på. De potensielle sammenhengene kan sees som et samspill av ulike faktorer med påvirkning frem og tilbake mellom den orale og generelle helse, samt påvirkning fra eksterne faktorer, som bivirkning av behandling, vist i Figur 1-1.

Figur 1-1 Mulige påvirkningsretninger i sammenhengene mellom oral- og generell helse



Illustrasjon: Oslo Economics. Oral helse omfatter helsetilstand for tennene, munnen og kjeven. Generell helse omfatter somatisk- og psykiske helse.

I samråd med Helsedirektoratet presiserte vi derfor fire spørsmål for å undersøke sammenhengene mellom oral og generell helse:

1. Hvilke somatiske tilstander har orale manifestasjoner?
2. Hvilke orale tilstander er assosiert med risiko for somatisk sykdom?
3. Hvilken behandling for somatisk sykdom kan påvirke den orale helse?
4. Hvilke psykiske tilstander, og dens eventuelle behandlingsbivirkninger, kan påvirke den orale helse?

Oppdraget ba ikke direkte om å ta stilling til hvorvidt sammenhengene vi identifiserte var å tolkes som kausale. Det er derimot kjent at studiedesign har mye å si for om man kan tolke en statistisk signifikant sammenheng som en faktisk årsakssammenheng. Tverrsnittstudier er for eksempel ikke godt egnet til dette da de kun har ett målepunkt. Man bør derfor være varsom med å tolke for mye ut av en slik sammenheng, da årsakssetningen kan i mange tilfeller være like plausibel dersom denne reverseres. Det finnes naturlig nok sammenhenger hvor reversert kausalitet kan a priori utelukkes.

Et bedre design er derfor prospektive longitudinale studier (oppfølging over tid). Dette gir mulighet til å innrulle personer uten et antatt kommende utfall, og studere forekomsten over tid for en risikoeksponert- og en kontrollgruppe. Det må også legges til at, så lenge studiepersonene ikke randomiseres inn i studien, så er det alltid mulighet for seleksjonsskjevheter og at andre faktorer påvirker den studerte sammenheng (konfundering), gitt at ikke all informasjon er kjent for forskerne og kan kontrolleres for. Vi har derfor valgt å kommentere framsatte årsakshypoteser i lys av studiedesign der relevant.

1.4 Rapportstruktur

I kapittel 2 redegjør vi for vår metodologiske tilnærming for litteratursøkene, og kapittel 3 beskriver funnene. Kapittelindelingen for kapittel 3 følger forskningsspørsmålene. I 1.1 beskrives hvilke somatiske tilstander som kan gi orale manifestasjoner. I 3.3 Orale tilstander som kan medføre somatisk sykdom beskrives hvilke identifiserte orale tilstander som er assosiert med risiko for somatisk sykdom. I 3.4 **Error! Reference source not found.** presenterer vi behandlinger for somatisk sykdom som kan påvirke den orale helse. 3.5 beskriver hvilke identifiserte psykiske lidelser og deres behandlingsbivirkninger som kan påvirke den orale helse. I kapittel 4 oppsummerer vi de viktigste identifiserte sammenhengene, diskuterer rapportens styrker og begrensninger, og behovet for videre forskning. I rapportens vedlegg følger kvalitetsvurderingene av de inkluderte systematiske oversiktene.

2. Metode

Vi har gjennomført en stegvis kunnskapsoppsummering av sammenhenger mellom den orale helse og somatiske eller psykiske lidelser. Oppsummeringen er basert på eksisterende kunnskapsoppsummeringer og identifikasjon av relevante dokumenter fra forvaltningskilder.

Vi har samlet informasjon fra både fagfellevurdert litteratur og dokumenter fra nasjonale helseforvaltningsorganer i både Norge, Sverige, Danmark, England, Skottland, samt den internasjonale helseforvaltningen Verdens Helseorganisasjon (WHO). I delkapittel 2.1 beskriver vi vår tilnærming til paraplyoversikten av de fagfellevurderte oppsummeringene. I delkapittel 2.2 forklarer vi nærmere hvordan vi har søkt etter litteratur i forvaltningsdokumenter.

2.1 Systematisk oppsummering av litteraturoversikter

Vi utarbeidet paraplyoversikten i fem steg, i henhold til FHIs veileder for systematisk oppsummering av forskning [4]: (1) utvikling av søketermer; (2) identifisering av kilder; (3) initial eksklusjon basert på kriterier; (4) kvalitetsvurdering av fulltekstversjoner; og (5) ekstraksjon av data.

2.1.1 Utvikling av søketermer

Først omformulerte vi oppdragets problemstillinger til fire presise forskningsspørsmål som beskrevet i avsnitt 1.3.

Vi begynte med å undersøke hvorvidt disse forskningsspørsmålene var belyst av tidligere oppsummeringer. Vi søkte i Cochrane-databasen, og med fritekstsøk («oral health», og «general health») i Medline via Pubmed. Det var ingen relevante direkte treff i Cochrane-databasen, men vi identifiserte fire såkalte hurtigoversikter produsert for den engelske helsetjenesten. Disse passet godt til forskningsspørsmål 1 og 2 [5-8]. I tillegg søkte vi i Tidsskrift for den norske legeforening og Tidende for Tannlegeforening etter systematiske oversikter som kunne besvare forskningsspørsmålene. Vi fant ingen som holdt tilstrekkelig kvalitet (forklart nærmere i avsnitt 2.1.4).

Da søkene med de generelle begrepene «oral helse» og «generell helse» gav få treff, valgte vi å benytte Helsebibliotekets medisinske og helsefaglige termer (MeSH, av engelsk «Medical Subject Heading») [9].

For å fange opp orale tilstander brukte vi MeSH-termene for munnsykdommer, tannsykdommer og kjevesykdommer. MeSH-terminen «munnsykdommer» omfatter 32 orale tilstander. Under «tannsykdommer» og «kjevesykdommer» grupperes henholdsvis 22 og ni tilstander. Vi ønsket å identifisere systematiske gjennomganger hvor disse tilstandene definerte enten populasjonen som eksponeringsfaktor, eller som utfall av en somatisk eller psykisk tilstand. For å sikre at vi favnet bredt kombinerte vi disse orale MeSH-termene med MeSH termer for somatiske og psykiske tilstander. Basert på et innledende sonderingssøk i Medline-databasen og klinisk erfaring plukket vi ut MeSH-termer som til sammen dekker 88 underkategorier av tilstander. Termene vi valgte ut omfattet: nevrologiske tilstander, muskel- og skjelettsykdommer, blod- og lymfesykdommer, endokrine sykdommer, svulster, hjerte- og karsykdommer, sykdommer i fordøyelsessystemet, ernæringsforstyrrelser og stoffskiftesykdommer; medfødte, arvelige og neonatale sykdommer og misdannelser, psykiske forstyrrelser, samt atferd og atferdsmekanismer. Kombinert med de 32 orale tilstandene gav dette over 2 800 potensielle kombinasjoner.

2.1.2 Identifisering av potensielle publikasjoner

Søkeprosessen var en iterativ prosess hvor vi kombinerte de orale termene med de generelle, én etter én. Søket ble gjennomført i november 2020 i MEDLINE-databasen via PubMed.

2.1.3 Eksklusjonskriterier

De identifiserte publikasjonene ble alle inkludert for kvalitetsvurdering, med unntak av publikasjoner som:

- Hadde en tittel eller sammendrag som tydelig indikerte mangel på sammenheng som angitt i forskningsspørsmålene
- Kun omhandlet én dimensjon, eksempelvis studier som omhandlet to orale tilstander eller to somatiske tilstander
- Kun omhandlet behandlingseffekt, eksempelvis effekt av oral pleie for forebygging av en oral tilstand
- Ikke var en systematisk oversikt
- Ikke var skrevet på engelsk eller et skandinavisk språk

2.1.4 Kvalitetsvurdering

Vi gjennomførte i alt tre runder med kvalitetssjekk av de identifiserte publikasjonene. Den første innebar en grovutsiling av studier som åpenbart var ekskluderbare gitt kriteriene over. Den andre runden var en gjennomgang av det gjenværende utvalgets

sammendrag. Til slutt gjennomførte tre prosjektmedlemmer en fullstendig kvalitetsvurdering, uavhengig av hverandre. Vi benyttet Folkehelseinstituttets sjekkliste for å gradere systematiske oppsummeringer i kvalitetsvurderingen.

Sjekklisten har ti spørsmål (Boks 1), hvorav samtlige besvares med enten «Ja», «Uklart» eller «Nei».

Boks 1 Spørsmål for vurdering av systematiske oppsummeringers kvalitet

1. Er metode for identifisering av primærstudier forklart?
2. Er søket tilfredsstillende?
3. Er inklusjon- og/eller eksklusjonskriterier forklart?
4. Er primærstudienes kvalitet vurdert av flere enn en person?
5. Er kriterier for å vurdere intern validitet beskrevet?
6. Er kriterier for å vurdere ekstern validitet beskrevet?
7. Er metode for sammenfatning av resultater beskrevet?
8. Er resultatene forsvarlig sammenfattet?
9. Er publikasjonens konklusjon underbygget av dataene?
10. Holder publikasjonen en god vitenskapelig kvalitet?

Kilde: Folkehelseinstituttet [4]

De seks første spørsmålene omhandler oppsummeringenes datainnhenting, og de fire siste omhandler analysen av innhentet informasjon. Vi graderte oppsummeringene som høy dersom det var maksimalt ett «Uklart»; mer enn ett «Uklart» gav vurderingen moderat. Dersom det var minst ett «Nei» på spørsmål 2, 4, 6, eller 8 ble kvaliteten vurdert som mangelfull.

2.1.5 Dataekstraksjon

Fra hver av de identifiserte publikasjonene hentet vi ut de samme 16 variablene. Disse var studienes forfattere, tittel, år for litteratursøket, tidsperiode omfattet av søket, forskningsspørsmål, mål med studien, databaser undersøkt, antall inkluderte studier, antall inkluderte individer (dersom metaanalyse ble gjennomført), studert populasjon, oral(e) tilstand(er) studert, generell(e) tilstand(er) studert, primære utfallsmål, eventuelle sekundære utfallsmål, kvantitativt primært utfall/resultat, og oppsummeringens konklusjon.

2.2 Identifisering av sammenhenger beskrevet i forvaltningsdokumenter

Dokumentstudier basert på søk på nettsteder hos forvaltningsorganer kan fort bli uoversiktlig og lite systematisk. Disse nettstedene mangler ofte en indeksert struktur og omfanget av potensielle kilder kan derfor bli stort. Vi avgrenset derfor søkene til de sammenhengene som vi kartla fra litteratursøket for systematiske oversikter. Dette var en viktig avveining mellom å: ha en systematisk søkestruktur, men med et avgrenset omfang; eller, et ubegrenset omfang, men en opportunistisk søkestrategi. Dette var et strukturelt valg og ble derfor forankret i dialog med oppdragsgiver.

I Tabell 2-1 viser vi de utvalgte helseforvaltningsorganene. Disse publiserer et bredt spekter av ulik type dokumentasjon. En stor andel av tilgjengelig dokumentasjon er retningslinjer for behandling, beskrivelser av pakkeforløp, informasjonsskriv til pasienter m.m. Utvalgte kilder var gitt i oppdragets konkurransegrunnlag. Vi gjennomførte søkene på omtalte sammenhenger i utvalgte kilder i perioden fra januar - februar 2021.

Tabell 2-1 Utvalget av helseforvaltningskilder

Norge	Helsedirektoratet Folkehelseinstituttet (FHI)
Sverige	Socialstyrelsen Statens beredning för medisk och social utvärdering (SBU)
Danmark	Sundhedsstyrelsen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
England	National Health Service (NHS) England Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
Skottland	National Health Service (NHS) Scotland
Internasjonal organisasjon	Verdens Helseorganisasjon (WHO)

3. Resultater

Vår kunnskapsoppsummering viser at det finnes et bredt omfang av identifiserte sammenhenger, både i grenseflaten mellom oral/somatisk tilstand (og behandling) og mellom oral/psykisk tilstand, i faglitteraturen og nasjonale og internasjonale forvaltningsdokumenter. I dette kapittelet presenterer vi funn etter type kilde, samt gir en beskrivelse av de omtalte sammenhengene mellom den orale og generelle helse, kategorisert etter våre fire forskningsspørsmål.

3.1 Funn fra søkeprosessen

3.1.1 Fagfellevurderte systematiske oversikter

Litteratursøket resulterte i totalt 2 263 mulige treff (Figur 3-1).

Etter å ha fjernet duplikater var det igjen 1 451 studier til vurdering av inklusjon. Vi gjennomførte først en grovutsiling hvor vi fjernet publikasjoner som åpenbart lå utenfor forskningsspørsmålene. Dette ekskluderte 1 218 publikasjoner. Etter gjennomgang av sammendragene til de gjenværende 233 oversiktene gikk 150 videre til vurdering av kvalitet fra fulltekstversjonene. Tre prosjektmedarbeidere leste studiene uavhengig av hverandre. Etter konsensuskonferanse vurderte vi at 126 systematiske oversikter holdt moderat eller høy vitenskapelig kvalitet. Vi kategoriserte deretter oversiktene etter studerte eksponerings- og utfallstilstander. Dette indikerte den antatte årsakssetningen. Basert på denne kategoriseringen tilordnet vi de identifiserte oversiktene til de fire forskningsspørsmålene.

I flere av oversiktene var det tvetydig hvilken oral- eller generell tilstand som utgjorde eksponeringsfaktor og utfallsfaktor. Disse er derfor beskrevet under flere forskningsspørsmål. Kvalitetsvurderingene av samtlige studier er tilgjengelig i rapportens vedlegg.

3.1.2 Sammenhenger beskrevet av helseforvaltninger

Som beskrevet i delavsnitt 2.2, var vår strategi å søke etter kilder med utgangspunkt i de eksponeringsfaktorene (generelle tilstander assosiert med orale utfall) som vi fant i fagfellevurdert litteratur. Vi søkte etter de samme sammenhengene for

hver av helseforvaltningskildene som er vist i Tabell 2-1. Fra søkene identifiserte vi totalt 90 relevante sammenhenger i de utvalgte kildene.

Sammenheng mellom generelle tilstander og orale utfall beskrevet etter land

I Figur 3-2 presenterer vi de generelle sykdomsområdene hvor vi fant omtale av sammenhenger med orale utfall, etter land. Det var flest sammenhenger som var beskrevet av helseforvaltninger i England, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) og National Health Service (NHS England), med totalt 25 omtalte relevante sammenhenger. Sju av disse var sammenhenger knyttet til bivirkning av behandling. Fire omhandlet hjerte- og karsykdom, tre var om psykiske lidelser og nevrologiske sykdommer, to kilder var om nedsatt funksjonsevne og psykisk utviklingshemming, og én kilde tok for seg flere sykdomsområder, herunder inflammatorisk tarmsykdom, kreft, revmatisme og svangerskap.

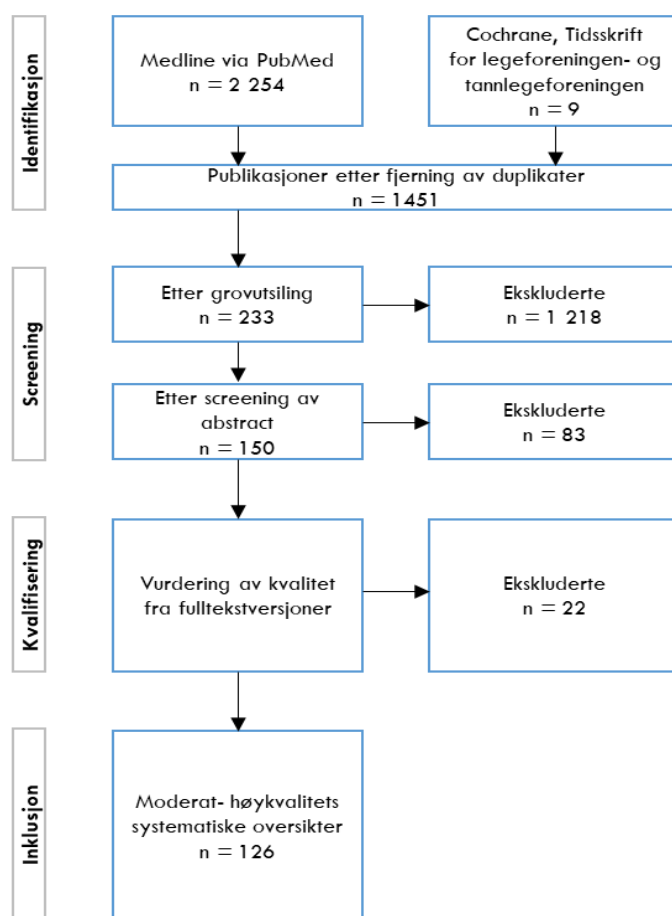
Fra helseforvaltningskilder i Norge, i all hovedsak Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet (FHI), identifiserte vi 22 sammenhenger av relevans. I likhet med de engelske kildene var det flest sammenhenger som handlet om ulike behandlinger for somatisk- og psykisk sykdom og orale manifestasjoner. De norske kildene omfattet også tilnærmet like generelle sykdomsområder som i England.

Fra Sundhedsstyrelsen i Danmark ble det funnet 14 omtaler av relevante sammenhenger, hvor det også her var størst omtale av orale manifestasjoner som bivirkning fra behandling. Det var relativt liten variasjon i de generelle sykdomsområdene med omtale av sammenheng til orale utfall.

Ved søk i skotske helseforvaltningskilder fant vi 14 relevante omtalte sammenhenger, mens det var færrest sammenhenger beskrevet i kilder fra Sverige (12).

Det var forholdsvis lite informasjon som var relevant fra den internasjonale organisasjonen, Verdens Helseorganisasjon (WHO). De tre omtalene som var beskrevet omfattet orale tilstander i forbindelse med immunologiske sykdommer, mentale lidelser, samt overvekt og fedme.

Figur 3-1 Flytdiagram for systematisk litteraturoversikt



Kilde: Oslo Economics

Sammenheng mellom generelle tilstander og orale utfall beskrevet etter dokumenttype

De totalt 90 relevante omtalte sammenhengene var beskrevet i ulike dokumenttyper, herunder retningslinjer, rapporter, strategidokumenter, digitalt medisinsk oppslagsverk, informasjonsskriv, kommentarskriv (meldingsskriv og underlag fra eksperter), anbefalinger, kunnskapsoversikter, pakkeforløp og veiledninger.

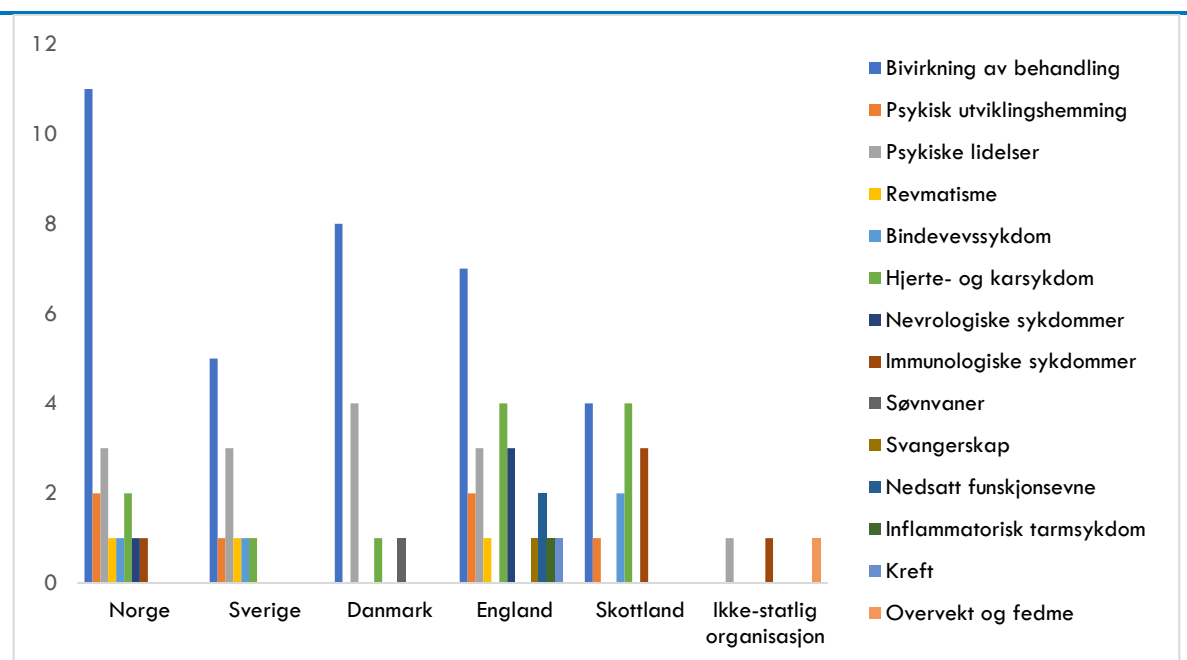
Det var flest omtalte sammenhenger (47) som var utformet som behandlingsretningslinjer. 12 sammenhenger var omtalt i ulike tilstandsrapporter, 6 var strategidokumenter, og de øvrige inkluderte

dokumenttypene var henholdsvis medisinske oppslagsverk, informasjonsskriv og kommentarskriv, kunnskapsoversikter og pakkeforløp (Figur 3-3)

Oversikt over omtalte sammenhenger i helseforvaltningskildene

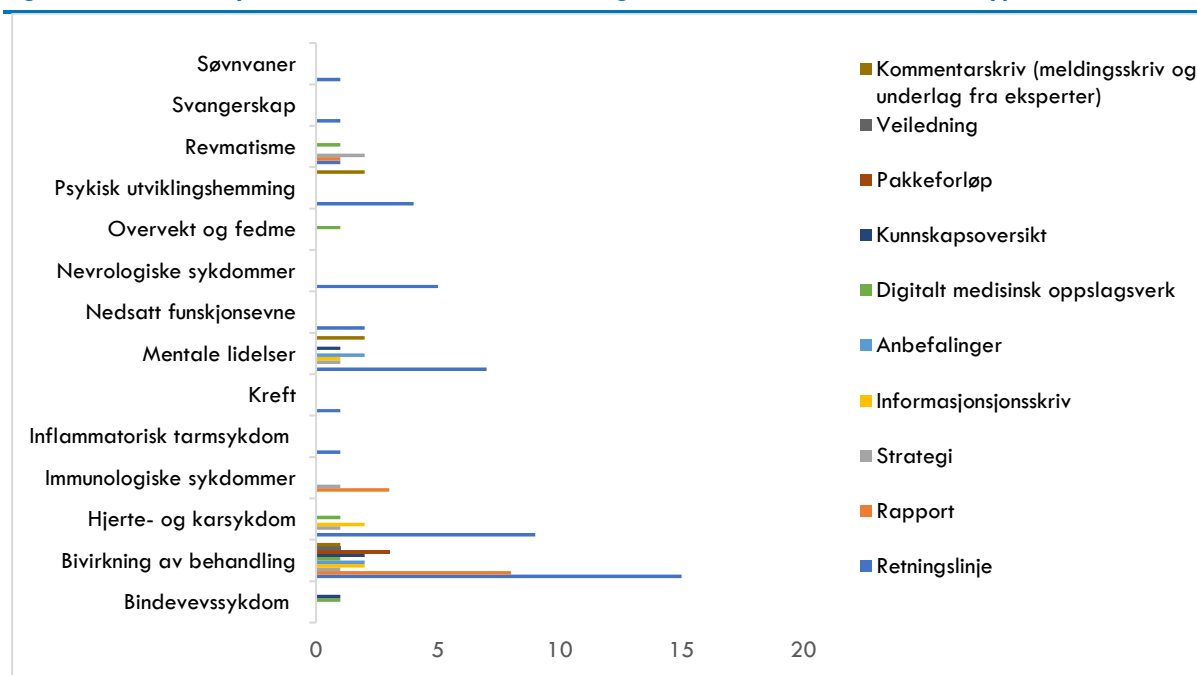
Tabell 3-1 viser hvilke orale utfall som var mest omtalt i sammenheng med de ulike generelle sykdomsområdene, sortert i rekkefølge fra flest til færrest treff. De følgende fire delkapitlene tar for seg de omtalte sammenhengene mellom oral og generell helse tilordnet de fire forskningsspørsmålene.

Figur 3-2 Antall forvaltningsdokumenter med omtale av sammenhenger mellom generelle tilstander og orale utfall etter land



Kilde: Oslo Economics

Figur 3-3 Generelle sykdomsområder hvor sammenhenger til orale utfall beskrives etter type dokument



Kilde: Oslo Economics

Tabell 3-1 Omtalte sammenhenger mellom generelle og orale helseutfall i helseforvaltningskildene

Generelle sykdomsområder	Orale utfall
Bivirkning av behandling	Munntørrhet, oral mukositt, karies, kroniske vevsskader, betennelse i munnen, skade på tenner under behandling
Hjerte- og karsykdom	Periodontitt, svelgeproblemer, karies
Mentale lidelser	Emaljeskader og inflammasjon i tannkjøttet, syreskader på tennene, svelgeproblemer, karies, gingivitt, periodontitt, mistet, manglende, og fylte tenner
Psykisk utviklingshemming	Periodontitt, forstyrrelser i tannutvikling (forsinket tannfrembrudd), munnmotorikk (tygge, svelge, tanngnissing), dårlig plakk kontroll
Nevrologiske sykdommer	Munnmotoriske vansker (talevansker), dårlig spyttkontroll/sikling, traumatisk tannskade
Bindevevssykdom	Periodontitt, gingivale retraksjoner
Immunologiske sykdommer	Soppinfeksjon, munnblommer, periodontitt og munntørrhet
Reumatiske lidelser	Periodontitt, munntørrhet, Sjøgrens syndrom
Nedsatt funksjonsevne	Periodontitt, dental erosjon
Inflammatorisk tarmsykdom	Munnblommer
Kreft	Svelgeproblemer
Overvekt og fedme	Karies
Svangerskapsproblemer/ graviditetsutfall	Periodontitt
Søvnvaner	Munntørrhet

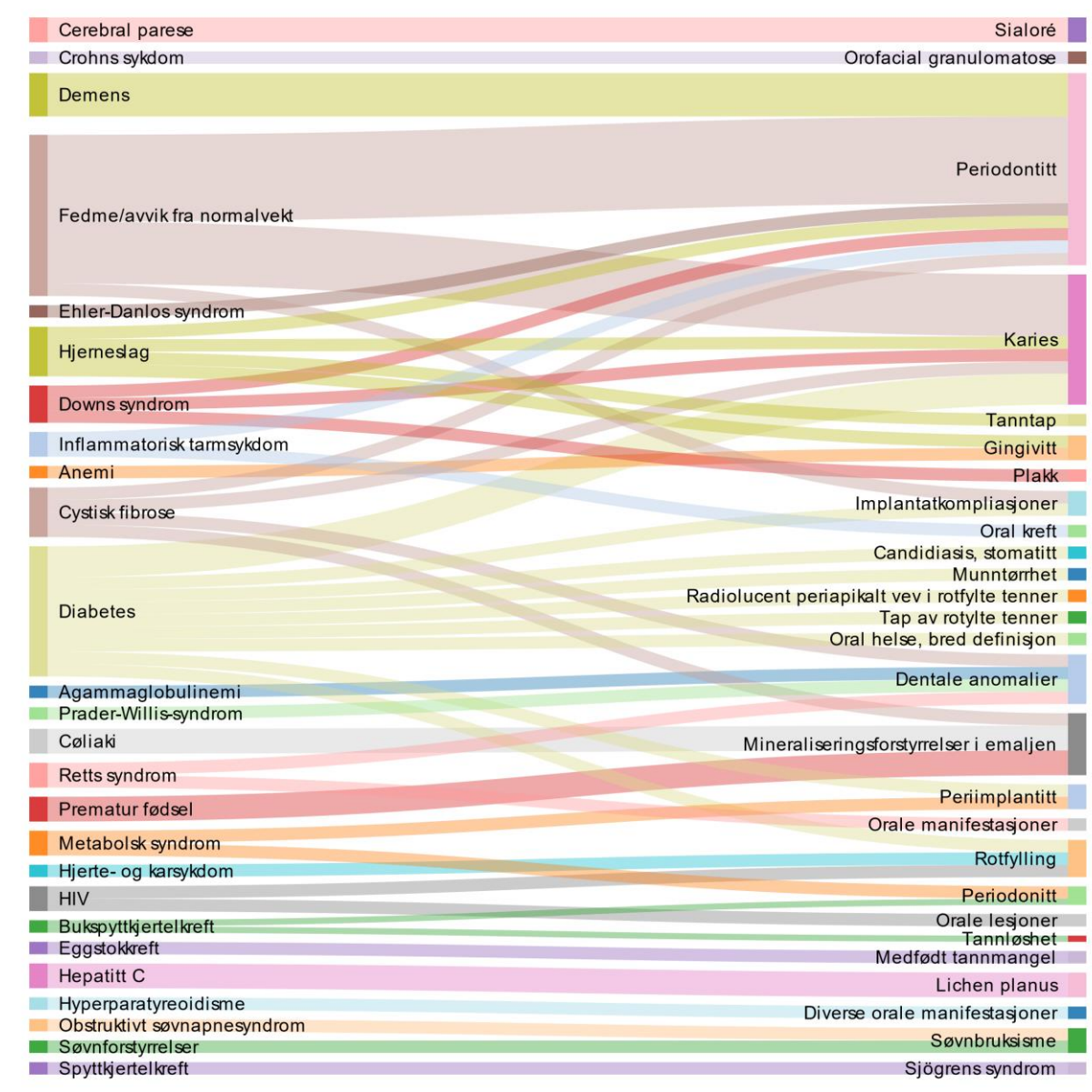
Kilde: Oslo Economics

3.2 Orale manifestasjoner på somatiske sykdommer

I dette delkapitlet tar vi for oss de systematiske oversiktene og beskrivelsene i forvaltningskildene hvor ulike somatiske tilstander eksponerer ulike grupper for orale tilstander. Det er selvsagt diskutert om samtlige av disse utfallene er faktiske orale manifestasjoner på de studerte somatiske tilstandene, eller om de er selvstendige tilstander som oppstår som følge av en prosess igangsatt av de somatiske tilstandene.

I Figur 3-4 viser vi hvilke somatiske tilstander (venstre kolonne) som antatt eksponerer for orale manifestasjoner (høyre kolonne). Tykkere koblinger viser mer frekvente sammenhenger i utvalget enn tynne. I det følgende beskriver vi oversiktens sammenhenger med rekkefølge basert på frekvens i utvalget fra flest til færrest.

Figur 3-4 Orale manifestasjoner på somatisk sykdom beskrevet i systematiske oversikter



Kilde: Oslo Economics

3.2.1 Fedme eller avvik fra normalvekt

I litteratursøket identifiserte vi 16 studier [10-25] som undersøkte assosiasjoner mellom undervekt, overvekt eller fedme, og orale tilstander. I 14 av disse var fedme (kroppsmasseindeks (KMI) ≥ 30) eksponeringsfaktoren, mens én inkluderte også overvektige (KMI ≥ 25) [24], og én inkluderte både undervektige (KMI $< 18,5$) og overvektige i tillegg til personer med fedme [21].

Fedme og karies

Seks av oppsummeringene i vårt utvalg undersøkte sammenhengen mellom fedme og karies. Fem fokuserte på denne assosiasjonen for barn og unge [10, 18, 19, 21, 25], og i én var populasjonen voksne [20].

Chen m.fl. (2018) undersøkte assosiasjonen mellom forekomsten av karies og samtlige KMI-grupper hos barn basert på 14 studier med totalt 44 000 inkluderte personer. KMI-gruppetilhørighet var ikke en signifikant forklaringsvariabel av kariesforekomst, men det ble funnet signifikante forskjeller i forekomsten da de grupperte primærstudiene etter inntektsnivået i landet hvor studien ble gjort. De fant at barn med fedme i høyinntektsland hadde signifikant høyere forekomst av karies enn barn med fedme i lavinntektsland. Forfatternes forklaring på denne ulikheten var at en assosiasjon mellom fedme og karies trolig går via dietten, og at barn i høyinntektsland trolig har høyere tilgang på godteri enn barn i lavinntektsland [10]. Dette kan derfor gi både fedme og karies i høyinntektsland, slik at diett trolig er en konfunderende variabel i denne assosiasjonen.

En eldre oppsummering av Hayden m.fl. (2013) undersøkte også assosiasjonen mellom fedme og karies hos barn i tradisjonelt industrialiserte land og ny-industrialiserte land. De fant at barn med fedme i land som lenge har vært industrialisert hadde signifikant høyere kariesforekomst enn barn med fedme i nylig industrialiserte land [19]. Også her er det sannsynlig at diett spiller en viktig rolle i assosiasjonen.

De tre øvrige oppsummeringene som undersøkte assosiasjonen mellom fedme og karies hos barn kom til motstridende og inkonsekvente konklusjoner. Kantovitz m.fl. (2006) inkluderte studier hvor resultatet talte både for og imot at fedme er assosiert med karies hos barn [25]. Hooley m.fl. (2012) fant derimot at både undervektige og overvektige barn hadde høyere kariesforekomst enn normalvektige [21]. De diskuterte at begge grupper kan ha høyere sannsynlighet for å ha lavere sosioøkonomisk

Boks 2 Fagbegrep i delkapitlet

Aftøs stomatitt Tilstand med flere små, runde og hvite ømfintlige sår på munnslimhinnen.

Candidose Gjærsoppinfeksjon som manifesterer seg som et grå-hvitt belegg på slimhinnene, og forekommer i noen tilfeller ved antibiotikabehandling.

Cystisk fibrose Medfødt arvelig lidelse som manifesterer seg som seigt og tykt slim som blokkerer luftveiene.

Edentulisme Fullstendig mangel på tenner på grunn av sykdom eller uttrekking.

Ehlers-Danlos' syndrom En heterogen gruppe av genetisk drevne tilstander som alle karakteriseres ved økt elastisitet av huden, og at leddene kan beveges utover det normale.

Karies En tilstand hvor tennene blir skadet som følge av syre fra bakterier og fører til tap av mineraler i emaljen. Skaden som oppstår kalles ofte hull i tennene eller tannråte.

Lichen planus Hudsykdom som også kan oppstå som et hvitt, nettaktig utslett i munnslimhinnen.

Metabolsk syndrom Samlebetegnelse på risikofaktorer for hjerte- og karsykdom og diabetes type 2, typisk karakterisert ved abdominal fedme og arvelige egenskaper.

Mineraliseringsforstyrrelser i emaljen Hvite eller brune dårlig mineraliserte områder på tennene (kvalitativ defekt), kan gi sterk ising i tennene i alvorligere tilfeller. Andre forstyrrelser kan være hypoplastisk emalje (kvantitativ defekt).

Munntørrehet Tilstand med for lite spyttutskillelse. Litteraturen skiller mellom subjektivt opplevd munntørrehet (xerostomi) og målt munntørrehet (hyposalivasjon).

Periodontitt Betennelse av vevet rundt tannen (periodontiet). Ødelegger tannens festefibre og det omgivende kjevebeinet helt eller delvis.

Periimplantitt Infeksjoner rundt tannimplantater. I motsetning til periodontitt som rammer vevet rundt tannen er disse infeksjonene i selve beinet implantatet er festet til og er vanskeligere å behandle enn periodontitt.

Retts syndrom Svært sjelden arvelig sykdom

status, og at dette er en mulig såkalt mediator for sammenhengen. Mediatorer er variabler som korrelerer med både eksponerings- og utfallsvariablene, og ligger mellom disse i årsakskjeden. Paisi m.fl. (2019) konkluderte med at det kan være en sammenheng mellom fedme og karies hos barn i skolealder, men også at dette ikke virket å være tilfelle hos yngre barn [18].

Til forskjell fra de fem andre oversiktene som undersøkte assosiasjonen mellom fedme og karies, inkluderte Silva m.fl. (2013) kun nyere studier (2005-2012). Denne avgrensningen ble gjort for å reflektere sammenhengen gitt et moderne kosthold, og fordi det i mange land i senere tid er blitt tilsatt fluor i vannforsyningen. Oppsummeringen fant ikke tilstrekkelig evidens for å støtte en sammenheng mellom fedme og karies hos voksne [20].

Fedme og periodontitt

Vi identifiserte åtte systematiske oppsummeringer som undersøkte sammenhengen mellom fedme eller overvekt og periodontitt [12, 15-17]. Samtlige av oppsummeringene konkluderte at det var en signifikant sammenheng mellom fedme og periodontitt.

Selv om de ikke var av de nyeste oppsummeringene, hadde publikasjonene av Keller m.fl. (2015) og Nascimento m.fl. (2015) best datagrunnlag. Keller m.fl. (2015) inkluderte 13 primærstudier hvorav åtte var prospektive longitudinelle studier med oppfølgingstid over 20 år. Dette studiedesignet reduserer risikoen for reversert kausalitet og konfundering fra kronisk sykdom ved innrulleringstidspunktet. Forfatterne konkluderte med at det var klare indikasjoner på at utvikling av overvekt, fedme, eller vektøkning generelt kan øke risikoen for utvikling av periodontitt, eller forverring av allerede manifestert periodontitt [17].

Nascimento m.fl. (2015) benyttet flere av de samme longitudinelle studiene som Keller m.fl. (2015) i sin metaanalyse. De beregnet at personer som gikk fra normalvektig til overvektig hadde 13 prosent høyere risiko for å utvikle periodontitt enn personer som forble normalvektige i samme periode. Samtidig hadde personer som utviklet fedme 30 prosent høyere risiko for periodontitt [15].

Akram m.fl. (2016) undersøkte spesifikt hvorvidt personer med periodontitt og fedme hadde en annen cytokinprofil i gingival væske enn normalvektige med periodontitt. De fant at personer med fedme i tillegg til periodontitten hadde signifikant høyere markører av enkelte inflammasjonsfremmende cytokiner enn normalvektige. Dette ble vurdert som en mulig driver for periodontittforekomsten [13].

Sialoré Ekstrem mengde spytt som manifestasjon på underliggende sykdom.

Sjøgrens syndrom Autoimmun bindevevssykdom, karakterisert ved vedvarende tørrhet, særlig i øyne og munn.

Stomatitt Samlebetegnelse på munnslimhinnebetennelse.

Talassemi Er en arvelig blodsykdom som rammer hemoglobinet i de røde blodceller og gir anemi.

Khan m.fl. (2018) så på sammenhengen mellom fedme og periodontitt hos barn mellom 13 og 17 år og unge voksne mellom 18 og 34 år. 17 av de 25 studiene inkludert i denne oppsummeringen fant en signifikant assosiasjon, og de aller fleste kontrollerte for inntak av sukkerholdig mat og brus, sosioøkonomisk status, og generell tannhygiene. Forfatterne drøftet ulike kliniske forklaringsmodeller for assosiasjonen. Én mulig forklaring, som også var tema i Akram m.fl. (2016), er at fettvev utsondrer cytokiner som TNF- α , som er assosiert med inflammasjon av periodontium, hvilket kan skade alveolarbeinet og brusken i periodontalt vev [12].

Sammenhengen mellom fedme og periodontitt ble i vårt utvalg først oppsummert av Chaffee og Weston (2010), og senere også av Suvan m.fl. (2011) og Moura-Grec m.fl. (2014). Felles for disse oppsummeringene er at de ble gjennomført omtrent på samme tid, inkluderte 19-31 studier og kom til nokså like konklusjoner; fedme kan øke risikoen for periodontitt med om lag 30-80 prosent sammenlignet med normalvektige [22-24].

Martens m.fl. (2017) fokuserte på forekomsten av periodontitt hos barn med fedme relativt til normalvektige barn i sin metaanalyse. Basert på sju primærstudier beregnet de at barn med fedme har omtrent 50 prosent høyere risiko for periodontitt enn normalvektige [16].

Fedme og tanntap, edentulisme og tannimplantatkomplikasjoner

I vårt utvalg av systematiske oppsummeringer med fedme som eksponeringsfaktor for orale utfall, var det kun to som vurderte andre utfall enn karies og periodontitt.

Nascimento m.fl. (2016) undersøkte hvorvidt fedme hos voksne kan føre til tap av tenner, delvis eller

fullstendig edentulisme, eller reversert; om tanntap kan føre til fedme. De gjennomførte en metaanalyse basert på 16 primærstudier, med over 41 000 pasienter, som vekslet på eksponering- og utfallsfaktorene. De fleste av studiene var tverrsnittstudier hvor tanntap var eksponeringsfaktor for fedme. Forfatterne forankret denne påvirkningsretningen i hypotesen om at delvis eller fullstendig tannmangel kan vri en persons diett over fra å bestå av vektregulerende matvarer, som grønnsaker og fullkornsprodukter, over til matvarer som er lettere å innta, men som kan være mer kaloritette. Logikken bak påvirkningsretningen med fedme som eksponering var forankret i at fedme kan medføre karies og periodontitt, som til slutt leder til tap av tenner. Metaanalysen indikerte at begge retninger gav signifikant risikoøkning for utfallene, og det ble konkludert med at det trolig er et bidireksjonalt forhold mellom fedme og tanntap [14]. Tverrsnittstudier er ikke egnet til å avgjøre kausalitet, og denne oppsummeringen kunne derfor i strengeste mening ikke fastslå hvorvidt det faktisk er noe annet enn et bidireksjonalt forhold.

Monteiro m.fl. (2019) undersøkte litteraturen for å finne ut hvorvidt personer med fedme eller overvekt har flere komplikasjoner ved innsettelse av tannimplantater enn normalvektige. De fant ikke indikasjoner på at personer med fedme og overvekt er uegnet for tannimplantater, selv om at de kan ha forhøyde inflammasjonsmarkører rundt implantatet [11].

3.2.2 Diabetes

Litteratursøket identifiserte 16 systematiske oppsummeringer hvor diabetes eksponerte den undersøkte populasjonen for ulike orale tilstander [5, 26-38].

Diabetes og periodontitt

Fire av oversiktene med diabetes som eksponeringsfaktor omhandlet periodontitt som utfall. To av disse, de to nyeste, ble derimot vurdert til å ha større vitenskapelige mangler, og drøftes ikke videre [26, 28]. I avsnitt 3.3.1 diskuteres også denne sammenhengen ut ifra en antatt reversert påvirkningsretning.

Nascimento m.fl. (2018) inkluderte seks prospektive longitudinale studier i sin metaanalyse, med målsetning om å kartlegge hvorvidt dårlig kontrollert diabetes er assosiert med utvikling eller forverring av periodontitt. De estimerte at personer som hadde dårlig kontrollert diabetes hadde 86 prosent høyere risiko for å utvikle, eller progrediere til verre, periodontitt enn personer uten diabetes eller godt kontrollert diabetes [27]. Forfatterne forankret sammenhengen i en hypotese om at personer med dårlig kontrollert diabetes vil ha forhøyet sirkulasjon

av hvite blodceller og proinflammatoriske markører som over tid kan bryte ned vevet som omgir tennene.

Ismail m.fl. (2015) hadde som målsetning å oppsummere litteraturen for å beskrive den orale helsestatusen til barn med diabetes type 1, og vurdere hvorvidt de har dårligere periodontal helse enn barn uten diabetes 1. Oppsummeringen fant sprikende resultater for oral helsestatus hos barn med diabetes 1. Det var stor ulikhet i hva studiene oppgav av mål for periodontal status, samt stor variasjon i hvordan dette ble presentert i studiene. For disse barnas relative periodontal helse viste de inkluderte tverrsnittstudiene at barn med diabetes 1 hadde høyere gjennomsnittlig plakkindeks enn friske. Ingen av de inkluderte langtidsstudiene fant imidlertid noen signifikant forskjell. Oppsummert mente forfatterne at gjennomgangen tyder på at barn med diabetes 1 har generelt dårligere oral helse enn friske, men at det er usikkert hvorvidt de har dårligere periodontal helse [29].

Sammenhengen mellom diabetes og periodontitt ble diskutert i forvaltningskildene for samtlige av landene. Sundhedsstyrelsen i Danmark anbefaler med forutsetning om en sammenheng at personer med diabetes kan vurderes for hyppigere kontroll hos tannlegen [39]. I England anbefaler NICE at pasienter med diabetes bør tilstrebe å opprettholde god metabolsk kontroll for unngå at periodontitt utvikler seg [40].

Diabetes og karies

I utvalget fra litteraturoppsummeringen var det tre oversikter som fokuserte på sammenhengen mellom diabetes og karies.

Coelho m.fl. (2020) undersøkte om diabetikere har høyere prevalens av karies enn ikke-diabetikere, om diabetikere med dårlig metabolsk kontroll har høyere kariesforekomst enn de med god metabolsk kontroll, og hvorvidt diabetikere med langvarig sykdom har høyere kariesforekomst enn de med kortvarig sykdom. De inkluderte studier som omfattet både personer med diabetes type 1 og type 2 fra 69 primærstudier. Resultatene ble sammenstilt i en metaanalyse. Diabetikere med type 1 hadde i gjennomsnitt signifikant høyere kariesprevalens enn friske kontrollpersoner, mens personer med diabetes type 2 hadde statistisk sett samme kariesforekomst som de friske kontrollpersonene. Kariesforekomsten var ikke signifikant ulik for personer med god eller dårlig metabolsk kontroll. Personer med langvarig diabetes type 1 hadde signifikant høyere forekomst av karies enn personer med kortvarig diabetes type 1. Det ble ikke funnet noen forskjell i forekomst gitt ulik varighet av diabetes type 2 [31].

I tillegg til at forfatterne studerte den periodontale helsen til barn med diabetes type 1, utforsket Ismail m.fl. (2015) hvorvidt forekomsten av karies var ulik for barn med og uten diabetes type 1. De avdekket motstridende funn: åtte studier fant at barn med diabetes type 1 hadde høyere kariesforekomst enn friske, og ni studier fant ingen statistisk signifikant forskjell. Forfatterne diskuterte hvorvidt disse sprikende resultatene kunne tilskrives ulikhet i metabolsk kontroll for barna i studiene. Dette forankret de i at den rådende oppfatningen av metabolsk kontroll for diabetes type 1 kan forklare kariesforekomst, som konkludert senere av Coelho m.fl. (2020). En annen forklaring på at det ikke ble funnet signifikant forskjell fra den generelle befolkningen var at flere i utvalget ble innrullert i forbindelse med at de oppsøkte tannlegebehandling. Dette kunne ha medført at kontrollgruppene var skjevt selektert og hadde høyere kariesforekomst enn den faktiske generelle befolkningen [29].

Denne sammenhengen ble drøftet sammen med periodontitt i forvaltningskildene med samme anbefalinger om hyppigere undersøkelser og opprettholdelse av god metabolsk kontroll.

Diabetes og tilstander i rotfylte tenner

To oppsummeringer fokuserte på orale utfall i rotfylte tenner for personer med diabetes. I studien av Segura-Egea m.fl. (2016), ville forfatterne finne ut hvorvidt diabetes kan påvirke utfallet av rotkanalbehandling. De gjennomførte en metaanalyse av resultatene fra sju primærstudier og fant at personer med diabetes hadde 42 prosent høyere forekomst av rotfylte tenner med denne typen vev rundt roten. Forfatterne konkluderte derfor med at diabetes kan være en viktig prognostisk faktor for utfallet av rotfylling [32].

Cabanillas-Balsera m.fl. (2019) undersøkte også diabetes som prognostisk faktor for rotkanalbehandling, mer spesifikt om personer med diabetes oftere må trekke rotfylte tenner enn personer uten diabetes. Også her ble det funnet at diabetes til en viss grad kan predikere dette, da personer med diabetes hadde over 140 prosent høyere risiko for at de rotfylte tennene etter hvert måtte trekkes enn personer uten diabetes [33].

Diabetes og tilstander i implantater

To av oppsummeringene i vårt utvalg undersøkte hvorvidt diabetes er assosiert med uheldige orale utfall for personer med tannimplantater [34, 35].

Monje m.fl. (2017) fant at personer med diabetes hadde omtrent 50 prosent signifikant høyere risiko for å utvikle periimplantitt enn personer uten diabetes [35]. Røyking er en kjent risikofaktor for blant annet implantatsvikt og kan gi dårligere resultat av

implantatinsetting. Oppsummeringen gjorde en tilleggsanalyse av artiklene hvor de sammenlignet resultatene fra tre studier hvor røykere var ekskludert i både diabetesgruppen og kontrollgruppen. Sammenlignet med ikke-røykere uten diabetes fant de at diabetes gav en relativ risiko for periimplantitt på 3,39 eller omtrent 240 % høyere risiko. Dette var kun basert på tre studier, og individuelt hadde ingen av studiene en signifikant høyere risiko for personer med diabetes. Den sammenstilte relative risiko var så vidt signifikant med svært bredt konfidensintervall.

Chrcanovic m.fl. (2014) undersøkte hvorvidt personer med diabetes har høyere forekomst av implantatsvikt enn ikke-diabetikere. De inkluderte 14 primærstudier som inkluderte om lag 6 000 personer i sin metaanalyse. Forfatterne konkluderte at diabetes ikke hadde noen innvirkning på forekomsten av implantatsvikt [34].

Diabetes og candidose, lichen planus, munntørrehet og stomatitt

Vårt utvalg inkluderte også mindre forekommende orale tilstander assosiert med diabetes.

Martorano-Fernandes m.fl. (2020) hadde som målsetning å oppsummere og sammenstille evidensen på prevalens av orale candidoseinfeksjoner og stomatitt blant diabetikere relativt til ikke-diabetikere. Publikasjonen forklarte at tidligere oppsummeringer på samme tema hadde tvilsom vitenskapelig kvalitet, og forfatterne satte seg som mål å gjenta øvelsen. Metaanalysen av sju inkluderte studier fant ingen signifikant sammenheng mellom diabetes og candidose. Diabetes ble funnet å øke risikoen for stomatitt med 90 prosent, men dette må tolkes forsiktig da kvaliteten på primærstudiene var noe usikre [38].

Otero Rey m.fl. (2019) undersøkte forholdet mellom diabetes og oral lichen planus basert på et litteratursøk som inkluderte om lag 9 000 personer fra 22 studier. En metaanalyse fra ti av studiene ble gjennomført for å redegjøre for om diabetikere har høyere risiko for lichen planus enn ikke-diabetikere. Prevalensen av lichen planus blant pasienter med diabetes varierte mellom 0,5 - 6,1 prosent i studiene, og metaanalysen viste at risikoen for lichen planus var omtrent 40 prosent høyere for diabetikere enn ikke-diabetikere [37].

Oppsummeringen til López-Pintor m.fl. (2016) undersøkte hvorvidt pasienter med diabetes har høyere forekomst av både subjektiv opplevelse av munntørrehet (xerostomi) og objektiv munntørrehet (hyposalivasjon), og om spyttsekresjonen er dårligere hos diabetespasienter enn friske kontrollpersoner. De identifiserte totalt 15 publikasjoner. For xerostomi ble det funnet at pasienter med diabetes hadde høyere

prevalens (12 – 53 prosent) enn friske (0-30 prosent), men dette ble ikke funnet å være statistisk signifikant høyere enn hos kontrollgruppene. Kun én studie fant signifikant høyere forekomst av objektivt målt munntørrhet, men hadde en lavere terskelverdi for å gi et positivt testresultat enn hva som normalt brukes i klinikkene.

Det var derfor usikkerhet rundt hvorvidt dette var faktiske positive. Det var også stor variasjon i diagnostiske kriterier for målingene av spyttsekresjon. Forfatterne sammenfattet oppsummeringen med heterogenitet i målemetoder og ulikhet i graden av diabetes inkludert ikke gjorde det mulig å konkludere hvorvidt det er forskjell i munntørrhet for pasienter med diabetes og friske kontrollpersoner [36].

Tidligere paraplyoversikter over orale utfall assosiert til diabetes

Den siste oppsummeringen vi identifiserte med diabetes som eksponeringsfaktor for orale utfall, var en paraplyoversikt av systematiske oversikter utarbeidet for NHS i England [5]. Denne artikkelen bygger på nokså lik forutsetning som vår litteraturoppsummering. Datainnhenting ble avgrenset til tiåret 2005-2015. I korte trekk ble det demonstrert at det finnes en mengde orale utfall assosiert med diabetes, herunder periodontitt, risiko for oral kreft, og tannimplantatsvikt. Med unntak av oral kreft som, vi ikke identifiserte, var funnene og flere av de inkluderte systematiske oversiktene generelt overlappende med våre funn for orale utfall assosiert med diabetes.

3.2.3 Metabolsk syndrom

Metabolsk syndrom er knyttet til både fedme og diabetes, og ble undersøkt som eksponeringsfaktor for orale tilstander i fire systematiske oversikter i vårt utvalg [41-44]. Felles for disse oversiktene er at samtlige påpeker at metabolsk syndrom trolig er knyttet til orale utfall, men at mangelen på longitudinelle studier gjør at det er vanskelig å være sikker på hva som driver assosiasjonene.

Metabolsk syndrom og periodontitt

Daudt m.fl. (2018) tok for seg sammenhengen mellom metabolsk syndrom og periodontitt fra studier publisert mellom 2006 og 2018 for å vurdere en mulig assosiasjon. De inkluderte 26 primærstudier som til sammen utgjorde observasjoner for over 52 000 personer. I sammenstillingen fant de at personer med metabolsk syndrom har omtrent 40 prosent høyere sannsynlighet for periodontitt enn friske kontrollpersoner [42].

En tidligere metaanalyse av Nibali m.fl. (2013) tilnærmet seg sammenhengen med åpning for at både metabolsk syndrom og periodontitt kunne være eksponerings- og utfallsfaktorer. De estimerte en

signifikant assosiasjon mellom metabolsk syndrom og periodontitt, men gitt primærstudiene var konklusjonen om hvilken retning påvirkningen går ikke mulig å konstatere [41].

Metabolsk syndrom og tanntap

Souza m.fl. (2019) gjorde en nokså lik analyse som de to foregående og sammenstilte funn fra ni tverrsnittstudier ved hjelp av metaanalyse. Oversikten konkluderte at personer med påvist metabolsk syndrom hadde i gjennomsnitt tre færre tenner enn kontrollpersonene, og om lag 140 prosent høyere risiko for å ha et manglende funksjonelt tannsett [44].

Metabolsk syndrom og periimplantitt

Som beskrevet over har både fedme og diabetes vært undersøkt i forbindelse med periimplantitt. I og med at metabolsk syndrom kan øke risiko for disse somatiske tilstandene undersøkte Papi m.fl. (2018) en mulig kobling til periimplantitt. De gikk gjennom seks studier, men fant ingen tilstrekkelig indikasjon på at metabolsk syndrom og periimplantitt er assosiert.

3.2.4 Downs syndrom og annen psykisk utviklingshemming

Fire oversikter i vårt utvalg så på orale helseutfall for personer med Downs syndrom [45-48].

Downs syndrom, psykisk utviklingshemming og periodontitt

Den nyeste oppsummeringen på sammenhengen mellom Downs syndrom og periodontitt, Scalconi m.fl. (2018), søkte etter relevant litteratur i fem databaser fra første mulige dato frem til 2017. De inkluderte 23 studier i en kvalitativ gjennomgang, og sammenstilte resultatene fra tre av de med metaanalyse [45]. Metaanalysen sammenstilte indeksmål på periodontal helse, men viste ingen statistisk forskjell fra personer uten Downs syndrom.

I en eldre oversikt av Anders og Davis (2010) ble sammenhengen mellom Downs syndrom, psykisk utviklingshemming, og autisme vurdert som eksponeringsfaktorer for nedsatt oral helsestatus, herunder periodontitt. Denne oversikten inkluderte 27 primærstudier og presenterte ingen risikoestimer, men trakk konklusjonen at personer med psykisk utviklingshemming har høyere prevalens og alvorligere grad av periodontitt enn den generelle befolkning [46]. Downs syndrom ble trukket frem som en gruppe som hadde særlig risiko for periodontitt.

I England har Royal College of Surgeons publisert at barn med Downs syndrom har dårligere periodontal helse, selv med god oral hygiene [49].

I Norge har Regionsenter for habiliteringstjenesten for barn og unge ved Oslo Universitetssykehus skrevet at både barn og voksne med Downs syndrom har

betydelig økt risiko for periodontal sykdom, som ofte kan føre til løsning av tenner for disse personene. Det forklares at endret bakterieflora i munnen, nedsatt immunforsvar og dårlig tannhygiene er trolig årsaker til dette [50].

Downs syndrom og karies

Til tross for at det i tilfeller kan synes å være en assosiasjon mellom Downs syndrom og periodontitt, fant vi få vitenskapelige studier som omtalte denne sammenhengen, herunder at personer med Downs syndrom var mer eksponert for karies enn den generelle befolkningen.

Moreira m.fl. (2016) undersøkte nullhypotesen om at personer med Downs syndrom har lik kariesforekomst som personer fra den generelle befolkning. De inkluderte 13 studier som inkluderte om lag 11 000 personer, men fant ikke noe vitenskapelig hold for å forkaste hypotesen om lik kariesforekomst hos personer med Downs syndrom og i generelle befolkningen [48].

Den ett år eldre metaanalysen til Detsis m.fl. (2015) fant derimot at personer med Downs syndrom hadde signifikant 64 prosent lavere forekomst av karies enn i de inkluderte kontrollgruppene. Forfatterne påpekte imidlertid at resultatene burde tolkes forsiktig, gitt mangel på kontroll av relevante konfunderende variabler [47].

3.2.5 Inflammatorisk tarmsykdom

Vi identifiserte fire oversikter på assosiasjonen mellom inflammatorisk tarmsykdom og orale utfall, men tre av disse hadde mangelfull vitenskapelig kvalitet.

Den eneste studien med høy kvalitet var gjennomført av Papageorgiou m.fl. (2017). De ønsket å finne ut hvorvidt personer med inflammatorisk tarmsykdom har lik eller ulik prevalens av periodontal sykdom sammenlignet med personer uten inflammatorisk tarmsykdom. Det ble foretatt litteratursøk i ti databaser, med ni primærstudier som resultat. Forekomsten av periodontitt ble sammenstilt som forskjell i gjennomsnitt per 1 000 personer mellom gruppene med og uten inflammatorisk tarmsykdom. Resultatet var en signifikant høyere forekomst, 330 flere per 1 000, hos personene med inflammatorisk tarmsykdom [51]. Også denne oppsummeringen påpekte at det manglet tilstrekkelige gode longitudinelle studier på sammenhengen til at kausaliteten kan sies å være kartlagt.

3.2.6 Cøliaki

Vi identifiserte to oppsummeringer av høy kvalitet som så på sammenhengen mellom cøliaki og mineraliseringsforstyrrelser i emaljen, og aftøs stomatitt [52, 53].

Mineraliseringsforstyrrelser er i hovedsak enten «molar incisor hypomineralisation» som først opptrer i jekslene, eller dental flurose som ofte skyldes fluorider i drikkevann [54].

Cøliaki har vært drøftet som mulig driver av mineraliseringsforstyrrelser, og Souto-Souza m.fl. (2018) hadde som målsetning å kartlegge samlet prevalens av mineraliseringsforstyrrelser blant personer med cøliaki og personer uten cøliaki. De inkluderte 45 primærstudier i en metaanalyse. Den sammenstilte evidensen indikerte at halvparten av personene med cøliaki hadde en form for mineraliseringsforstyrrelse i emaljen. Sammenlignet med kontrollpersonene i primærstudiene hadde personene med cøliaki over 130 prosent høyere sannsynlighet for mineraliseringsforstyrrelser i emaljen [52]. Forfatterne klargjorde at den biologiske mekanismen bak denne risikoøkningen til dels er ukjent, men at en mulig årsak er at personer med cøliaki kan ha begrenset mulighet til å ta opp kalsium fra kosten.

Nieri m.fl. (2017) har også evaluert prevalsen av mineralforstyrrelser for personer med cøliaki, men denne oppsummeringen vurderte barn og voksne separat, samt at risikoen for aftøs stomatitt også var et oralt utfallsmål. Prevalensestimater fra 34 primærstudier ble kombinert i en metaanalyse. For barn med cøliaki var risikoen for mineraliseringsforstyrrelser i overkant av 4,5 ganger høyere enn for barn uten cøliaki. Dette var en signifikant risikoøkning med konfidensspenn på mellom 3-8 ganger høyere risiko. For voksne personer med cøliaki ble det funnet en risikoøkning tilsvarende den estimert av Souto-Souza m.fl. (2018). Til forskjell fra den nyere metaanalysen, hadde ikke voksne en signifikant risikoøkning. For aftøs stomatitt ble det funnet en tre ganger høyere risiko hos barn med cøliaki sammenlignet med barn uten cøliaki. Det sammenstilte risikostimatet for aftøs stomatitt blant voksne med cøliaki var på hele 47 ganger høyere risiko. Det ble derimot understreket at det var høy mulighet for skjevheter i primærstudiene, og forfatterne advarte mot å feste for mye tillit til disse estimatene [53].

NICE i England har med bakgrunn i denne sammenhengen anbefalt at personer med munnblommer som aftøs stomatitt bør utredes for cøliaki [55].

3.2.7 Cystisk fibrose

I vårt litteratursøk identifiserte vi to oppsummeringer av moderat og høy kvalitet som studerte sammenhengen mellom cystisk fibrose og orale utfall [56]. Vi identifiserte ingen omtale av denne sammenhengen av nasjonale eller internasjonale helsemyndigheter.

Studien av Pawlaczyk-Kamieńska m.fl. (2019) var den ferskeste av studiene og hadde også høyest vitenskapelig kvalitet. Målet med oppsummeringen var å kartlegge orale manifestasjoner av cystisk fibrose basert på de siste 20 års vitenskapelige grunnlag. Det ble inkludert 13 studier som omfattet 730 personer med og uten cystisk fibrose. Av orale manifestasjoner ble emaljedefekter, karies og periodontitt undersøkt i primærstudiene. Oppsummeringen konkluderte med at det var tilnærmet lik prevalens av alvorlige emaljedefekter hos personer med cystisk fibrose sammenlignet med kontrollpersonene. Tilsvarende ble det funnet omtrent lik kariesforekomst som hos friske individer. Det var derimot ikke mulig å konkludere hvorvidt det er lik eller ulik forekomst av periodontitt hos personer med cystisk fibrose sammenlignet med friske personer [56].

Den andre oppsummeringen fokuserte spesifikt på forekomsten av karies hos barn og ungdommer under 18 år med cystisk fibrose relativt til friske. Oppsummeringen søkte i tre databaser, fra første mulige dato frem til 2013, og kunne inkludere 15 primærstudier. Det ble forklart at det lenge hadde vært en utbredt oppfatning i miljøet for pediatrisk tannhelse at barn med cystisk fibrose har lavere risiko for å utvikle karies da de bruker kronisk antibiotika som beskytter mot kariesgenererende bakterier. Denne systematiske gjennomgangen fant at dette trolig også var tilfellet for de yngste barna med cystisk fibrose. Studien fant imidlertid at ungdommer med cystisk fibrose ikke var mer beskyttet mot karies enn ungdommer uten sykdommen [57].

3.2.8 Cerebral parese

Vi identifiserte to oppsummeringer hvor fokuset var orale manifestasjoner for personer med cerebral parese. Etter vurdering av kvaliteten ble én vurdert mangelfull da det ikke var mulig å etterprøve hvordan litteratursøket var innrettet.

Den andre oppsummeringen holdt høy kvalitet og ble gjennomført i 2018 [58]. Målet med denne var å gjennomgå all publisert data på sikling, svelge- og spiseproblemer hos personer med cerebral parese gjennom livet, og sammenstille estimater på prevalensen av disse orale manifestasjonene ved metaanalyse. Det ble inkludert 42 primærstudier med observasjoner for over 23 000 personer med cerebral parese. Prevalensen ble ikke vurdert opp mot kontrollgrupper. Sialoré ble funnet å forekomme hos 44 prosent av de inkluderte, og svelgevansker hadde en samlet prevalens på 50 prosent. Problemer med å spise ble estimert til å forekomme hos over 53 prosent av personene med cerebral parese.

Sammenhengen mellom cerebral parese og sialoré ble funnet diskutert av både Helsedirektoratet og NICE i England. Utover det faktum at tilstandene er assosiert

anbefaler NICE at barn med denne utfordringen kan vurderes for legemiddelbehandling med preparater med antikolinerg effekt [59].

3.2.9 Hepatitt C

Vi identifiserte to oppsummeringer som tok for seg oral lichen planus-forekomst hos personer med hepatitt C-infeksjon [60, 61].

Den ferskeste av disse var Alaizari m.fl. (2016) som søkte etter litteratur publisert mellom 2005 og 2015 i tre databaser. Totalt 19 studier ble inkludert med over 1 800 personer. Det ble funnet at personer med oral lichen planus har seks ganger høyere sannsynligvis for å ha hepatitt C-infeksjon enn personer uten oral lichen planus.

Ti år tidligere ble sammenhengen også undersøkt av Lodi m.fl. (2004). De hadde som mål å oppsummere evidensen og teste nullhypotesen at det ikke er forskjell i prevalens av hepatitt C-virus infeksjoner mellom personer med lichen planus og friske kontrollpersoner. Publikasjonen rapporterer både en tverrsnittstudie foretatt på tre italienske klinikker som undersøkte prevalens av hepatitt C virus infeksjoner hos pasienter med lichen planus, og en systematisk gjennomgang og metaanalyse. Hovedresultatet fra metaanalysen var at personer med lichen planus hadde signifikant høyere sannsynlighet for å ha hepatitt C-infeksjon sammenlignet med kontrollpersonene. Det var derimot stor heterogenitet grunnet veldig ulik prevalens av hepatitt C generelt i ulike regioner. I subgruppeanalyser begrenset til samme geografiske områder ble denne heterogeniteten redusert. Av særlig relevans for Norge ble det funnet at personer med lichen planus i Nord-Europa ikke hadde signifikant høyere sannsynlighet for å være hepatitt C infisert sammenligner med kontrollpersonene [61].

3.2.10 Prematur fødsel

To oppsummeringer så på effekter av for tidlig fødsel på utvikling av emaljen [62, 63]. Utover oppsummeringene har vi ikke kartlagt relevant informasjon om orale manifestasjoner på prematur fødsel fra helseforvaltninger.

Bensi m.fl. (2020) undersøkte forekomsten av forstyrrelser i emaljeutvikling hos for tidlig fødte. Målsetningen var å vise en mulig assosiasjon ved sammenstilling av inkluderte observasjoner fra 13 000 barn. De fant at prematurt fødte barn hadde om lag tre ganger høyere sannsynlighet for å ha forstyrrelser i emaljeutviklingen enn barn fødte til termin. [62].

Jacobsen m.fl. (2014) undersøkte seks år tidligere hvorvidt å være født før den 37. uke er assosiert med emaljeopasitet eller emaljehypoplasi. De inkluderte 23 studier, med observasjoner for totalt 682 personer

født før den 37. uke (eksponert gruppe), og ved eller senere enn den 37. uke (kontrollgruppe). Oppsummeringens resultater indikerer at å være født før den 37. uke er assosiert med utviklingsforstyrrelser i emaljen. Det ser ut til å være en økt risiko for emaljehypoplasier i melketenner i denne gruppen og opasiteter i emalje på melketenner hos barn med veldig lav fødselsvekt. Forfatterne konkluderer at basert på deres gjennomgang er det for få høykvalitetsstudier til å fastslå sikkert hvilken assosiasjon prematur fødsel og emaljeforstyrrelser har. De pekte på at viktige konfunderende variabler som mors helse, medikamentbruk, alkohol- og koffeininntak, samt røyking ikke var kontrollert for i alle deres inkluderte studier.

3.2.11 Hjerneslag

Hjerneslag ble utredet som både eksponeringstilstand og utfallstilstand i vårt utvalg. Vi identifiserte to studier hvor hjerneslag var eksponeringstilstanden, mens i delavsnitt 3.3.1 presenterer vi oppsummeringer der hjerneslag er utfallstilstanden.

Pillai m.fl. (2018) gjennomførte en systematisk gjennomgang på litteraturen om forholdet mellom hjerneslag og orale utfall. De fant kun referanser til hjerneslag, og underkategorier av dette (hjerneblødning og hjerneinfarkt). Totalt 30 studier ble evaluert og sortert etter studienes hypotese om årsaksforholdet. Halvparten av studiene vurderte hjerneslaget som den trolige driveren bak forholdet til orale tilstander, og den andre halvparten hadde motsatt hypotese. Dokumentasjonsgrunnlaget i oppsummeringen tillot ikke å fastslå retningen på assosiasjonene. Den hyppigste assosiasjonen var mellom hjerneslag og periodontitt. Forfatterne fremhevet at de fleste studiene på denne assosiasjonen faktisk kontrollerte for viktige felles faktorer for utvikling av tilstandene. Konklusjonen ble at det var lite evidens for at hjerneslag er en risikofaktor for periodontitt, og at det er mer sannsynlig at periodontitt er en risikofaktor for hjerneslag [64].

Dai m.fl. (2015) gjennomgikk litteraturen på orale helseutfall hos personer som har hatt hjerneslag. De undersøkte hvorvidt forekomsten av karies, og periodontale utfall som gingivitt, periodontitt og tanntap er høyere enn hos personer som ikke hadde hatt hjerneslag og ellers var friske. De sammenstilte observasjonene fra 2 100 personer i 23 studier i en metaanalyse. De fant at personer som hadde hatt hjerneslag hadde gjennomgående dårligere oral helsestatus enn kontrollpersonene, herunder signifikant færre tenner, høyere karies skår, høyere gingivittindeksskår, og høyere klinisk festetap (periodontittindikator) [65].

Helsedirektoratet har skrevet om aspirasjonsproblemer for personer som har hatt hjerneslag. De viser til studier av varierende forekomst av svelgevansker hos slagrammede fra 19-81 prosent. Aspirasjonspneumoni er den alvorligste komplikasjonen med økt risiko for død og alvorlig funksjonshemming. Videre kan svelgevansker også bidra til underernæring, men for om lag 80 prosent bedrer svelgevanskene seg i løpet av 2-4 uker [66]. Puste- og svelgevansker drøftes også i veiledere for behandling av slagpasienter av NICE i England [67] og SIGN i Skottland [68].

3.2.12 Systematiske oppsummeringer på andre generelle tilstander med orale manifestasjoner

Vi identifiserte 16 systematiske oppsummeringer hvor vi ikke fant flere enn én publikasjon på samme sammenheng. Fire av disse hadde mangelfull kvalitet.

Alcali m.fl. (2019) undersøkte hvorvidt det er en sammenheng mellom talassemi, og gingivitt og orale blødninger. Talassemi er en relativt hyppig forekommende tilstand i middelhavslandene, India og Pakistan, og skyldes en arvelig genfeil.

Oppsummeringen undersøkte sammenhengen basert på et litteratursøk som resulterte i 16 inkluderte primærstudier med til sammen 3 300 personer. Det ble funnet signifikant forskjell i gjennomsnittlig forekomst mellom personer med talassemi og friske kontrollpersoner. Oppsummeringen konkluderte at pasienter med talassemi har signifikant høyere gjennomsnittlig forekomst av gingivalinfeksjon og orale blødninger sammenlignet med friske kontrollpersoner [69].

Kapferer-Seebacher m.fl. (2017) hadde som målsetning å vurdere orale manifestasjoner på den sjeldne sykdomsgruppen Ehlers-Danlos' syndrom. Litteratursøket inkluderte 43 studier på 130 personer totalt. Oppsummeringen fant at tidlig-stadium av alvorlig periodontitt er en veldig hyppig forekommende periodontal manifestasjon på Ehlers-Danlos' syndrom. Av individene undersøkt i studiene hadde 98 prosent denne manifestasjonen [70].

Norsk helseinformatikk og Socialstyrelsen i Sverige har beskrevet på sine oversiktssider for Ehlers-Danlos' syndrom at personer med syndromet kan utvikle både skjørhet av munnslimhinnen og stivhet av kjeveleddet etter gjentatte leddforskyvninger med blødning som kan vanskeliggjøre munnhygiene [71, 72].

Aminoshariae m.fl. (2017) ville undersøke hvorvidt personer med et utvalg systemiske sykdommer (hjerte- og karsykdommer, diabetes, kreft via bisfosfonatbehandling, og HIV) kan påvirke utfallet av rotfyllinger, som diskutert over i avsnittet for diabetes (3.2.2). Oppsummeringen holdt etter vår vurdering høy vitenskapelig kvalitet og inkluderte 16 studier på over 56 000 personer i sin kvalitative drøfting.

Forfatterne trakk en konservativ konklusjon om at all identifisert evidens var for svak for å kunne gi et godt svar på problemstillingen, og de etterlyste veldeignede longitudinelle studier på sammenhengene [73]. Relatert til HIV/AIDS forklarer Folkehelseinstituttet i sin rapport om tannhelsestatus i Norge fra 2009 at candidoseinfeksjon er relativt vanlig hos pasienter med immunsvikt, en gruppe som utgjør ca. 70 prosent av AIDS-pasientene [74].

Limeira m.fl. (2019) tok for seg en mulig sammenheng mellom kronisk nyresykdom og mineraliseringsforstyrrelser i emaljen. Et litteratursøk ble gjennomført i fire medisinske databaser med 16 inkluderte studier som resultat. Mye av oppsummeringen var en omfattende diskusjon av evidensgrunnet for sammenhengen mellom karies og forstyrrelser i emaljen hos personer med kronisk nyresykdom. Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell i prevalens for disse orale utfallene mellom personer med og uten kronisk nyresykdom. Det var videre stor heterogenitet mellom primærstudienes utfall, og det er derfor noe uklart om inklusjonsprosessen var vellykket eller om det ble inkludert for ulike studier [75].

Oppsummeringen til Kellesarian m.fl. (2017) fant et positivt forhold mellom polycystisk ovariesyndrom og periodontal sykdom, basert på ti studier vurdert å ha feilfri kvalitetsvurdering. Studiene kontrollerte for relevante konfunderende variabler som medikamentbruk, orale prevensjonsmidler, hormontilsetninger, blodtrykksenkende medisiner, antibiotikabruk og antiinflammatoriske medikamenter. Til tross for dette var forfatterne varsomme med å konstatere en sammenheng og etterlyste prospektive longitudinelle studier på sammenhengen [76].

Fuertes-González m.fl. (2011) hadde som målsetning å gjennomføre en litteraturgjennomgang av sammenhengen mellom Retts syndrom og orale manifestasjoner. De inkluderte syv studier av personer med tilstanden og beskrev de orale utfallene. Ifølge oppsummeringen kan Retts syndrom gi i hovedsak to typer orale manifestasjoner. Den ene som følge av medikamentell behandling, herunder munntørrehet, stomatitt, gingivitt og dysfagi. Den andre typen kommer som en følge av sykdommen. Disse manifestasjonene kan være bruksisme og gingivitt. Litteraturgjennomgangen klarte ikke å spesifikt slå fast hvilke orale manifestasjoner som kan tilskrives Retts syndrom, eller hvilke som oppstod tilfeldig basert på utvalget [77].

Molina-García m.fl. (2016) så også på sjeldne sykdommers orale manifestasjoner. Oppsummeringen hadde som fokus å se på funn fra litteraturen på orale tilstander hos personer med sjeldne sykdommer opp mot forekomsten av disse syndromene i Spania. De

fant at personer med agammaglobulinemi hadde signifikant høyere forekomst av mineraliseringsforstyrrelser i emaljen og munntørrehet sammenlignet med friske kontrollpersoner. Personer med Retts syndrom hadde signifikant høyere forekomst av åpent frambitt, "arched palate", bruksisme og munnpusting. Personer med Prader-Willis' syndrom hadde signifikant høyere forekomst av tannerosjon. Det ble ikke funnet noen signifikante orale forskjeller fra en normalpopulasjon for personer med cystisk fibrose. Resultatene må imidlertid tolkes som geografisk avgrensede, og det er uklart om oppsummeringen har ekstern validitet i en annen populasjon enn den spanske [78].

En annen nokså smalfokustert oppsummering av Travaglio m.fl. (2020) så på prevalensen av Sjögrens syndrom i pasienter med spyttkjertelkreft. Litteratursøket omfattet perioden 2000-2019, og søket i fem databaser resulterte i 16 studier med observasjoner på totalt 665 pasienter med spyttkjertelkreft. Prevalensen av Sjögrens syndrom ble sammenstilt som i en metaanalyse og ble beregnet til å forekomme hos 18 prosent av spyttkjertelkreftpasientene [79].

Orale manifestasjoner på Sjögrens syndrom og reumatiske lidelser generelt ble beskrevet av de svenske og skotske helseforvaltningene. I Sverige løftet SBU fram erfaringer beskrevet av den svenske reumatikerforeningen om at mange med Sjögrens syndrom opplever munntørrehet [80]. I Skottland har NHS antydnet at personer reumatoid artritt kan få utfordringer med å opprettholde oral hygiene, hvilket også kan eksponere de for risiko for periodontitt [81].

Oppsummeringen til Khalighinejad m.fl. (2016) tok for seg et bredt spekter av potensielle sammenhenger mellom systemiske sykdommer og apikal periodontitt. De identifiserte åtte studier på sammenhengen mellom hjerte- og karsykdom og periodontitt. Syv av disse rapporterte et signifikant forhold, mens én fant ingen slik assosiasjon. Forfatterne av oppsummeringen konkluderer med at det kan være en sammenheng, men at denne må tolkes forsiktig. Videre fant de tre studier som rapporterte om en sammenheng mellom periodontitt og diabetes. Artiklene ble imidlertid funnet å ha store skjevheter, det ble derfor konkludert med at evidensen ikke var tydelig. For sammenhengen med kronisk leversykdom ble det funnet én studie. Denne rapporterte høyere risiko for apikal periodontitt for pasientene med leversykdom enn for friske, men det ble ikke kontrollert for konfunderende variabler. Til slutt fant oppsummeringen én studie på sammenheng mellom apikal periodontitt og lav beintetthet. Det ble rapportert om en statistisk signifikant sammenheng, men ikke kontrollert for noen variabler som alder, røyking og alkohol, eller andre

medisinske tilstander som også er karakterisert ved lav beintetthet [82].

Den siste oppsummeringen på en sammenheng mellom somatisk sykdom og orale utfall med kun ett treff i vårt søk var Guo m.fl. (2017). De ønsket å fastsette hvilken søvnrelatert adferd som er risikofaktorer for bruksisme hos barn under 13 år. Litteratursøket gav 14 primærstudier med over 14 000 barn som enten snorket, var munnpuster, sov urolig, siklet, sov på magen eller som slet med søvnmangel, samt barn uten slik søvnadferd. Resultatene ble sammenstilt i en metaanalyse for å estimere risiko for bruksisme

relativt til barn uten søvnproblemer. Barn som snorket hadde omtrent 2,5 ganger høyere risiko for bruksisme enn kontrollpersonene. Barn som var munnpustere hadde 50 prosent høyere risiko, barn som siklet hadde omtrent 80 prosent høyere risiko, og for de som generelt sov urolig var det en 130 prosent høyere risiko for bruksisme. Samtlige av disse estimatene var statistisk signifikant høyere enn hos kontrollpersonene [83].

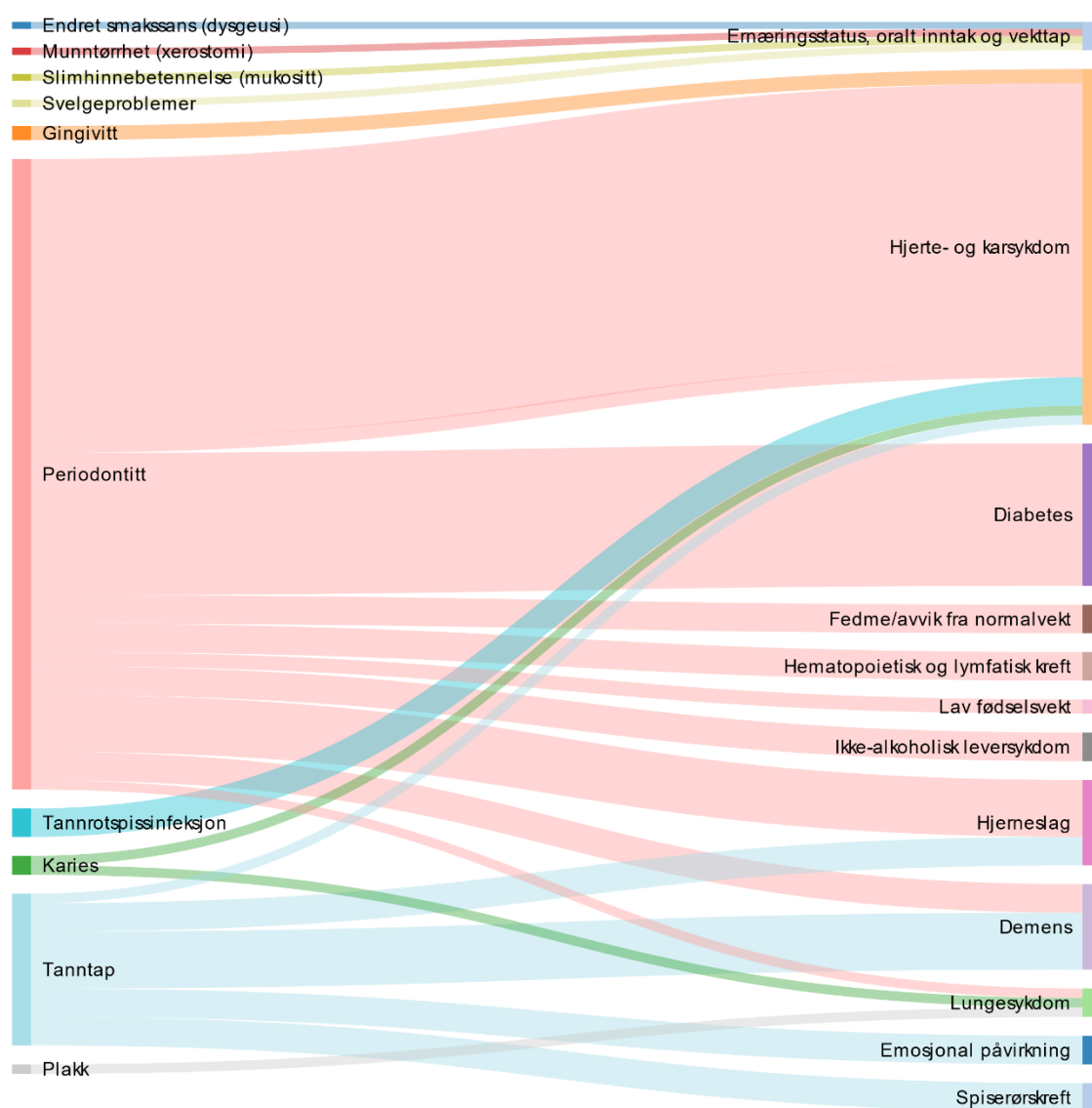
3.3 Orale tilstander med risiko for somatisk sykdom

Flere oppsummeringer i vårt utvalg har sett på sammenhengen mellom en oral tilstand og risiko for somatisk sykdom. I Figur 3-5 viser vi sammenhengene hvor den orale tilstanden vist til venstre i figuren er den antatte eksponeringsfaktoren mens den somatiske

tilstanden til høyre i figuren viser det assosierte utfallet.

Av Figur 3-5 fremgår det at periodontitt var den orale tilstanden som dukket opp i flest treff, etterfulgt av tanntap og tannrotspissinfeksjon.

Figur 3-5 Studerte sammenhenger i systematiske oversikter identifisert som beskrivende for orale tilstander assosiert med risiko for somatisk sykdom



Kilde: Oslo Economics

3.3.1 Periodontitt

I litteratursøket identifiserte vi flest oppsummeringer der periodontitt var den orale tilstanden som eksponerte populasjonene for risiko for generelle tilstander. Det var totalt 29 oppsummeringer som

hadde periodontitt som eksponeringsfaktor for somatiske sykdommer [7, 84-111]. Denne sammenhengen var også omtalt i nasjonale og internasjonale helseforvaltningskilder fra England og WHO.

Periodontitt og hjerte- og karsykdom

13 av de inkluderte studiene undersøkte sammenhengen mellom periodontitt og hjerte- og karsykdom, hvorav alle studiene studerte denne assosiasjonen hos voksne personer [7, 84-95]. Samtlige studier fant en assosiasjon mellom periodontitt og risiko for hjerte- og karsykdommer, og flere av studiene rapporterte om en signifikant eller sterk assosiasjon. Flere av oppsummeringene peker imidlertid på ulike metodiske utfordringer tilknyttet de inkluderte studiene. Resultatene bør derfor tolkes med noe varsomhet.

Wang m.fl. (2019) undersøkte assosiasjonen mellom periodontitt og perifer arteriesykdom¹, og hvordan periodontitt kan bidra til økt risiko og progresjon av perifer arteriesykdom. Studien inkluderte resultater fra 25 studier med totalt 22 090 inkluderte personer, og fant at insidensen av perifer arteriell sykdom var signifikant høyere blant voksne med periodontitt sammenlignet med voksne uten periodontal sykdom, både for perifer arteriell sykdom i underekstremiteter og carotid arteriell sykdom [84].

Yang m.fl. (2018) kartla graden av assosiasjon mellom perifer arteriell sykdom og periodontitt basert på syv studier med totalt 4 307 inkluderte pasienter. Forfatterne fant at personer med periodontitt hadde 1,7 ganger så høy risiko for perifer arteriell sykdom sammenlignet med personer uten denne sykdommen [85]. I tillegg fant de en signifikant forskjell i gjennomsnittlig antall tenner, der personene med perifer arteriesykdom manglet flere tenner enn personene i kontrollgruppen.

Kaschwich m.fl. (2019) fant også sterke indikasjoner på en assosiasjon mellom periodontitt og perifer arteriesykdom. Deres oppsummering, som inkluderte studier med ulikt studiedesign (tverrsnittstudier, kohortstudier, og kasus-kontrollstudier), fant at personer med periodontitt hadde mellom 30 og 720 prosent høyere risiko for perifer arteriesykdom, sammenlignet med personer uten periodontitt. Forfatterne drøftet tre mulige kanaler mellom periodontitt og perifer arteriell sykdom: 1) sykdomsgivende bakterier entrer blodløpet fra det betente tannkjøttet og invaderer skadede deler av arterieveggen, 2) periodontitt kan føre til at anti-inflammatoriske mediatorer frigjøres fra orale punkt til blodløpet og endrer den systemiske inflammatoriske respons, og derigjennom skader arterieveggen, og 3) periodontitt

kan gi autoimmunitet til proteinet HSP60 som også resulterer i skade på arterieveggen [86].

Abdominalt aortaaneurisme Svekkelse i åreveggen av bukdelen av hovedpulsåren som resulterer i en unormal utposing.

Apikal periodontitt Infeksjon i tannens rotkanalsystem med spredning til rotspissområdet.

Aterogenese Dannelse av plakk i den indre foringen av arteriene og er forbundet med koronar hjertesykdom.

Aterosklerose (åreforkalkning) Avleiringer av kolesterol på innsiden av arteriene.

Aterotrombotisk kardiovaskulær sykdom

Mulig effekt av åreforkalkning som f.eks. hjertekrampe, hjerteinfarkt, slag, eller leggkramper, som skyldes for liten blodtilførsel til muskulaturen.

Carotid arteriell sykdom Oppstår når carotis arteriene blir smalere eller sperret. Dette skyldes vanligvis aterosklerose, eller oppbygging av plakk i blodkar.

Dysgeusi Forvrengning eller unormal smak i munnen.

Familær hyperkolesterolemi Arvelig høyt kolesterol.

Hyperglykemi Høyt blodsukker.

Komorbiditet Defineres som samtidig tilstedeværelse av én eller flere psykiske lidelser eller somatiske tilstander utover hoveddiagnosen.

Mukositt En inflammasjonsliknende prosess i munnslimhinnen forårsaket av ioniserende stråling og en av de vanligste akutte bivirkningene ved strålebehandling mot hode- og hals.

Perifer arteriesykdom Delvis eller hel blokkering av én eller flere arterier som leverer blod til bena, armer, hode eller mage.

Preeklampsi Svangerskapsforgiftning.

En oppsummering av Salhi m.fl. (2019) undersøkte forholdet mellom periodontitt og abdominalt aorta aneurisme basert på fem studier, hvorav to var menneskestudier og tre var dyrestudier. Forfatterne konkluderte med at periodontale bakterier i

¹ Perifer arteriell sykdom i underekstremiteter og carotid arteriell sykdom.

blodstrømmen eller vaskulært vev var assosiert med utposning på hovedpulsåren [87].

Schmitt m.fl. (2015) undersøkte i en oppsummering, basert på syv studier og totalt 1 667 personer, assosiasjonen mellom periodontitt og arteriell stivhet. Til tross for heterogenitet på tvers av de inkluderte studiene fant forfatterne en signifikant assosiasjon mellom periodontitt og pulsølgehastighet, som indikerte arteriell stivhet. Mer spesifikt fant de at personer med alvorlig periodontitt har høyere pulsølgehastighet, sammenlignet med personer uten periodontitt eller mild periodontitt, både i populasjonsgrupper med og uten komorbiditet (som f.eks. hypertensjon, diabetes, aterosklerose, og familær hyperkolesterolemi). Forskjellene i pulsølgehastighet var likevel mindre i populasjonsgruppen med komorbiditet. Forfatterne forklarte denne ulikheten med at komorbiditetene ofte opptrer som konfunderende variabler som kan påvirke assosiasjonen mellom periodontitt og pulsølgehastighet [88].

Muñoz Aguilera m.fl. (2020) undersøkte i en nyere oppsummering hvorvidt personer med periodontitt har høyere sannsynlighet for å ha hypertensjon sammenlignet med personer uten periodontitt. Litteratursøket resulterte i 40 studier med nesten 1,7 millioner inkluderte personer. Forfatterne undersøkte også i hvilken grad assosiasjonen var lineær, herunder om graden av hypertensjon påvirket alvorlighetsgraden av periodontitt, samt hvorvidt gjennomsnittlig blodtrykk hos personer med periodontitt var høyere enn hos personer uten periodontitt. Oppsummeringen konkluderte at det var en positiv assosiasjon mellom periodontitt og hypertensjon, og at denne kan ansees som lineær (jo mer alvorlig periodontitt, jo mer alvorlig hypertensjon). De fant at personer med moderat til alvorlig periodontitt hadde 20 prosent høyere risiko for hypertensjon sammenlignet med personer uten periodontitt. Videre fant de at personer som var diagnostisert med en alvorlig form for periodontitt hadde nesten 50 prosent høyere sannsynlighet for hypertensjon. Resultatene viste også et høyere nivå på systolisk og diastolisk blodtrykk hos personer med periodontitt [89].

Assosiasjonen mellom periodontitt og arteriell hypertensjon blant voksne ble også studert av Martin-Cabezas m.fl. (2016). Dette var en oppsummering og metaanalyse av 16 studier med totalt 1,23 millioner inkluderte personer. Resultatene fra studien indikerte at personer med periodontitt har høyere risiko for hypertensjon enn personer uten sykdommen. Også disse forfatterne fant at assosiasjonen mellom hypertensjon og periodontitt var sterkest for personer med alvorlig grad av periodontitt [90].

Dietrich m.fl. (2017) så på koblinger mellom oral helse og aterosklerose, og bredt definert hjerte- og karsykdom. Studien antydte at insidensen av aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom var høyere for personer med periodontitt, samt at risikoen for hjerte- og karsykdom høyere for personer med tanntap. Forfatterne fant også indikasjoner på at karies, og særlig infeksjoner som oppstår på bakgrunn av karies, var assosiert med høyere insidens av hjerte- og karsykdom [7].

Humphrey m.fl. (2008) gikk igjennom litteraturen om sammenhengen mellom periodontal sykdom og assosierte orale helse mål og hjerte- og karsykdom. Metaanalysen antydte at personer med periodontitt hadde signifikant høyere (24 prosent) risiko for å få hjerte- og karsykdom enn kontrollpersoner, og at periodontal sykdom slik kunne tolkes som en risikofaktor for hjerte- og karsykdom. Studien fant også en sammenheng mellom periodontal sykdom og hjerte- og karsykdom, uavhengig av typiske risikofaktorer for hjerte- og karsykdom som alder, kjønn, røykestatus, og sosioøkonomisk status [91].

Bahekar m.fl. (2007) gjennomførte en metaanalyse av observasjoner i primærstudier med totalt 87 000 observasjoner. De fant, etter justering for alder, kjønn, diabetes og røyking, en positiv korrelasjon mellom periodontitt og koronar hjertesykdom. Selv om det ble kontrollert for trolig viktige konfunderende variabler, kan det alltid være andre viktige utelatte variabler. Det sagt, funnet her gir i alle fall en indikasjon om en sammenheng.

Mustapha m.fl. (2007) fant, i en studie av fem kohortstudier og tre tverrsnittstudier, en sterk assosiasjon mellom periodontal sykdom, med forhøyet bakteriell utsettelse, og hjerte- og karsykdom og tidlig aterosklerose. Analysen av studiene fant at personer med periodontal sykdom hadde 75 prosent høyere risiko for hjerte- og karsykdom og tidlig aterosklerose sammenlignet med personer uten noen form for periodontal sykdom. Forfatterne konkluderte med at resultatene antydte at nivået på systemisk bakterielt utfall fra periodontitt er et biologisk relevant utfall med hensyn på risiko for aterosklerose [93].

Scannapieco m.fl. (2003) fant i sin oppsummering indikasjoner på at periodontal sykdom er moderat assosiert med aterosklerose-indusert sykdom, som hjerte- og karsykdom, slag, og perifer vaskulær sykdom. Forfatterne studerte blant annet i hvilken grad periodontal sykdom førte til initiering eller progresjon av aterosklerose, men konkluderte med at det, basert på daværende litteratur, ikke var mulig å si noe om dette omfanget [94].

En av de eldste oppsummeringene i utvalget var publikasjonen av Madianos m.fl. (2002), som vurderte

evidensen som kobler periodontal sykdom til hjerte- og karsykdom og prematur fødsel eller lav fødselsvekt. Forfatterne evaluerte åtte kohortstudier, fire kaskontrollstudier, og fire tverrsnittstudier, hvorav halvparten av kohortstudiene og tverrsnittstudiene samt to tredeler av kaskontrollstudiene rapporterte om en signifikant assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdom. Halvparten av studiene som studerte assosiasjonen mellom periodontitt og prematur fødsel og/eller lav fødselsvekt rapporterte også om en signifikant assosiasjon. Forfatterne konkluderte med at evidensen som knyttet periodontitt med økt risiko for hjerte- og karsykdom og prematur fødsel og/eller lav fødselsvekt var begrenset [95].

Retningslinjer fra NICE har også kort beskrevet at orale sykdommer, herunder periodontitt er assosiert med koronar hjertesykdom [96].

Periodontitt og diabetes/diabeteskomplikasjoner

Fire av de inkluderte oppsummeringene så på hvilken påvirkning periodontitt hadde på personer med diabetes [97-100]. Studiene identifiserte en sammenheng mellom periodontitt og diabetes, og fant både høyere prevalens og risiko for diabetes, samt diabeteskomplikasjoner ved identifisert periodontitt.

Nguyen m.fl. (2020) inkluderte observasjoner fra om lag 9 000 voksne fra 14 studier, for å undersøke assosiasjonen mellom periodontitt og komplikasjoner av diabetes. Ni av de inkluderte studiene var vurdert til å ha en god kvalitet og lav risiko for skjevheter. Alle studiene rapporterte konsistent om en høyere risiko for diabeteskomplikasjoner blant personer med periodontitt sammenlignet med personer med diabetes uten periodontitt. Forfatterne påpeker at den observerte assosiasjonen mellom periodontitt og diabeteskomplikasjoner kan påvirkes av flere forhold, men trekker hyperglykemi frem som den mest sannsynlige mekanismen. Samtidig viste de også til store begrensninger i datagrunnlaget, samt stor heterogenitet mellom studiene, særlig når det gjaldt forskjeller i antall personer og variasjon i diagnostiske kriterier i klassifisering av periodontitt og diabetes [97].

Graziani m.fl. (2018) undersøkte hvorvidt periodontitt påvirker prevalens av diabetes, om personer med en kombinasjon av diabetes og periodontitt opprettholdt samme kontroll av diabetesen som personer uten periodontitt. Videre ville de finne ut om periodontitt var assosiert med en høyere forekomst av diabeteskomplikasjoner. 20 studier ble sammenstilt i en metaanalyse. Denne fant at personer med periodontitt hadde høyere risiko for å utvikle diabetes, samt svekket kontroll over glykeminivå. Videre fant de en signifikant assosiasjon mellom periodontitt og diabetes-relaterte komplikasjoner,

både for personer med diabetes type 2. Diabetes-relaterte komplikasjoner som følge av periodontitt ble også funnet hos personer med diabetes type 1. Forfatterne påpekte imidlertid at de signifikante resultatene bør tolkes med varsomhet grunnet stor heterogenitet og begrenset kvalitet på studiene [98].

Sammenhengen mellom periodontitt og diabetes har også blitt studert av Borgnakke m.fl. (2013). De fant at det var evidens for at periodontal sykdom hadde en negativ påvirkning på glykemisk kontroll og diabeteskomplikasjoner, og at periodontal sykdom kan bidra til utvikling av diabetes type 2. Forfatterne fant også at personer med diabetes (type 1 eller 2), i kombinasjon med periodontal sykdom, hadde høyere prevalens av diabeteskomplikasjoner enn tilsvarende personer uten periodontal sykdom. Forfatterne fant imidlertid ikke grunnlag for å si at det var en sammenheng mellom periodontitt og svangerskapsdiabetes [99].

Forholdet mellom periodontitt og diabetes er også undersøkt av Ziukaite m.fl. (2018), i en metaanalyse av 27 studier med 83 340 inkluderte personer. Forfatterne fant en høyere prevalens og risiko for diabetes blant personer med periodontitt enn for tilsvarende personer uten periodontitt. Videre fant de at prevalensen av diabetes blant personer med periodontitt var høyest i studier av asiatiske populasjoner og lavest i studier av europeiske populasjoner. Forfatterne fant også en relativ underrapportering av diabetes i selv-rapportert data sammenlignet med klinisk data, hvilket trekkes frem som en utfordring for estimatet av diabetes-prevalens [100].

Periodontal sykdom som den etablerte orale tilstanden har også blitt assosiert med diabeteskomplikasjoner i offisielle helseerettlinjer fra NICE i England [96].

Periodontitt og ereksjonssvikt

Vi identifiserte tre studier som undersøkte assosiasjonen mellom periodontitt og ereksjonssvikt [101-103]. Alle de tre oppsummeringene fant en positiv assosiasjon mellom kronisk periodontitt og ereksjonssvikt. Kun én av studiene som hadde derimot kontrollert for konfunderende variabler [103], og evidensgraden på de to andre studiene var begrenset [101, 102].

Liu m.fl. (2017) fant i sin metaanalyse en signifikant assosiasjon mellom kronisk periodontitt og ereksjonssvikt, herunder litt over to ganger høyere risiko for personer med periodontitt sammenlignet med personer uten. Forfatterne gjennomførte også en metaregresjonsanalyse for å fange opp effekten av andre variabler på sammenhengen. I analysen fant de at alder var en signifikant prediktor, med høyere risiko for ereksjonssvikt for yngre personer med

periodontitt [103]. En svakhet ved oppsummeringen var imidlertid at det ikke ble funnet studier som hadde kontrollert for kjente konfunderende variabler, som røyking og alkoholinntak.

Wang m.fl. (2016) fant også en positiv assosiasjon mellom erektil dysfunksjon og kronisk periodontitt. Mer konkret fant de at personer med periodontitt hadde litt over tre ganger så høy risiko for erektil dysfunksjon sammenlignet med personer uten periodontitt. Forfatterne pekte imidlertid på at statistisk heterogenitet begrenset konklusjonsgraden av funnene [101].

En oppsummering av Kellesarian m.fl. (2018) finner også et positivt forhold mellom kronisk periodontitt og ereksjonssvikt. Forfatterne påpeker imidlertid at resultatene må tolkes med varsomhet da det finnes konfunderende variabler som kan påvirke både utvikling av periodontitt og ereksjonssvikt, herunder røyking, alkoholinntak, dårlig kontrollert diabetes, samt hjerte- og karsykdom. De fleste av de inkluderte studiene hadde ikke kontrollert for én eller flere av disse variablene. Forfatterne konkluderte derfor med at det kan være et forhold mellom de to tilstandene, men at evidensgrunnet var mangelfullt. I påvente av longitudinelle studier om assosiasjonen var det derfor ikke mulig å si hvorvidt tilstandene er assosierte [102].

Periodontitt og hjerneslag

To av oppsummeringene vi fant studerte sammenhengen mellom periodontitt og hjerneslag [97-98]. Metaanalysene antydte en assosiasjon mellom periodontitt og hjerneslag, men forfatterne pekte også på vesentlige begrensninger ved evidensen.

Fagundes m.fl. (2019) hadde som målsetning å utforske en mulig assosiasjon mellom periodontitt og hjerneslag. Metaanalysen, bestående av 11 studier med observasjoner for om lag 30 000 personer, antydte at personer med periodontitt har høyere risiko for hjerneslag og hjerneinfarkt sammenlignet med personer uten periodontitt. Forfatterne fant også, både i kasekontroll- og kohortstudier, at personer med periodontitt hadde signifikant høyere sannsynlighet for både hjerneslag og hjerteinfarkt. Disse studiene justerte imidlertid ikke for alvorlighetsgrad av periodontitt [104].

Funnene til Fagundes m.fl. (2019) understøttes av Leira m.fl. (2017), som fant at personer med periodontitt hadde omtrent tre ganger høyere sannsynlighet for hjerneslag enn friske kontrollpersoner. Forfatterne advarte imidlertid mot for direkte tolkning av funnene, da både periodontitt og hjerneslag kan ha flere felles faktorer, som for eksempel alder, høyt blodtrykk og diabetes [105].

Periodontitt, demens og Alzheimers sykdom

Tre av oppsummeringene i vårt utvalg undersøkte sammenhengen mellom periodontitt, demens og Alzheimers sykdom [106].

Nadim m.fl. (2020) studerte nylig sammenhengen mellom periodontal sykdom og demens i en metaanalyse av syv studier. Studiene viste en positiv assosiasjon mellom periodontitt og risiko for demens, og forfatterne fant at personer med periodontitt hadde 38 prosent høyere risiko for demens sammenlignet med tilsvarende personer uten periodontitt [106].

Tonsekar m.fl. (2017) studerte også om risikoen for demens eller kognitiv svikt var assosiert med kronisk periodontitt eller tanntap. Forfatterne inkluderte 16 studier og 4 100 personer i gjennomgangen. Av de 16 studiene rapporterte fire studier om en assosiasjon mellom vedvarende demens og tap av flere tenner, mens én fant at kronisk periodontitt var assosiert med demens. Videre fant åtte eksperimentelle studier en assosiasjon mellom kognitiv nedsettelse og tanntap. Da primærstudiene spriket metodisk og siden det ble brukt ulike definisjoner for periodontitt konkluderte forfatterne med at resultatene burde tolkes med varsomhet. Det var således ikke grunnlag for å konkludere med at det var en assosiasjon mellom risiko for demens eller nedsatt kognitiv funksjon og kronisk periodontitt eller tanntap [107].

Leira m.fl. (2017) har også studert en mulig assosiasjon mellom periodontal sykdom og Alzheimers sykdom. De fant en signifikant assosiasjon mellom periodontitt og Alzheimers sykdom, samt at risikoen for Alzheimers økte med alvorlighetsgraden av periodontitt. Det ble understreket at det ikke kan utelukkes at personer med Alzheimers sykdom trolig har dårligere tannhygiene enn tilsvarende friske personer, og at de derfor er mer utsatt for periodontal sykdom. Det kan derfor også være at påvirkningen går fra Alzheimers sykdom til periodontitt, eller at det er et bidireksjonalt forhold. Nok en gang ble det konkludert med at de inkluderte studiene (kasekontroll studier og tverrsnittstudier) var uegnet til å avgjøre eventuell kausal retning [108].

Periodontitt og kreft

To oppsummeringer vurderte sammenhengen mellom risikofaktorer for hematopoietisk og lymfatisk kreft, og bukspyttkjertelkreft [109, 110]. Begge oppsummeringene fant en høyere risiko for å utvikle kreft ved periodontal sykdom.

Wu m.fl. (2020) undersøkte forholdet mellom periodontitt og risiko for hematopoietisk og lymfatisk kreft, basert på seks studier som inkluderte totalt 579 358 personer. Forfatterne fant at periodontitt var

signifikant assosiert med en økt risiko for hematopoietisk og lymfatisk kreft, herunder at personer med periodontitt hadde 17 prosent høyere risiko for hematopoietisk og lymfatisk kreft enn tilsvarende friske kontrollpersoner [109].

Den andre oppsummeringen, Maisonneuve m.fl. (2017), fant at personer med periodontal sykdom hadde 74 prosent høyere risiko for å utvikle bukspyttkjertelkreft relativt til personer uten periodontal sykdom. Oppsummeringen inkluderte studier som kontrollerte for kjente felles risikofaktorer både for periodontitt og bukspyttkjertelkreft. Forfatterne fant videre at personer som manglet tenner hadde 54 prosent høyere risiko for bukspyttkjertelkreft enn friske kontrollpersoner. Forfatterne påpekte at selve koblingen mellom tilstandene var ukjent, men at dette blant annet kunne skyldes endringer i oralt mikrobiom [110].

Periodontitt og ikke-alkoholisk fettleversykdom, overvekt/fedme, reumatoid artritt, uheldig/utilsiktet graviditetsutfall

Alakhali m.fl. (2018) undersøkte om periodontal sykdom var en risikofaktor for ikke-alkoholisk fettlever. Oversikten inkluderte 12 studier og totalt 53 384 personer. Alle studiene bortsett fra én, fant at periodontale sykdommer kunne være assosiert med ikke-alkoholisk fettleversykdom [111].

WHO har beskrevet at orale sykdommer kan føre til smerte og ubehag som reduserer livskvaliteten. I tillegg har det blitt identifisert en link mellom kroniske sykdommer og orale sykdommer som periodontitt og karies [112]. Fra England er det i offisielle helsefaglige linjer beskrevet at periodontal sykdom er assosiert med både reumatoid artritt og utilsiktet utfall av graviditet, som prematur fødsel, lav fødselsvekt ved prematur fødsel, lav fødselsvekt ved gestasjonsalder, spontanabort og preeklampsi [96].

3.3.2 Tanntap

Åtte studier fra litteratursøket undersøkte hvordan tanntap påvirket risiko for ulike somatiske tilstander [14, 110, 113-118].

Tanntap og demens

Av de åtte identifiserte studiene fra litteratursøket fokuserte to studier på sammenhengen mellom tanntap og demens [113-114]. Disse metaanalysene fant at tanntap var en risikofaktor for demensutvikling, men kvaliteten på funnene lave, særlig i den ene studien [113].

Fang m.fl. (2018) undersøkte forholdet mellom tanntap og risiko for demens i en metaanalyse av 21 studier med observasjoner for om lag 45 000 eldre. Studien fant at personer som manglet tenner hadde litt

over dobbelt så høy risiko for å utvikle demens. Assosiasjonen ble diskutert i lys av at tanntap kunne påvirke inflammatoriske prosesser i hjernen som til slutt kunne gi kognitiv svikt, men studiens funn kunne ikke si noe om en slik kausativ retning [114].

Oh m.fl. (2018) undersøkte sammenhengen mellom antall gjenværende tenner og demens. Fra en oppsummering av 11 studier med omtrent 30 000 middelaldrende eller eldre fant forfatterne at personer med et høyt antall gjenværende tenner hadde 50 prosent lavere risiko for demens senere i livet, sammenlignet med personer med et lavt antall gjenværende tenner. Forfatterne påpeker imidlertid at kvaliteten på funnene var lav [113].

Det framstår i det hele tatt som usannsynlig at tanntap skal kunne føre til demens. Dette ville vært et relativt spektakulært funn, men på bakgrunn av evidensen som presentert over finner vi ikke dette.

Tanntap og kreft

To av metaanalysene i vårt utvalg som studerte risiko for utvikling av bukspyttkjertelkreft og spiserørskreft ved etablert periodontal tilstand [109, 114]. Begge studiene fant en etablert assosiasjon mellom tanntap og risiko for utvikling av kreft.

Som tidligere beskrevet under avsnitt 3.3.1, fant kollegaene Maisonneuve m.fl. (2017) at personer med tanntap hadde over dobbelt så høy risiko for å utvikle bukspyttkjertelkreft sammenlignet med friske kontrollpersoner, også etter justering for vanlige risikofaktorer ved assosiert med bukspyttkjertelkreft som kjønn, røyking, BMI, diabetes og alkohol [110].

Chen m.fl. (2015) studerte sammenhengen mellom tanntap og utvikling av spiserørskreft i en metaanalyse av åtte studier fra Asia, Amerika og Europa. Resultatene viste at personer med større tanntap hadde en høyere forekomst av spiserørskreft i Asia, men studien fant ikke tilsvarende resultater for Amerika og Europa. Forfatterne fant også at personer med hyppig tannbørsting hadde lavere risiko for å utvikle spiserørskreft [115]. Resultatene var delvis konsistent med annen evidens om økt risiko for blant annet magekreft, hode- og nakkekreft, og spiserørskreft.

Systematiske oppsummeringer om tanntap og andre somatiske tilstander

Fire av de inkluderte studiene studerte tanntap, som oral eksponeringstilstand, kunne rapportere om en sammenheng med den somatiske helsetilstanden, herunder slag, dødelighet (fra alle typer årsaker), emosjonell påvirkning, og fedme/overvekt [14, 116-118].

I en oppsummering av Fagundes m.fl. (2020) ble de indentifisert flere studier som fant en assosiasjon mellom tanntap og hjerneslag, herunder at personer med tanntap hadde høyere risiko for hjerneslag sammenlignet med friske kontrollpersoner. Det var imidlertid stor variasjon i utfallsmål som insidens, relativ risiko og hazardrate, noe vanskeliggjorde sammenstilling, slik at det ikke ble mulig å gjennomføre en metaanalyse [116].

Peng m.fl. (2019) fant i en metaanalyse et mulig forhold mellom tanntap og risiko for dødelighet fra alle typer årsaker. Forfatterne konkluderte med at tanntap (og særlig tannløshet) kan bidra til økt risiko for generell dødelighet. Mer konkret fant de at tap av ti tenner øker risikoen for generell dødelighet med om lag 15 prosent. Risikoen økte jo større tanntapet var, og var særlig høy ved tannløshet. Resultatene var konsistente med resultater fra subgruppeanalyser og sensitivitetsanalyser. For kardiovaskulær sykdom og hjerte- og karsykdom kunne ikke tanntap tilskrives som en potensiell markør. Forfatterne påpekte at resultatene burde tolkes med varsomhet, ettersom det er flere felles risikofaktorer for oral sykdom og systemiske sykdommer [117].

Kudsi m.fl. (2020) fant at tanntap kunne forårsake psykologiske forstyrrelser hos noen pasienter. Forfatterne vurderte evidens for validerte screening-verktøy som benyttes for å måle psykiske forstyrrelser blant pasienter med tanntap, og fant at mange pasienter hadde problemer med å akseptere tap av tenner, og opplevde emosjonelle plager relatert til det å miste tennene som påvirket selvtiliten. Dette reduserte også deltakelse i aktiviteter og sosial interaksjon. Forfatterne konkluderte samtidig med at de tilgjengelige verktøyene og instrumentene for å måle den emosjonelle påvirkningen av tanntap var uegnede [118].

Nascimento m.fl. (2016) undersøkte hvorvidt det finnes et mulig (bidireksjonalt) forhold mellom tanntap, tannløshet og fedme/overvekt blant voksne. De inkluderte 16 studier der tanntap og tannløshet var eksponeringsfaktoren i 12 av studiene, mens fedme/overvekt var den eksponerende faktoren i fire av studiene. Resultatene viste at overvektige voksne hadde nesten dobbelt så høy risiko for tanntap og 25 prosent høyere risiko for tannløshet. I tilfellene der tanntap eller tannløshet var den eksponerende faktoren, fant forfatterne at personer med tanntap hadde 41 prosent høyere risiko for å bli overvektige, og denne risikoen økte til 60 prosent i tilfeller der personer hadde mistet alle tennene. Ettersom alle studiene var tverrsnittstudier, kunne ikke resultatene fra denne metaanalysen si noe om det kausale forholdet mellom tanntap, tannløshet og fedme/overvekt, og omvendt [14].

3.3.3 Karies, ateriøslerotisk kardiovaskulær sykdom og overvekt/fedme

Én studie fra litteratursøket [7] og én helseforvaltningskilde har beskrevet sammenhengen mellom karies som den orale helsetilstanden og ateriøslerotisk kardiovaskulær sykdom og overvekt/fedme som den somatiske tilstanden.

Kollegaene Dietrich m.fl. (2017), fant som tidligere beskrevet i avsnitt 3.3.1, bevis på at karies og sykdom med infeksjon fra karies eller periodontale vev var assosiert med insidens av kardiovaskulær sykdom [7].

Videre har WHO, som beskrevet tidligere i avsnitt 3.3.1, beskrevet en sammenheng mellom kroniske sykdommer som overvekt og fedme og alvorlige orale sykdommer som periodontitt og karies [119].

3.3.4 Andre orale tilstander som kan øke risiko for somatiske tilstander

Tre av de inkluderte oppsummeringene i vårt utvalg studerte risiko for aterosklerose og hjerte- og karsykdom ved dentale tilstander, samt sammenhengen mellom ernæringsstatus/oralt inntak og lungesykdom ved orale tilstander [8, 120-121].

Tannrotspissinfeksjon og hjerte- og karsykdom

Berlin-Broner m.fl. (2017) undersøkte en potensiell assosiasjon mellom tannrotspissinfeksjon og hjerte- og karsykdom i sin oppsummering av 19 studier. Forfatterne fant at en rekke av de inkluderte studiene viste en assosiasjon mellom tannrotspissinfeksjon og hjerte- og karsykdom, men at disse assosiasjonene sannsynligvis var forbundet med visse skjevheter. Oppsummeringen kunne derfor ikke konkludere med at tannrotspissinfeksjoner kan øke risikoen for hjerte- og karsykdom [120].

Svelgeproblemer, dysgeusi, mukositt, xerostomi, og ernæringsstatus

Hva angår orale utfall hos hode- og halskreftpasienter har Bressan m.fl. (2016) analysert kvaliteten på evidensen fra studier som så på hvordan svelgeproblemer, dysgeusi, mukositt og xerostomi påvirket ernæringsstatus, herunder oralt inntak. De fant begrenset med data relatert til problemstillingen, og konkluderte med at evidensen om sammenhengen mellom orale utfall, inntak og vekttap i hovedsak var av lav eller moderat kvalitet. Det ble beskrevet at det mangler høykvalitetsevidens for å fastslå graden av disse assosiasjonene hos hode- og halskreftpasienter [121].

Periodontitt, karies, plakk og lungesykdom

Manger m.fl. (2017) undersøkte hvorvidt dårlig oral helse og lungesykdom opptrer hos de samme personene eller populasjonene, med formålet å gi et omriss av forholdet mellom tilstandene. Oppsummering

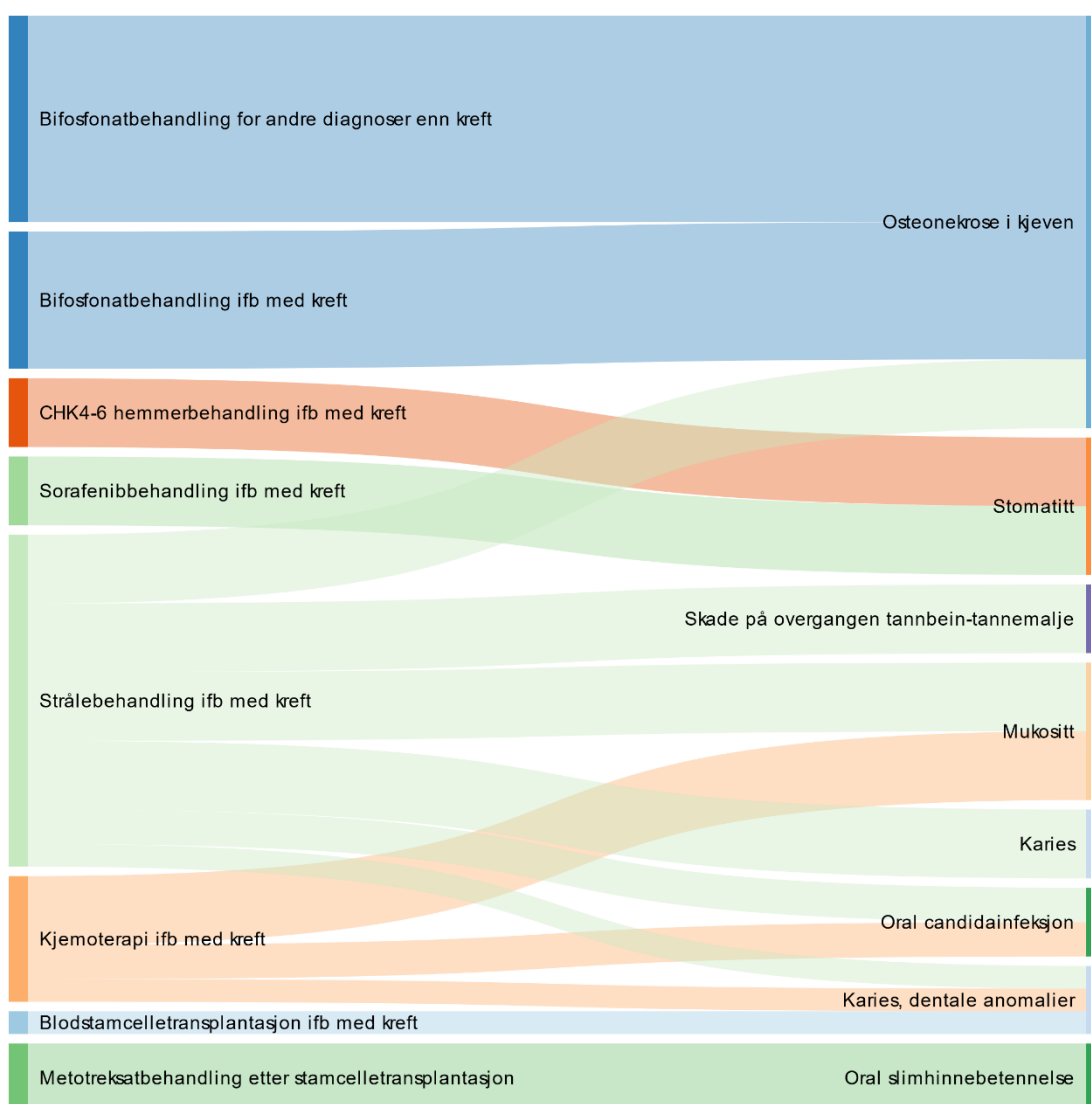
antydning at orale sykdommer er assosiert med lungesykdom, og at KOLS og lungebetennelse kan påvirkes av periodontitt, karies og plakk. Forfatterne undersøkte også hvilke tiltak rettet mot de orale tilstandene som kunne redusere insidensen av KOLS og lungebetennelse. De fant at klorheksidin kunne redusere forekomsten av KOLS. Videre fant de at vanlig tannbørsting kan redusere insidensen, varigheten, og dødeligheten av lungebetennelse blant pasienter på sykehus [8].

3.4 Behandling for somatisk sykdom og orale bivirkninger

Fra litteratursøket fant vi flest treff på sammenhengen mellom behandling for kreft og orale bivirkninger som påvirket den orale helse. Fra søkene i forvaltningskildene fant vi også omtale av hvordan behandling for andre somatiske tilstander var assosiert med orale tilstander. I Figur 3-6 viser vi en grafisk fremstilling av funn fra litteratursøket, der behandling for somatisk sykdom (eksponeringsfaktor)

er gjengitt til venstre i figuren og orale tilstander assosiert med behandlingen (utfallet) er vist til høyre i figuren. Av Figur 3-6 fremgår det at strålebehandling i forbindelse med kreft var den behandlingen for somatisk sykdom som var tema i flest oppsummeringer, etterfulgt av bisfosfonatbehandling (i forbindelse med kreft og for andre diagnoser enn kreft) og kjemoterapi i forbindelse med kreft.

Figur 3-6 Studerte sammenhenger i systematiske oversikter identifisert som beskrivende for behandling for somatisk sykdom som kan påvirke den orale helse



Kilde: Oslo Economics

3.4.1 Strålebehandling i forbindelse med kreftdiagnose

Vi identifiserte seks studier på orale utfall etter strålebehandling for kreft [121-126]. Orale tilstander som kan følge av strålebehandling for kreftpasienter har også blitt beskrevet av helseforvaltningene i Norge, Sverige, Danmark og Skottland. I Danmark har Sundhedsstyrelsen utarbeidet nasjonale kliniske retningslinjer, pakkeforløp for hode- og halskreft, og et oppfølgingsprogram etter hode- og halskreftbehandling, samt en rapport som har samlet vitenskapelig litteratur om senfølger etter stråleterapi mot kreft hos voksne.

Stråling mot hoderegionen og karies ved kreftbehandling

Vi identifiserte to oppsummeringer som beskrev sammenhengen mellom strålebehandling for hode-, nakke-, og halskreft og karies [122-123]. Begge fant en høyere risiko for å utvikle karies blant pasienter som behandlet med stråling.

Den nyeste oppsummeringen, Moore m.fl. (2020), undersøkte forekomsten av nye kariestilfeller etter strålebehandling for hode- og nakkekreftpasienter. Kariesforekomsten ble funnet å øke over tid. Ved sammenstilling av dataene fra to-års oppfølging etter strålingen ble det fastsatt omtrent 40 prosent hadde karies. Sammenstillingen var derimot understøttet av studier med betydelige forskjeller. Forfatterne advarte derfor mot at resultatene kunne være påvirket av disse forskjellene [122].

Hong m.fl. (2010) fant i tillegg at karies var mer hyppig blant pasienter som kun hadde gjennomgått kjemoterapi enn pasienter som hadde gjennomgått både kjemoterapi og strålebehandling, eller bare strålebehandling. Dette ble beskrevet som et overraskende funn. Forfatterne framsatte en hypotese om at det kan være større bevissthet rundt orale bivirkninger av strålebehandling hos behandlerne, slik at pasientene kan ha fått bedre tannlegeoppfølging. En alternativ forklaring er at de fleste primærstudiene så på utfall hos barn (12/19 studier). Barn kan ha høyere risiko for karies ved kreftbehandling fordi de ofte er syke lenge og krever høykalorikost for å holde vekten, eller fordi de ordineres sukroserike legemidler [123].

Stråling mot hoderegionen og andre orale utfall ved kreftbehandling

Vi identifiserte fire oppsummeringer som så på hvordan strålebehandling for pasienter med hode- og halskreft påvirket forekomst og risiko for dentale sykdommer [124-127]. Samtlige kom frem til at strålebehandling mot hoderegionen bidrar til økt risiko for dentale sykdommer. Det ble også funnet omtalte

Boks 3 Fagbegrep i delkapitlet

Dental agenesi Fravær av én eller flere tenner.

Dental- og emaljehypoplasi Utviklingsforstyrrelser av emaljen.

Osteoradioneekrose Nedbrytning av bensubstans som følge av radiologisk behandling (strålebehandling).

Trismus Gapebesvær, eller kjevesperre.

sammenhenger i forvaltningskilder fra både Danmark, Norge og Sverige.

Den nyeste oppsummeringen, Fonseca m.fl. (2020), studerte seneffekter av stråling, herunder karies og dentale utviklingsanomalier. De undersøkte hvorvidt ioniserende stråling skader mikromorfologiske egenskaper i overgangen mellom tannbein og emalje, og om dette bidrar til å progrediere allerede manifestert karies. Det ble konkludert at strålebehandling ved hode- og halskreft kan være en uavhengig risikofaktor for karies og dentale utviklingsanomalier. Konklusjonen var derimot understøttet av studier med små utvalg og sprikende metodologisk tilnærming. Det er derfor noe usikkerhet i hvor stor grad stråling mot hoderegionen gir dentale seneffekter [124].

Gawade m.fl. (2014) inkluderte også studier som så på dentale seneffekter av strålebehandling, i tillegg til kjemoterapi. De rettet fokus på personer som hadde blitt behandlet for kreft som barn. Basert på 47 studier fant de at personer som i barneårene hadde gjennomgått stråle- og kjemoterapibehandling, alene eller i kombinasjon, hadde høyere risiko for dental agenesi, dental- og emaljehypoplasi, samt underutviklede tannrøtter. Risikoen var høyere for personer med yngre alder på behandlingstidspunktet, sterkere strålingsintensitet, og ved kombinasjon av flere typer kreftbehandling [125].

I oppsummeringen til Lalla m.fl. (2010) var fokuset på forekomsten av orale soppinfeksjoner (candidoseinfeksjon) som bivirkning av kreftbehandling. Målinger fra 160 pasienter i fire studier ble presentert i oppsummeringer. Før kjemoterapi hadde hele 47 prosent av pasientene en slik soppinfeksjon. Dette økte til 73 prosent mens pasientene var under aktiv behandling. Etter avsluttet kjemoterapikur hadde fortsatt 69 prosent en oral soppinfeksjon. Tilsvarende fant de at 50 prosent av i alt 110 kreftpasienter hadde candidoseinfeksjon før strålebehandling, 74 prosent under behandling, og 71 prosent etter behandling. Selv om det var økt forekomst av candidoseinfeksjon ved begge

behandlingen var det ikke mulig å utelukke tilfeldigheter da konfidensintervallene overlappet [126]. Økningen av soppinfeksjon blant pasientene under behandling ble forklart å trolig kunne tilskrives at behandlingen er assosiert med nedsatt spyttproduksjon. Dette gir munntørrhet og eksponerer derfor lettere for infeksjoner.

Trotti m.fl. (2003) fant i sin gjennomgang av litteraturen at insidensen av oral mukositt blant pasienter som mottok stråleterapi for hode- og nakkekraft var hele 80 prosent. Mukositt er derfor en av de vanligste bivirkningene ved strålebehandling mot hoderegionen. Målet med oppsummeringen var å etablere hvorvidt mukositt kunne forklare sykehussinnleggelser og ulike kliniske utfall. Basert på erfaringene fra 700 pasienter behandlet med og uten stråling, ble det funnet en betydelig høyere andel (32 prosent) innleggelser for mukositt blant de strålebehandlede, enn de som ikke mottok stråling (5 prosent). Oppsummeringen gjennomførte også parvis korrelasjonsberegning mellom mukositt og kliniske utfall, herunder vekttap og innsetting av magesonde. Alvorlig mukositt hadde 88 prosent korrelasjon til vekttap, og 83 prosent korrelasjon til behov for magesonde [127]. Selv om begge korrelasjonene var signifikante gir enkle korrelasjoner et unyansert bilde, og det er alltid en risiko for at korrelasjonene kun samvarierer tilfeldig.

Sundhedsstyrelsen i Danmark har utviklet et pakkeforløp for hode- og halskreft som omhandler oppfølging etter strålebehandling. Pakkeforløpet beskrev orale tilstander som protesetilpasning, karies og osteoradionekrose og andre tann-/kjeve relaterte problemer som følger av kirurgisk og onkologisk behandling. Insidensen av osteoradionekrose etter strålebehandling varierende etter hvordan kontrollgruppene var definert i de inkluderte studiene. En inkludert oppsummering fant at opptil åtte prosent av strålebehandlede pasienter utviklet osteoradionekrose i ettertiden [128]. I pakkeforløpet understrekes det at pasienter som har blitt strålebehandlet etter denne behandlingen avsluttes anbefales livslang forebyggingsinnsats for å unngå orale seneffekter. I henhold til rapporten gjennomføres dette av pasientens tannlege. Pasienter som ikke gjennomgår stråling anbefales allikevel kontroll og forebygging hos sin tannlege tidlig etter kreftbehandlingen.

I en annen rapport beskrev Sundhedsstyrelsen at strålebehandling mot hode også kan gi en rekke andre senfølger. Disse inkluderte xerostomi, svelgeproblemer, talevansker, smaksforstyrrelser, trismus og karies [129].

I Norge har FHI beskrevet at stråling kan gi symptomer i munnen gjennom xerostomi, økt

spyttmengde, smaksforstyrrelser, stomatitt, opportunistiske infeksjoner, pigmentering av munnslimhinne og tenner, hevelser, økt kariesforekomst, gingival hyperplasi og osteonekrose i kjeven [74].

I Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lymfomer, utarbeidet av Helse direktoratet, var det beskrevet ulike orale tilstander som kan oppstå etter stråleterapi. Det var presisert at stråleterapi mot munnhule kan gi xerostomi og økt hyppighet av karies og tannkjøtt sykdommer [66].

Strålebehandling for kreft og andre dentale sykdommer

Vårt litteratursøk kunne ikke identifisere noen oversikter som så på andre orale utfall av strålebehandling enn de som er allerede nevnt. Vi fant derimot flere omtaler av dentale utfall av stråling i forvaltningskildene.

I Helse direktoratets retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, ble dentale sykdommer som er forbundet med stråling og kjemoterapi beskrevet. Disse inkluderte skade på tenner under utvikling på behandlingstidspunktet, emaljedefekter, rotforkortelser, skjev tannstilling, forstyrret tann- utvikling, hull i tennene, og redusert spyttproduksjon [130].

I NHS Scotland har egne retningslinjer for diagnostikk og behandling av mukositt som har oppstått hos barn og unge personer som mottar kreftbehandling, men også ved blodstamcelletransplantasjon [131].

3.4.2 Bisfosfonatbehandling og osteonekrose i kjeven

Vi identifiserte fire oversikter som undersøkte hvorvidt pasienter behandlet med bisfosfonat hadde økt risiko for utvikling av osteonekrose i kjeven [138-141].

Lee m.fl. (2014) hadde som mål å etablere hvorvidt pasienter som ble behandlet med bisfosfonat for forebygging av osteoporose grunnet andre diagnoser enn kreft, også hadde forhøyd risiko for osteonekrose i kjeven. Hos kreftpasienter behandlet med bisfosfonat har man kjent til koblingen til osteonekrose i kjeven siden 2003. Fram til denne oppsummeringen hadde det ikke vært påvist det samme for andre diagnoser enn kreft. Metaanalysen fant at i ni studier av pasienter behandlet med bisfosfonat for andre diagnoser enn kreft var det 2-3 ganger økning i risiko for osteonekrose i kjeven sammenlignet med pasienter som ikke mottok bisfosfonatbehandling [132].

Chamizo Carmona m.fl. (2013) fant ikke at bisfosfonatbehandling økte risikoen for osteonekrose i kjeven når behandlingen var gitt alene for å forebygge osteoporose. Forfatterne pekte på at det

trolig var flere faktorer som bidro til osteonekrose i kjeven. De hypotiserer at det sannsynligvis var vanlig å behandle disse pasientene med flere legemidler samtidig med bisfosfonat, slik at bisfosfonat sammen med multifarmasi kunne forklare noe av forekomsten av osteonekrose i kjeven [138].

Mauri m.fl. (2009) undersøkte den samme sammenhengen hos brystkreftpasienter. Fra metaanalysen av randomiserte forsøk fant de at osteonekrose i kjeven, som følge av bisfosfonatbehandling, var en sjelden bivirkning. Kun 13 av 5 312 pasienter utviklet tilstanden, og samtlige ble behandlet med zoledronsyre (én av fem godkjente bisfosfonatpreparater i Norge). Forfatterne konkluderte at osteonekrose kan oppstå som følge av denne behandlingen for brystkreft. Derimot er osteonekrose i kjeven nokså sjelden hos de behandlet med zoledronsyre slik at denne er å regne som trygg [134].

En eldre studie av Hess m.fl. (2008) undersøkte hvilke øvrige faktorer som var assosiert med osteonekrose i kjeven blant personer behandlet med bisfosfonat. I tillegg til at osteonekrose i kjeven kan oppstå som følge av bisfosfonatbehandling hos kreftpasienter, fant forfatterne at dette også var tilfellet for pasienter med Paget's sykdom og reumatoid artritt. Oppsummeringen fant også at det var vanlig at disse pasientene hadde blitt behandlet med flere legemidler samtidig som bisfosfonat. Det ble understreket at osteonekrose i kjeven ikke opptrådte hos pasienter som ellers var ved god helse og ble behandlet med bisfosfonat, og at det trolig er flere faktorer som bidrar til tilstanden [135].

Bisfosfonatbehandling og dentale tilstander

Andre dentale tilstander som kunne følge av behandling med bisfosfonat mot osteoporose ble omtalt i et informasjonsskriv rettet mot pasienter utarbeidet av NICE i England. I informasjonsskrivet ble blemmer på spiserøret nevnt som en mindre vanlig, men alvorlig sideeffekt av injeksjon med bisfosfonat [136].

Kjemoterapi i forbindelse med kreft og stomatitt

Lasheen m.fl. (2017) undersøkte i sin metaanalyse hvorvidt brystkreftpasienter behandlet med CDK4-6 hemmere hadde økt risiko for forekomst av stomatitt. De fant at behandling med CDK4-6 hemmere økte risiko for stomatitt med nesten 400 prosent (50 av 428 behandlede pasienter fikk stomatitt mot seks av 249 kontrollpersoner). Av de to tilgjengelige CDK4-6 hemmerne var det kun palbociclib som var studert [137].

Abdel-Rahman og Fouad (2014) gjennomførte en lignende analyse for pasienter med solide tumorer behandlet med sorafenib. De undersøkte bivirkningen

av behandlingen opp mot kontrollpersoner behandlet med placebo, eller standard kjemoterapi (gemcitabin/cisplatin). Relevant for denne rapporten var forekomsten av stomatitt. Ni studier med observasjoner for 3 400 personer ble inkludert i metaanalysen. Pasientene behandlet med sorafenib hadde 190% høyere sannsynlighet for å få stomatitt som bivirkning enn de behandlet med standard kjemoterapi, eller placebo [138].

Kjemoterapi i forbindelse med kreft og dentale tilstander

Det var tre eldre studier fra vårt utvalg som undersøkte dentale lidelser som følge av behandling med kjemoterapi [122, 125-126]. Én studie er tidligere beskrevet i delavsnitt 3.4.1 [122].

Gawade m.fl. (2014) studerte forekomsten av dentale utfall for personer som i barndommen ble behandlet for kreft med stråling, og/eller kjemoterapi, eller mottatt blodstamcelletransplantasjon. Det var ikke mulig å knytte de dentale utfallene til enten stråling eller kjemoterapi for personene behandlet for kreft. Denne oppsummeringen gjorde ingen etterberegning for å sammenstille forekomsten av utfallene i de ulike studiene. Karies var et relativt vanlig forekommende utfall etter kreftbehandlingen. Én beskrevet studie fant at etter 2,5 år etter behandlingen hadde over 80 prosent av barna karies. Hos barn i den friske kontrollgruppen var forekomsten om lag 50 prosent. En dansk studie inkludert i oppsummeringen kunne derimot påvise at kariesforekomsten faller og nærmer seg forekomsten hos friske på senere oppfølgingstidspunkt (7, 12 og 15 år etter behandling). Det ble også funnet sterk evidens for at særlig kjemoterapi kan være assosiert til høyere risiko for dental agenesi, dental- og emaljehypoplasi, samt underutviklede tannrøtter. For barn behandlet med blodstamcelletransplantasjon fant oppsummeringen at karies var rapportert både lik som hos friske kontrollpersoner, og høyere enn forekomsten hos disse. Oppsummeringen beskrev at barn behandlet med blodstamcelletransplantasjon og kjemoterapi hadde ved to-års oppfølging signifikant flere tenner med underutviklede røtter enn de som mottok kun kjemoterapi [125].

Hong m.fl. (2010) beskrev en høyere kariesprevalens hos pasienter som kun hadde gjennomgått kjemoterapi enn både kjemoterapi og strålebehandling eller bare strålebehandling. Oppsummeringen trakk fram mulige forklaringsårsaker til funnene. En økt bevissthet rundt orale bivirkninger av strålebehandling hos behandlere kan være en årsak. I denne oppsummeringen hadde de fleste studiene sett på kariesprevalens hos barn. Det ble framsatt at barn også kan ha høyere risiko for karies da de er syke lengre, og har behov for

høykalorikost for å holde vekten eller at de ordineres sukroserike legemidler [123].

Lalla m.fl. (2010) kunne notere en økt risiko for oral soppinfeksjon forbundet med kreftbehandling. Fire av studiene fulgte kreftpasienter før og etter kjemoterapibehandling. Andelen med candidoseinfeksjoner under og etter kjemoterapibehandling (30-40 prosent) var markant høyere enn før behandlingen (7,5 prosent). De fant også tilsvarende økende mønster i candidainfeksjon ved strålebehandling [126].

Kjemoterapi i forbindelse med kreft og mukositt

Oral mukositt som følge av kjemoterapibehandling for kreftpasienter var derimot beskrevet i forvaltningskilder fra England og Skottland og Sverige.

NICE i England har utarbeidet to retningslinjer som omtaler oral mukositt som en vanlig sideeffekt av kjemoterapi henholdsvis for kjemoterapi/radioterapi i behandling av hode- og nakkekraft [139] og ved spesifikk 5-FU kjemoterapi [140].

I Skottland har SIGN publisert kliniske nasjonale retningslinjer for langtidsoppfølging av kreftoverlevende som barn. I retningslinjene er det beskrevet studier som er gjennomført for å undersøke effekten av å motta kreftbehandling som barn på dental utvikling. Det ble beskrevet at studiene konsistent demonstrerte forstyrrelser i mineraliseringen og utviklingen av kroner og tannrøtter. Sannsynligheten for dentale problemer senere i livet var større dess yngre pasientene var på tidspunktet for behandlingen [141].

Kjemoterapi i forbindelse med kreft og xerostomi

Helsedirektoratet har utarbeidet to nasjonale handlingsprogram som har omtalt sammenhengen mellom kjemoterapi i forbindelse med kreft og xerostomi. Fra Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av bukspyttkjertelkreft omtales xerostomi som et av flere vanlige symptomer ved symptomrettet palliativ behandling hos pasienter med bukspyttkjertelkreft [142]. I det andre handlingsprogrammet, som beskriver retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen, er xerostomi omtalt som en svært hyppig bivirkning hos palliative pasienter, mens hypersalivasjon var sjeldnere hos kreftpasienter, men kunne være et stort problem ved visse nevrologiske sykdommer [130, 143]. Det digitale medisinske oppslagsverket, Norsk helseinformatikk, har også beskrevet xerostomi som et svært plagsomt symptom hos mange kreftpasienter, i tillegg til såre og skjøre slimhinner, hvor det lett kan oppstå infeksjoner og gjøre det vanskelig å spise og svelge [144].

Sundhedsstyrelsen i Danmark har også omtalt xerostomi som det hyppigste problemet ved rutinekontroll av pasienter med hode- og halskreft og en betydelig andel av pasientene har opplevd alvorlig xerostomi [145].

3.4.3 Øvrig behandling for somatisk sykdom med orale bivirkninger

To oppsummeringer i vårt utvalg tok for seg sammenhengene mellom øvrig behandling for somatisk sykdom og orale bivirkninger [143, 125]. Denne assosiasjonen var også omtalt i flere forvaltningsdokumenter fra både Skottland, Norge, Danmark og England.

To studier fra vårt utvalg studerte orale tilstander som følge av gjennomgått behandling med stamcelletransplantasjon [125, 148]. Studiene konkluderte med at det var økt risiko for utvikling av dentale sykdommer senere i livet. Denne risikoen økte ved mer intensiv behandling eller dersom pasienter hadde mottatt strålebehandling og høy-dose kjemoterapi før blodstamcelletransplantasjonen. Fra studien som så på langtidseffekter av blodstamcelletransplantasjon var evidensen på karies motstridende [125].

En oppsummering av Chaudhry m.fl. (2016), undersøkte forekomst og alvorlighetsgrad av oral mukositt blant pasienter som har gjennomgått stamcelletransplantasjon, med fokus på assosiasjonen med intensiteten av tilpasningsbehandling. De beskrev en signifikant høyere forekomst av alvorlig oral mukositt hos pasienter som gjennomgikk mer intensiv tilpasningsbehandling, herunder profylaktisk behandling med metotreksat [146].

NHS Scotland har fremlagt kliniske pediatriske retningslinjer for diagnostikk og behandling av mukositt som har oppstått hos barn og unge personer som mottar kreftbehandling, særlig i tilfeller ved blodstamcelletransplantasjon. Orale komplikasjoner som kan følge av behandlingen er smerte, dysfagi, talebesvær og problemer med oralt inntak av ernæring [131].

Helsedirektoratet har i de nasjonale faglige retningslinjene og veiledere for forebygging, diagnostisering og oppfølging av kols rapportert om mulige bivirkninger av behandling med tiotropium, blant annet xerostomi. Videre har bruk av inhalasjonssteroider blitt beskrevet som legemiddel som kan gi tendens til soppinfeksjon i munnhulen.

Sundhedsstyrelsen i Danmark har utviklet et anbefalingsskriv for tverrsektorielle forløp for mennesker med kols, der xerostomi trekkes frem som en typisk langtidsbivirkning av basisbehandling mot kols.

Behandling for søvnapné, spasmer, ikke-hormonelt alternativ ved østrogenmangel og orale bivirkninger

NICE i England og Helsedirektoratet har utviklet retningslinjer for somatisk tilstand, herunder søvnapné, behandling med botulinum type A, og behandling med clonidin, og omtalte orale bivirkninger.

I England har NICE utarbeidet to retningslinjer som har omtalt orale bivirkninger av behandling for søvnapné og injeksjon for behandling mot spasmer [147]-[148]. Xerostomi var rapportert blant flere pasienter innen tre år etter behandlingstidspunktet for hypoglossal nervestimulering for moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné [147]. Behandling med botulinum type A injeksjon mot spasmer ved cerebral parese hos barn og unge kunne medføre sjeldne, men alvorlige komplikasjoner som svelgevansker, og i noen tilfeller også pustebesvær [148].

Helsedirektoratet publiserte nylig nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Blant de ikke-hormonelle alternativene for behandling ved østrogenmangel-symptomer etter brystkreft har clonidin blitt nevnt, og kjente bivirkninger som kan opptre er særlig xerostomi [149].

3.4.4 Behandling for psykisk sykdom med orale bivirkninger

Sundhedsstyrelsen i Danmark har i sitt veiledningsprogram for schizofreni beskrevet hvordan antikolinergika kan motvirke ekstrapyramidale bivirkninger (EPS), men at behandlingen også kan ha flere bivirkninger som xerostomi og nedsatt kognitiv funksjon [150]. National Institute for Health and Care Excellence i England har i en kunnskapsoppsummering også nevnt xerostomi som en potensiell oral bivirkning av behandling mot generalisert angstsykdom [151].

I Norge har Helsedirektoratet utarbeidet nasjonale faglige retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser, der redusert spyttmengde trekkes frem som en vanlig bivirkning av antidepressiva. I tillegg til munntørrhet nevnes også økt risiko for hull i tennene samt infeksjoner i munnhulen og dårlig ånde som mulige orale bivirkninger [152].

En utredningsrapport av SBU i Sverige, har beskrevet hvordan psykiatrispasienter ofte har store problemer med tennene på grunn av medisiner med legemiddel som fører til xerostomi og dårlig munnhygiene [80].

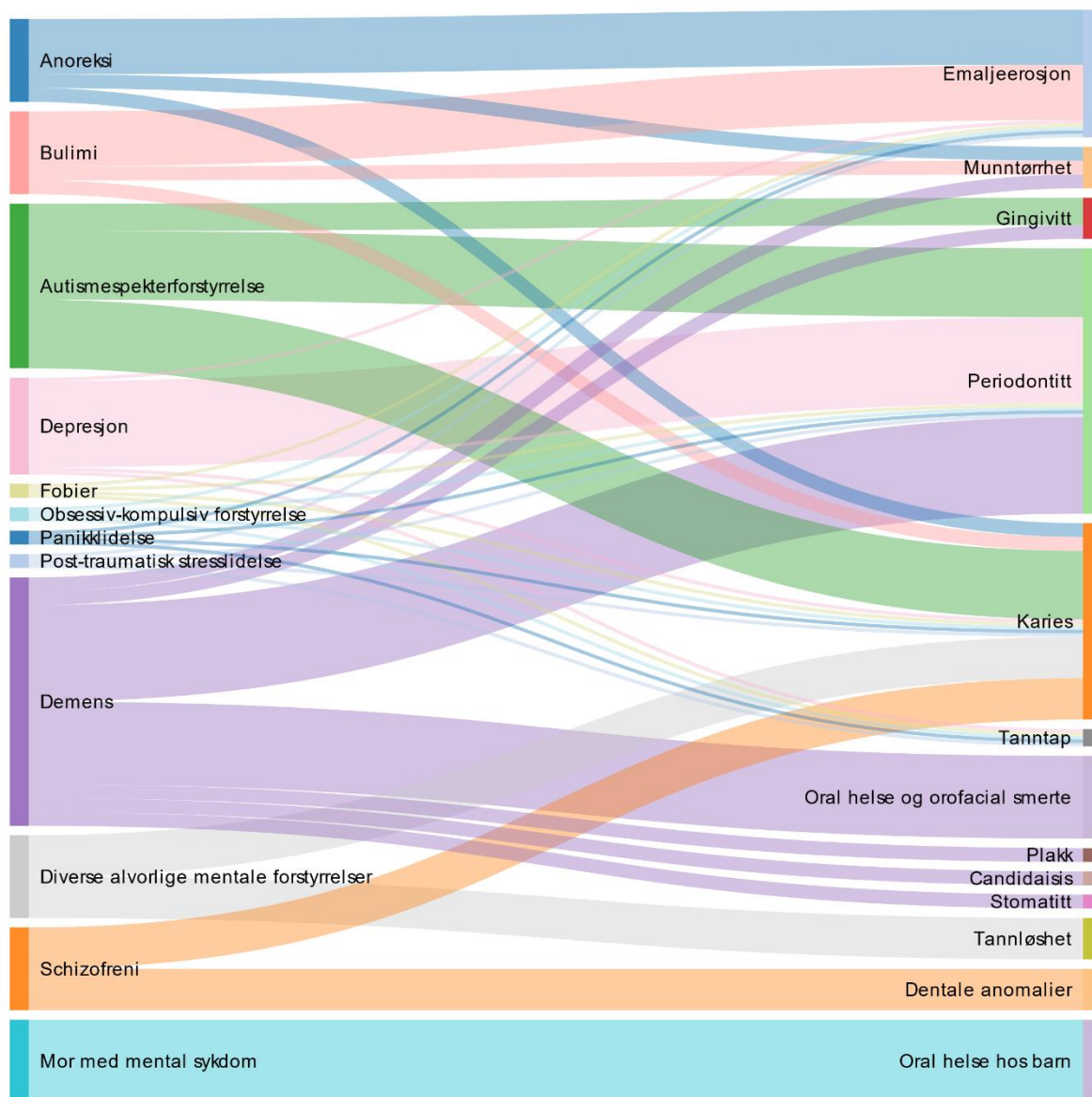
3.5 Psykiske sykdommers påvirkning på den orale helse

Litteratursøket avdekket 12 hovedgrupper psykiske tilstander hvor assosiasjonen til orale utfall var studert

Figur 3-7). Som vist i figuren kategoriserte vi demens som en psykisk tilstand. Demens er i utgangspunktet en neurologisk tilstand. Siden tilstanden kommer til uttrykk

som gradvis intellektuell svikt syntes det likevel mer hensiktsmessig å kategorisere den under dette forskningsspørsmålet.

Figur 3-7 Studerte sammenhenger i systematiske oversikter identifisert som beskrivende for psykiske tilstander, og dens eventuelle behandlingsbivirkninger, som kan påvirke den orale helse



Kilde: Oslo Economics

3.5.1 Demens

I vårt utvalg hadde fem systematiske oversikter demens som eksponeringsfaktor for orale utfall [107, 153-156].

Demens og periodontitt

Gusman m.fl. (2018) undersøkte forekomsten av periodontitt hos personer med demens. De søkte etter studier publisert mellom 1997 og 2017 i to databaser og inkluderte 14 tverrsnitt- og longitudinelle studier. Studienes forekomst av periodontitt for personer med og uten demens ble sammenstilt i en metaanalyse med forskjell i gjennomsnittlig klinisk festetap som utfallsmål. Oppsummeringen presenterte forskjellene for alle inkluderte studier, og kun longitudinelle studiene separat. Basert på samtlige studier var konklusjonen at personer med demens i gjennomsnitt hadde signifikant mer periodontitt (klinisk festetap) enn personer uten demens. Når man derimot fjernet tverrsnittstudiene, og kun så på langtidsstudier, var det ingen signifikant forskjell [153].

Delwel m.fl. (2018) vurderte også i 2018 oral helsestatus for eldre med demens opp mot eldre uten demens. Til forskjell fra den ovennevnte oppsummeringen hadde de ingen avgrensning i tid på litteratursøket, og identifiserte 36 studier. Ingen kvantitativ sammenstilling ble derimot gjort. De konkluderte med at eldre med demens har høyere forekomst av plakk, gingivitt, stomatitt, og spyttproblemer enn sammenlignbare personer uten demens [154].

En eldre oppsummering av Tonsekar m.fl. (2017) inkluderte studier på sammenhengen mellom demens eller kognitiv svikt og kronisk periodontitt og stort tanntap. 16 studier ble inkludert i oppsummeringen. Fire studier rapporterte om en assosiasjon av demens og stort tanntap. Én studie rapporterte at kronisk periodontitt var assosiert med demens. Åtte studier demonstrerte en assosiasjon mellom kognitiv nedsettelse og tanntap. Forfatterne hadde derimot lite tiltro til datakvaliteten, og ville ikke sette en endelig konklusjon bak de beskrevne sammenhengene [107].

Demens og andre orale tilstander

Delwel m.fl. (2017) hadde før den ovennevnte publikasjonen også sett på oral helse hos eldre med demens med litteratursøk opptil 2016. Denne oversikten hadde som målsetning også å vurdere forekomsten av orofacial smerte hos eldre med demens. De inkluderte 37 studier med 7 800 personer fra tre databaser i sin kvalitative drøfting. Hovedresultatet var at eldre med demens har gjennomgående dårligere oral helse enn eldre uten demens, herunder mer karies og færre gjenværende tannrøtter enn eldre uten demens. På den annen side

Boks 4 Fagbegrep i delkapitlet

DMFT-indeks Summen av en persons kariøse (Decayed), mistede (Missing), eller fylte (Filled) tenner (Teeth).

Orofacial smerte Smertetilstander i hode og ansikt.

STAI (State-trait anxiety index) Det vanligste generiske spørreskjemaet for å kartlegge

har eldre med demens tanntap på samme nivå som personer uten demens. Det ble funnet svært få studier som har studert orofacial smerte hos demenspasienter og kunnskapsgrunnlaget ble derfor for tynt til å konkludere noe om omfanget [155].

Helsedirektoratet har også beskrevet orale helseutfall for personer med demens i sin nasjonale faglige retningslinje for ernæring og oral helse ved demens [157]. I denne rapporten blir det fastsatt at demens kan medføre endringer i helse og adferd som påvirker oral helse. Nedsatt funksjonsevne og redusert evne til egenomsorg, inkludert nedsatt evne til å opprettholde god oral hygiene, er hovedårsak til orale helseplager hos personer med demens. Andre faktorer som polyfarmasi, redusert salivsekresjon, vansker med svelging og ernæringsinntak, avhengighet av hjelp til oral hygiene og vanskeligheter med å oppsøke tannhelsehjelp, bidrar også til risiko for nedsatt oral helse hos denne pasientgruppen.

Tilsvarende i Danmark har Sundhedsstyrelsen publisert vurderinger av orale utfall for demenspasienter. De skriver at personer med demens har signifikant høyere forekomst av munn- og tannsykdommer som karies, tannløshet og periodontitt. (187-189). Risikoen for å utvikle tannsykdommer er betinget av alvorlighetsgraden av demens og kan øke ytterligere ved behandling med antipsykotika med antikolinerg virkning da dette kan redusere spyttproduksjonen slik at pasientene opplever munntørhet. Dårlig tannstatus kan forverre tyggefunksjonen, så personen med demens mister matlysten [158].

Av ikke fagfellevurderte kilder hadde WHO og NHS England i stor grad samme forklaring på sammenhengen mellom demens og orale utfall som den danske publikasjonen.

3.5.2 Depresjon

Fire oppsummeringer så på sammenhengen mellom depresjon og orale utfall [156, 159-161].

A priori finns det potensielt både adferds- og biologiske mekanismer bak sammenhengen, og det er

tenkelig med både depresjon og nedsatt oral helse som eksponerings- og utfallstilstand.

I den nyeste oppsummeringen ville Cademartori m.fl. (2018) undersøke evidensen for en sammenheng mellom depresjon og oral helse definert som karies, periodontitt, tanntap og tannløshet. 15 studier ble inkludert med observasjoner fra over en halv million personer. Resultatene fra studiene ble sammenfattet i en metaanalyse. Analysen fant ingen indikasjon på at depresjon og periodontitt er assosiert, men signifikante assosiasjoner ble funnet for karies, tanntap og tannløshet. Forfatterne redegjorde for plausibiliteten av at sammenhengene var drevet av depresjon, eller om depresjon var en følge av nedsatt oral helse. Det ble understreket at det ikke var mulig å konkludere hvilken av faktorene som er faktisk eksponering og utfall da det manglet longitudinelle studier [159].

Assosiasjonen mellom depresjon og periodontitt var også fokus i metaanalysen til Araújo m.fl. (2016). Forfatterens hypotese var at depresjon kan påvirke immunresponsen, og derigjennom eksponere for periodontitt. De inkluderte 15 studier, dekkende 6 600 personer med depresjon og kontrollpersoner uten. Basert på metaanalyse av disse studiene kom forfatterne fram til en svak, ikke signifikant effekt av depresjon på utvikling av periodontitt. Konklusjonen ble framsatt som at det trolig er en kobling, gitt at denne var demonstrert i deler av utvalget, men at evidensen var for heterogen i både design og målinger til at dette var mulig å se totalt sett [160].

De to øvrige oppsummeringene hvor depresjon var eksponeringstilstand for orale manifestasjoner hadde inkludert depresjon som en av mange vanlige psykiske lidelser. Dette blir derfor beskrevet videre i avsnitt 3.5.7.

3.5.3 Autismespekterforstyrrelse

To oppsummeringer så på forekomsten av karies og periodontitt hos barn med autismespekterforstyrrelse [162, 163].

Den nyeste av disse, Corridore m.fl. (2020), søkte etter litteratur i fem databaser for perioden 2008-2019. Motivasjonen for å gjennomføre oppsummeringen var at barn med autismespekterforstyrrelse generelt opplever daglige gjøremål som mer komplisert enn den generelle befolkning. I tilfeller hvor barn med denne diagnosen trenger tannlegetilsyn er det ikke uvanlig at det oppstår svært krevende situasjoner da de ofte har tannlegeskrekk og et generelt høyt angstnivå. Dette har medisinsk relevans da barna kan måtte utsettes for full narkose for at nødvendig tanntilsyn skal være mulig. Forfatterne ville derfor undersøke om barn med autismespekterforstyrrelse har generelt dårligere oral helse målt ved karies- og periodontittforekomst

relativt til barn uten tilstanden. Basert på 13 studier kunne forfatterne oppsummere sin kvalitative drøfting med at barn med autismespekterforstyrrelse ikke har høyere forekomst av karies enn barn i kontrollgruppene. Periodontitt så derimot ut til å være mer utbredt hos barn med autismespekterforstyrrelse [162].

Den andre studien på dette området, av da Silva m.fl. (2017), satte seg som mål å kvantifisere prevalensen av karies og periodontitt for barn med autismespekterforstyrrelse. De inkluderte målinger av de overnevnte orale utfallene for 730 barn fra sju studier. Forekomsten av karies ble estimert til 60 prosent, og periodontitt forekom hos 70 prosent av barna. Selv uten en kontrollgruppe er det klart at dette er relativt høy prevalens [163].

3.5.4 Spiseforstyrrelser

Vi identifiserte to høykvalitetsoppsummeringer på sammenhengen mellom spiseforstyrrelser og orale utfall [164, 165], begge gjennomført i 2014.

Av de to oppsummeringene inkluderte Hermont m.fl. (2014) flest studier i sin metaanalyse, men undersøkte kun sammenhengen med anoreksi eller bulimi og erosjon av tannoverflatene. Både anoreksi og bulimi ble funnet å ha innvirkning på erosjon. Anorektiske personer, som primært spiser unormalt lite, drikker ofte en del syreholdig drikke som kan skade emaljen. Bulimikere, som praktiserer framtunget oppkast, eksponerer tennene for magesyre som også sliter på emaljen. Metaanalysen fant at sammenlignet med friske kontrollpersoner hadde personer med spiseforstyrrelser (begge typer) 11,5 ganger høyere risiko for erosjon av tannoverflatene. Isolert for kun personer som kastet opp på regelmessig basis var risikoen nesten 19 ganger høyere enn friske kontrollpersoner [165].

I Kisely m.fl. (2015) så de på den samme populasjonen, men så i tillegg til erosjon også på karies og munntørrhet som mulige orale utfall. I likhet med Hermont m.fl. (2014) ble observasjonene for personer med anoreksi og bulimi sammenlignet med friske kontrollpersoner i en metaanalyse. De fant derimot en noe lavere risiko for erosjon – omtrent fire ganger høyere enn for friske, begge typer spiseforstyrrelser betraktet. Isolert til bulimikere fant de en seks ganger høyere risiko for erosjon av tennene enn hos friske. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell fra friske hva karies angår, men å lide av spiseforstyrrelser var assosiert med omtrent 120 prosent høyere risiko for munntørrhet [164].

De skandinaviske helseforvaltningene opplyste alle om risikoen for erosjon i sine kliniske veiledninger for behandling av spiseforstyrrelser [166-168]. Foruten de ovennevnte mekanismene for erosjon, trakk de

svenske retningslinjene fram at underernæring kan gi redusert spyttproduksjon, noe som kan øke risikoen for karies [167]. I de danske retningslinjene ble det kommentert at munnhuleproblemene som bulimikere er utsatte for kan reduseres, eller helt forsvinne, hurtig dersom frekvensen på oppkastingen reduseres [168].

3.5.5 Schizofreni

Vårt litteratursøk identifiserte to oversikter som så på orale utfall for personer med schizofreni [156, 169].

Yang m.fl. (2018) hadde som målsetning å systematisk oppsummere tannhelsestatus for personer med schizofreni, og hvordan denne er relativ til den generelle populasjonen. De inkluderte åtte studier med til sammen 22 000 personer i en metaanalyse. Utfallsmålet var gjennomsnittlig forskjell i DMFT-indeksen. Hovedresultatet ble at personer med schizofreni har signifikant dårlige tannhelse enn personer i den generelle befolkningen. De med schizofreni hadde mer karies, men færre fylte tenner. Forfatterne diskuterte derfor at dette kan indikere at personer med schizofreni oppsøker tannlege sjeldnere, eller mangler tilgang til tannlege. Dette ble diskutert videre som at det kan skrive seg fra en uvilje til å oppsøke disse tjenestene, eller at de mangler økonomien til å prioritere tannhelse [169].

Den andre oppsummeringen som vurderte orale utfall ved schizofreni var Kisely m.fl. (2015). De inkluderte også fire andre alvorlige mentale lidelser, herunder bipolaritet, psykososer, demens og depresjon. Populasjonen av interesse ble derfor definert som en med en blanding av alvorlige mentale lidelser. Fra 25 studier ble observasjonene fra omtrent 45 000 pasienter inkludert. En stor andel av disse var friske personer fra befolkningsundersøkelser som fungerte som kontrollpersoner. Forskjellene ble presentert som oddsrater og forskjell i gjennomsnitt av tannløshet og DMFT-indeks. Hovedresultatet av oppsummeringen var at personer med alvorlige mentale lidelser hadde omtrent dobbel risiko for tannløshet sammenlignet med den generelle befolkningen. Videre hadde de, som senere funnet i Yang m.fl. (2018), også høyere kariesforekomst. I tillegg til manglende motivasjon for oral hygiene og økonomi ble tannlegeskrekk og bivirkninger av psykoaktive legemidler assosiert til munntørhet løftet fram som mulige forklaringer til den dårlige orale helsen [156].

Av forvaltningskildene vi så på var sammenhengen mellom schizofreni og dårligere oral helse kun drøftet av Helsedirektoratet i Norge. Omtalen var imidlertid sparsom og konstaterte kun med at personer med schizofreni er mer utsatt for tannhelseproblemer.

3.5.6 Stressrelaterte tilstander

To av oppsummeringene vi identifiserte undersøkte assosiasjonen mellom stressrelaterte tilstander og periodontitt [170, 171].

I den nyeste ønsket Decker m.fl. (2020) å gi et oppdatert perspektiv på den mulige sammenhengen ved å kartlegge hvorvidt stress definert ved pro-inflammatoriske cytokiner påvirker progrediering av periodontal sykdom. Forfatterne inkluderte 26 artikler i den kvalitative sammenfatningen av stressmarkører som risikofaktorer for progrediering av periodontitt. En positiv korrelasjon ble observert i litteraturen mellom stress-relaterte biomarkører og alvorlighetsgrad av periodontal sykdom. Likevel var ikke tilstedeværelsen av pro-inflammatoriske cytokiner alene tilstrekkelig for å indikere forverring av eksisterende periodontitt. Det ble drøftet at selv om det er ukjent hvorvidt alvorligheten av periodontal sykdom styres av stress/kortisolnivå, kan det være en sammenheng mellom flere forhøyde biomarkører for stress og mer alvorlig periodontal sykdom [170].

Flere år tidligere hadde Peruzzo m.fl. (2007) satt seg som mål å finne ut om det fantes tilstrekkelig evidens i litteraturen om en sammenheng mellom stress og relaterte psykologiske faktorer og periodontitt. Det ble inkludert 14 studier med både tværssnitt-, kasus-kontroll-, og prospektivt forsøksdesign. Eksponeringsfaktorene varierte mellom stress, uro, angst, depresjon, ensomhet, og «daglig press». I åtte av disse ble det funnet en signifikant positiv korrelasjon mellom samtlige indikatorer for stress og periodontitt. De øvrige studiene var enten blandet i sine funn, eller fant en negativ korrelasjon mellom eksponeringene og periodontitt. Selv om de fleste studiene indikerte en positiv assosiasjon, var forfatterne forsiktige med å legge for mye tolkning i dette. Dette ble begrunnet med ulikheter i kontroll for konfunderende variabler, studiedesign, og kanskje viktigst, vanskelighetene i å isolere effekten av de ulike eksponeringsfaktorene [171].

3.5.7 Øvrige psykiske tilstanders påvirkning på den orale helse

Polmann m.fl. (2019) undersøkte assosiasjonen mellom søvnbruksisme og angstsymptomer blant voksne. Åtte studier ble inkludert. Tre studier undersøkte generiske nivåer på angst. I disse ble ikke søvnbruksisme observert. To andre studier som benyttet generiske angstnivåer gjennom STAI (state-trait anxiety inventory) fant en positiv assosiasjon med søvnbruksisme. Det ble konkludert at litteraturen er noe uklar om assosiasjonen mellom søvnbruksisme og generiske symptomer for angst hos voksne, selv om det kan synes som at noen spesifikke symptomer på angstlidelser-spekteret kan være assosiert med mulig søvnbruksisme [172].

Kisely m.fl. (2016) hadde som målsetning med sin oppsummering å kartlegge en mulig sammenheng mellom vanlige psykiske tilstander (depresjon, generalisert angstlidelse, panikklidelse, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, post-traumatisk stresslidelse og fobier), og orale helseutfall. De orale utfallene av interesse var karies, periodontitt, og tanntap. De psykiske tilstandene ble sett under ett i sammenstillingen, og vurdert opp mot friske personer fra den generelle befolkning. Det ble ikke funnet noen signifikant assosiasjon mellom de psykiske tilstandene og periodontitt, men karies var mer utbredt og risikoen for tanntap var om lag tre ganger høyere enn den generelle befolkning [161].

Gomes m.fl. (2020) så på om mors mentale helse kan ha innvirkning på barns orale helse. De inkluderte syv

studier som inkluderte 72 000 personer.

Oppsummeringen fastslo at det på generelt grunnlag ikke er mulig å si om mors mentale sykdom påvirker barns orale helse direkte. Videre ble det funnet at mental sykdom hos mor kunne ha både risikoøkende og beskyttende indirekte effekt på barns orale helse. Enkelte av de inkluderte studiene justerte for få eller ingen andre variabler, mens de fleste hadde visse sosioøkonomiske variabler med. Ingen av studiene justerte for mors orale helse [173].

4. Diskusjon

Vi har oppsummert en rekke sammenhenger mellom oral helse og generell helse. Det er liten tvil om at mange av de påviste sammenhenger representerer årsakssammenhenger som fortjener både oppmerksomhet og tiltak. Videre viser kartleggingen at flere sammenhenger er mangelfullt utredet og retningslinjene ikke er oppdatert.

Vårt litteratursøk resulterte i 126 systematiske oversikter hvor en sammenheng mellom oral og generell helse var tema. De fleste av disse ble klassifisert av oss som å enten omhandle beskrivelser av orale manifestasjoner på ulike somatiske tilstander, eller beskrivelser av hvordan orale tilstander kan medføre økt risiko for somatisk sykdom. Det var relativt sett få systematiske oversikter som tok for seg orale bivirkninger av behandling for somatisk sykdom. Dette var derimot bedre beskrevet av norske og utenlandske helseforvaltninger. Vi fant relativt lite informasjon om psykiske tilstanders påvirkning på den orale helse.

Identifiserte sammenhenger oppsummert

Karies og periodontitt var de hyppigst beskrevne manifestasjoner på avvikende vekt (undervekt, overvekt og fedme) [10-25]. Oppsummeringen som undersøkte denne sammenhengen hos barn, viste ingen signifikant påvirkning fra fedme. Det ble derimot funnet signifikant høyere forekomst av karies hos barn med fedme når sammenstillingen kun så på forekomsten i høyinntektsland [10]. Selv om studiepersonenes diett ikke var beskrevet, ble det diskutert om fedme i høyinntektsland kan være drevet av høyt sukkerinntak, som igjen kan medføre karies.

Fedme er en signifikant risikofaktor for utvikling av periodontitt [12, 15-17]. Flere av oppsummeringene som beskrev denne sammenhengen, løftet fram at fettvev skiller ut inflammatoriske cytokiner som kan gi tannkjøttet inflammasjon med periodontitt som resultat. En annen metaanalyse beskrev at den kausale retningen forblir tvetydig da fedme kan gi periodontitt samtidig som periodontitt kan medvirke til fedme [14]. Dette kan skje dersom periodontitt medfører en omlegging av kosten fra sunn mat som krever mye tygging (grønsaker og fullkornsprodukter), til lettinntakelige matvarer med høyt energiinnhold.

Diabetes er en vanlig somatisk tilstand med mulige koblinger til oral helse [5, 26-38]. Oppsummeringer, hvorav de fleste basert på longitudinelle studier, fant at personer med dårlig kontrollert diabetes, høyt nivå

av hvite blodceller og proinflammatoriske markører hadde nesten dobbel risiko for periodontitt sammenlignet med personer uten eller med godt kontrollert diabetes [27, 29]. Når det gjelder sammenhengen mellom diabetes og karies ble det funnet at personer med type 1 diabetes og dårlig metabolsk kontroll hadde mer karies enn friske. Denne sammenhengen var ikke til stede hos personer med diabetes type 2 [31].

Videre ble diabetes funnet å kunne være en risikofaktor for dårlig resultat ved rotfylling og implantater [32-35]. Det ble også funnet at diabetes kan være assosiert med betennelse rundt implantater og høyere forekomst av lichen planus, mens det var mer usikkert om diabetes var assosiert med stomatitt og munntørrhet [36]. Diabetes med metabolsk syndrom og fedme kan være assosiert med periodontitt og tap av tenner, men den kausale retningen er usikker [41-44].

Downs syndrom kan være en risikofaktor for periodontitt. Både norske og britiske helsemyndigheter har beskrevet at personer med Downs syndrom er spesielt utsatte for periodontitt. Den nyeste systematiske oppsummeringen vi fant, kunne derimot ikke bekrefte en slik sammenheng [45]. Det ble heller ikke funnet belegg for at personer med Downs syndrom har høyere risiko for kariesutvikling. Om noe kan personer med Downs syndrom faktisk ha lavere risiko for karies enn personer i den generelle befolkning.

Personer med cøliaki, og særlig barn med cøliaki, har mange ganger forhøyet risiko for mineraliseringsforstyrrelser i tannemaljen [52, 53]. Dette kan muligens skyldes redusert opptak av kalsium fra kosten.

Sikling og svelgeproblemer ble beskrevet for personer med cerebral parese [58, 59]. Både litteraturoppsummeringen og forvaltningskildene beskrev sikling som en særlig utfordring for personer med cerebral parese.

Av andre somatiske tilstander med orale manifestasjoner fant vi høyere lichen planus-forekomst hos personer med hepatitt C-infeksjoner [60, 61], høyere forekomst av sviktende emaljeutvikling i melketennene hos for tidlig fødte [62, 63], og gjennomgående dårligere oral helse for personer som har hatt hjerneslag [65]. I tillegg identifiserte vi oppsummeringer om sammenhenger mellom sjeldnere tilstander og orale utfall.

I oppsummeringene vi klassifiserte som beskrivelser av orale tilstander med risiko for somatisk sykdom var sammenhengen mellom periodontitt og hjerte- og karsykdom sentral. Periodontitt ble funnet å kunne eksponere til høyere risiko for tilstandene arteriosklerose, arteriell stivhet, perifer arteriesykdom og hjerneslag [7, 84-95]. I tillegg ble periodontitt funnet å kunne være assosiert med høyere risiko for komplikasjoner ved både diabetes type 1 og 2 [97-100].

Vi fant også oppsummeringer som antydte høyere forekomst av ereksjonssvikt hos yngre personer med periodontitt enn uten, selv om det trolig var utelatt viktige variabler i denne sammenhengen [101-103]. Periodontitt ble også assosiert med hematopoietisk og lymfatisk kreft, og én metaanalyse fant 50- og 74 prosent høyere risiko for bukspyttkjertelkreft hos personer med henholdsvis tanntap og periodontitt.

Tanntap kan også være assosiert med demensutvikling, men evidensen for denne sammenhengen er befengt med relativt lav vitenskapelig kvalitet [113-114]. Øvrige orale tilstander var assosiert til risiko for somatiske tilstander inkluderer karies og hjerte- og karsykdom, tanntospissinfeksjoner og hjerte- og karsykdom, samt svelge- og spyttproblemer og ernæringsproblemer.

Av behandling for somatisk sykdom med orale bivirkninger fant vi at strålebehandling mot hoderegionen i forbindelse med kreft var den mest beskrevne [121-126]. Denne behandlingen ble funnet å kunne øke risikoen for karies, særlig hos barn [123].

Barn som har overlevd kreft kan også få dentale seneffekter som underutviklede tannrøtter og utviklingsforstyrrelser i emaljen dersom de har blitt behandlet med stråling mot hoderegionen [125].

Vi fant også oversikter som knyttet stråling i forbindelse med kreft til forstyrret smakssans, munntørrehet og osteonekrose i kjeven. Sistnevnte orale utfall har også en veletablert assosiasjon til bisfosfonatbehandling, både i forbindelse med kreft og forebygging av osteoporose.

Det er kjent at mange legemidler kan gi munntørrehet som bivirkning. Til tross for dette fant vi relativt få oversikter som spesifikt behandlet orale bivirkninger av legemidler. Mangelen på oversikter for orale effekter kan trolig tilskrives knappheten av systematiske gjennomganger av legemidlers bivirkninger generelt. Vi kunne heller ikke finne oversikter av tilstrekkelig vitenskapelig kvalitet da vi gjennomførte supplerende søk i Tidsskrift for den norske legeforening, og den norske tannlegeforenings Tidende.

Vi fant også litteraturoppsummeringer som beskrev psykiske tilstanders påvirkning på den orale helse. Den tydeligste assosiasjonen mellom psykisk lidelse og orale utfall var i vårt utvalg påvirkningen av spiseforstyrrelser på tannoverflatene [164, 165]. Dette gjelder især personer med bulimi da sur magesyre øker risikoen for erosjon av tannoverflatene. Også personer som har anoreksi har økt risiko for erosjon, og i tillegg kan kalorirestriksjon gi munntørrehet og nedsatt spyttproduksjon. Dette kan videre øke risikoen for erosjon og lede til andre orale utfall som karies.

Demens, i den grad symptomene er kognitiv svikt og adferdsendringer, ble også studert som en tilstand som kan eksponere for orale utfall [107, 153-156]. Vi fant, både fra fagfellevurderte litteraturgjennomganger og forvaltningskilder, at demens kan være assosiert med karies, plakk, gingivitt, periodontitt og tannløshet.

Depresjon kan være assosiert med periodontitt, men vi fant sprikende konklusjoner rundt denne sammenhengen [156, 159-161]. Videre kan barn med autismspekterforstyrrelse være mer utsatt for både karies og periodontitt enn barn uten slike forstyrrelser [162, 163]. Alvorlige psykiske tilstander som schizofreni virker å være assosiert med høyere kariesforekomst, og generelt dårligere oral hygiene enn personer fra den generelle befolkning [156, 169].

Utover dette fant vi at psykiske tilstander som stress og angstlidelse også kan være assosiert med orale utfall som periodontitt og søvnbruksisme.

Betraktninger rundt kunnskapsgrunnlaget for sammenhengene

Kunnskapen om sammenhenger mellom den orale og generelle helse framstår som noe usikker og ufullstendig. De aller fleste oppsummeringene understreket mangelen på prospektive, longitudinelle studier. Observasjonsstudier, og særlig tverrsnittstudier, er ikke egnet for å si noe om årsaksforhold og påvirkningsretninger da det alltid er en mulighet for utvalgsskjevhet eller at viktige forklaringsvariabler utelates. Assosiasjoner fra studier med mindre kontrollert design blir derfor alltid gjenstand for diskusjon. På den annen side kan også tverrsnittstudier som antyder om assosiasjoner, ha verdi ved at de retter fokus mot nye sammenhenger. Disse bør imidlertid bekreftes i longitudinelle observasjonsstudier eller randomiserte studier.

Mange av de mulige årsaksfaktorer som er vurdert i denne rapporten, kan ikke undersøkes i randomiserte studier. Det sentrale hindret er at man ikke kan randomisere personer til eksponering for tilstander som overvekt, undervekt, eller Downs syndrom. Sammenhenger må derfor studeres i

observasjonsstudier. Det beste design er da prospektive kohortstudier der man først kartlegger eksponeringsfaktorer. Dette kan være vektavvik, diett, røykevaner, alkoholvaner, etc. i en gruppe (kohort). Deretter følger man personene i mange år for å undersøke om det er en sammenheng mellom eksposisjon og utfall (periodontitt, tanntap, etc.). Slike studiedesign er nødvendigvis kostnadskrevene og tidkrevende. Et alternativ er å identifisere en gruppe (kohort) og kartlegge eksposisjoner personene hadde i tidligere tider (retrospektiv kohortstudie). Da kan undersøkelsen gjøres i løpet av relativ kort tid, men ulempen er at data om eksponering blir mer usikre. Man kan for eksempel mangle presise historiske data om diett eller vektforhold. Det kan også oppstå utvalgsskjevheter dersom de som har utviklet utfallet man studerer, har bedre informasjon om eksponering eller husker bedre hva de har vært eksponert for.

Det trolig mest usikre studiedesignet er tverrsnittsundersøkelser, hvor man går inn på et gitt tidspunkt for å kartlegge både eksposisjon og utfall på samme tid. Dette gjør det enda vanskeligere å trekke konklusjoner om årsakssammenhenger. Man kan for eksempel ikke vite om periodontitt er årsak til visse spisevaner eller om spisevaner er årsak til periodontitt.

Mangelen på høykvalitetsstudier i denne rapporten må imidlertid sees i lys av det forskningsfeltet vi har gjennomgått. De beste forskningsdesign kan enten ikke brukes (randomiserte studier) eller de er svært tid- og kostnadskrevene (prospektive longitudinelle studier). Konsekvensen blir derfor at forskningsfeltet domineres av svakere forskningsdesign.

På den annen side er det viktig å understreke at selv om en sammenheng ikke er godt kartlagt i en høykvalitetsstudie, betyr det ikke at det ikke foreligger en statistisk assosiasjon eller årsakssammenheng. I mange tilfeller blir da konklusjonen at det kan foreligge sammenhenger, men usikkerheten er stor.

Vi inkluderte alle kvalitetsoppsummeringer uansett hvor gamle de var. Likevel var de fleste publisert i løpet av de siste 15-20 år. Dette kan tyde på at sammenheng mellom oral og generelle helse er et relativt nytt forskningsfelt, men det kan også skyldes at systematiske oversiktsartikler var sjeldne før årtusenskiftet fordi elektroniske søkesystemer først kom med utviklingen av internett.

Rapportens styrker og svakheter

Rapportens sentrale svakhet er at nesten alle enkeltstudier som den er bygget på, har forskningsdesign med betydelige svakheter. Dessverre er randomiserte studier og prospektive studier bare unntaksvis publisert. Det er tilsvarende usikkert om de sammenhenger vi har funnet, representerer årsakssammenhenger, og eventuelt hvilken retning årsakssammenhengen går. Fordi tids- og ressursbegrensninger betydde at vi måtte basere oss på litteraturoversikter, har vi ikke gått inn i enkeltstudier som oppsummeringene bygger på. En svakhet er derfor at vi er henvist til å stole på de konklusjoner som er trukket av andre forskere.

Systematiske litteraturoversikter har i sin natur subjektive elementer. Vurdering av kvalitet er subjektiv, og ulike oppsummeringer kan komme til ulike konklusjoner selv om de er bygget på (til dels) de samme enkeltstudiene.

En annen begrensning er at det kan finnes kilder som ikke er fanget opp. På den annen side har vi med denne rapporten tilnærmet oss løsningen av oppdraget på en måte som har favnet bredt i litteraturen og forvaltningskildene, og vurdert informasjonen med gjennomprøvd metodikk.

Videre arbeid

Denne rapporten har vist at en stor andel av de eksisterende systematiske oppsummeringene om sammenhengen mellom den orale- og generelle helse handler om orale manifestasjoner på somatisk sykdom eller risiko for somatisk sykdom gitt orale tilstander. Som nevnt er særlig orale bivirkninger av medikamentell behandling for somatisk sykdom et forskningsområde som mangler systematiske oppsummeringer. Bevissthet rundt medikamenters mulige orale bivirkninger kan være viktig informasjon for forskrivende leger, gitt en pasient med eksempelvis allerede dårlig oral helse.

Denne rapporten har også beskrevet enkelte pasientgruppers orale helseutfordringer utover helseforvaltningenes beskrivelser. Dette vil forhåpentligvis kunne bidra til at pasientgrupper med lite utnyttelse av tannhelsetjenester, for eksempel alvorlig psykisk syke, synliggjøres som en målgruppe for forbedring når det gjelder oral helse. Videre håper vi dette arbeidet kan bidra til å stimulere fagmiljøet til å belyse nye områder hvor enkeltgrupper er særlig utsatt for både orale- og generelle helseproblemer.

Referanser

1. Helse- og omsorgsdepartementet, *St.meld. nr. 35 (2006-2007)*. 2007.
2. Helsedirektoratet, *Beskrivelse av forsøks ordning med orale helsetjenesterorganisert i tverrfaglig miljø i sykehus*. 2014.
3. PWC, *Evaluering av «Forsøksordning med orale helsetjenesterorganisert i tverrfaglig miljø ved sykehus*. 2019, Helsedirektoratet.
4. Folkehelseinstituttet, *Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet*, O.f.h.i. Folkehelseinstituttet, Editor. 2018: Oslo.
5. D'Aiuto, F., et al., *Evidence summary: The relationship between oral diseases and diabetes*. British dental journal, 2017. **222**(12): p. 944.
6. Daly, B., et al., *Evidence summary: the relationship between oral health and dementia*. British dental journal, 2017. **223**(11): p. 846-853.
7. Dietrich, T., et al., *Evidence summary: the relationship between oral and cardiovascular disease*. British Dental Journal, 2017. **222**(5): p. 381-385.
8. Manger, D., et al., *Evidence summary: the relationship between oral health and pulmonary disease*. British dental journal, 2017. **222**(7): p. 527-533.
9. Helsebiblioteket, *Medisinske og helsefaglige termer på norsk og engelsk*. 2021.
10. Chen, D., et al., *Association between Dental Caries and BMI in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Caries Res, 2018. **52**(3): p. 230-245.
11. Monteiro, J., et al., *Is there an association between overweight/obesity and dental implant complications? A systematic review and meta-analysis*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2019. **48**(9): p. 1241-1249.
12. Khan, S., et al., *Is overweight/obesity a risk factor for periodontitis in young adults and adolescents?: a systematic review*. Obes Rev, 2018. **19**(6): p. 852-883.
13. Akram, Z., et al., *Cytokine Profile in Chronic Periodontitis Patients with and without Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Dis Markers, 2016. **2016**: p. 4801418.
14. Nascimento, G.G., et al., *Is there a relationship between obesity and tooth loss and edentulism? A systematic review and meta-analysis*. Obes Rev, 2016. **17**(7): p. 587-98.
15. Nascimento, G.G., et al., *Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis*. J Clin Periodontol, 2015. **42**(6): p. 495-505.
16. Martens, L., et al., *Association between overweight/obesity and periodontal disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. Eur Arch Paediatr Dent, 2017. **18**(2): p. 69-82.
17. Keller, A., et al., *Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review*. J Periodontol, 2015. **86**(6): p. 766-76.
18. Paisi, M., et al., *Body mass index and dental caries in young people: a systematic review*. BMC Pediatr, 2019. **19**(1): p. 122.
19. Hayden, C., et al., *Obesity and dental caries in children: a systematic review and meta-analysis*. Community Dent Oral Epidemiol, 2013. **41**(4): p. 289-308.
20. Silva, A.E., et al., *Obesity and dental caries: systematic review*. Rev Saude Publica, 2013. **47**(4): p. 799-812.
21. Hooley, M., et al., *Body mass index and dental caries in children and adolescents: a systematic review of literature published 2004 to 2011*. Syst Rev, 2012. **1**: p. 57.
22. Moura-Grec, P.G., et al., *Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis*. Cien Saude Colet, 2014. **19**(6): p. 1763-72.
23. Chaffee, B.W. and S.J. Weston, *Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis*. J Periodontol, 2010. **81**(12): p. 1708-24.
24. Suvan, J., et al., *Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review*. Obes Rev, 2011. **12**(5): p. e381-404.
25. Kantovitz, K.R., et al., *Obesity and dental caries--A systematic review*. Oral Health Prev Dent, 2006. **4**(2): p. 137-44.
26. Glurich, I. and A. Acharya, *Updates from the Evidence Base Examining Association between Periodontal Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Current Status and Clinical Relevance*. Curr Diab Rep, 2019. **19**(11): p. 121.
27. Nascimento, G.G., et al., *Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies*. Acta Diabetol, 2018. **55**(7): p. 653-667.
28. Nardi, G.M., et al., *Does Diabetes Induce the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Periodontal Tissues? A Systematic Review*. Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(8).

29. Ismail, A.F., C.P. McGrath, and C.K. Yiu, *Oral health of children with type 1 diabetes mellitus: A systematic review*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015. **108**(3): p. 369-81.
30. Wang, Y., 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**(1): p. 213.
31. Coelho, A.S., et al., *Dental caries, diabetes mellitus, metabolic control and diabetes duration: A systematic review and meta-analysis*. *J Esthet Restor Dent*, 2020. **32**(3): p. 291-309.
32. Segura-Egea, J.J., et al., *Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis*. *Clin Oral Investig*, 2016. **20**(6): p. 1133-41.
33. Cabanillas-Balsera, D., et al., *Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis*. *Int Endod J*, 2019. **52**(3): p. 297-306.
34. Chrcanovic, B.R., T. Albrektsson, and A. Wennerberg, *Diabetes and oral implant failure: a systematic review*. *J Dent Res*, 2014. **93**(9): p. 859-67.
35. Monje, A., A. Catena, and W.S. Borgnakke, *Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis*. *J Clin Periodontol*, 2017. **44**(6): p. 636-648.
36. López-Pintor, R.M., et al., *Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients*. *J Diabetes Res*, 2016. **2016**: p. 4372852.
37. Otero Rey, E.M., et al., *Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis*. *Oral Dis*, 2019. **25**(5): p. 1253-1264.
38. Martorano-Fernandes, L., et al., *Oral candidiasis and denture stomatitis in diabetic patients: Systematic review and meta-analysis*. *Braz Oral Res*, 2020. **34**: p. e113.
39. Sundhedsstyrelsen, *National klinisk retningslinje for fastlæggelse af intervaller mellem diagnostiske undersøgelser i tandplejen*. 2016.
40. National Institute for Health and Care Excellence, *Oral health: local authorities and partners 2020*.
41. Nibali, L., et al., *Clinical review: Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(3): p. 913-20.
42. Daudt, L.D., et al., *Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis*. *Braz Oral Res*, 2018. **32**: p. e35.
43. Papi, P., et al., *Peri-implant diseases and metabolic syndrome components: a systematic review*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018. **22**(4): p. 866-875.
44. Souza, M.L., et al., *Association between metabolic syndrome and tooth loss: A systematic review and meta-analysis*. *J Am Dent Assoc*, 2019. **150**(12): p. 1027-1039.e7.
45. Scalioni, F.A.R., et al., *Periodontal disease in patients with Down syndrome: A systematic review*. *J Am Dent Assoc*, 2018. **149**(7): p. 628-639.e11.
46. Anders, P.L. and E.L. Davis, *Oral health of patients with intellectual disabilities: a systematic review*. *Spec Care Dentist*, 2010. **30**(3): p. 110-7.
47. Deps, T.D., et al., *Association between Dental Caries and Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *PLoS One*, 2015. **10**(6): p. e0127484.
48. Moreira, M.J., et al., *Dental caries in individuals with Down syndrome: a systematic review*. *Int J Paediatr Dent*, 2016. **26**(1): p. 3-12.
49. Royal College of Surgeons of England, *Clinical Guidelines and Integrated Care Pathways for the Oral Health Care of People with Learning Disabilities*. 2012.
50. Regionsenter for habiliteringstjenesten for barn og unge, *Retningslinje for oppfølging av barn og unge med Down syndrom*, O. Universitetssykehus, Editor. 2017.
51. Papageorgiou, S.N., et al., *Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis*. *J Clin Periodontol*, 2017. **44**(4): p. 382-393.
52. Souto-Souza, D., et al., *Association between developmental defects of enamel and celiac disease: A meta-analysis*. *Arch Oral Biol*, 2018. **87**: p. 180-190.
53. Nieri, M., et al., *Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies*. *J Dent*, 2017. **65**: p. 1-10.
54. Store norske leksikon. *Dental flurose*. 2021; Available from: https://sml.snl.no/dental_flurose.
55. National Institute for Health and Care Excellence, *Celiac disease: recognition, assessment and management*. 2020.
56. Pawlaczuk-Kamieńska, T., et al., *Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis - A systematic review*. *J Cyst Fibros*, 2019. **18**(6): p. 762-771.
57. Chi, D.L., *Dental caries prevalence in children and adolescents with cystic fibrosis: a qualitative systematic review and recommendations for future research*. *Int J Paediatr Dent*, 2013. **23**(5): p. 376-86.
58. Speyer, R., et al., *Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: a systematic review and meta-analyses*. *Dev Med Child Neurol*, 2019. **61**(11): p. 1249-1258.

59. National Institute for Health and Care Excellence, *Cerebral palsy in under 25s: assessment and management* 2020.
60. Alaizari, N.A., et al., *Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis*. Aust Dent J, 2016. **61**(3): p. 282-7.
61. Lodi, G., et al., *Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review*. Br J Dermatol, 2004. **151**(6): p. 1172-81.
62. Bensi, C., et al., *Relationship between preterm birth and developmental defects of enamel: A systematic review and meta-analysis*. Int J Paediatr Dent, 2020. **30**(6): p. 676-686.
63. Jacobsen, P.E., et al., *Developmental enamel defects in children born preterm: a systematic review*. Eur J Oral Sci, 2014. **122**(1): p. 7-14.
64. Pillai, R.S., et al., *Oral Health and Brain Injury: Causal or Casual Relation?* Cerebrovasc Dis Extra, 2018. **8**(1): p. 1-15.
65. Dai, R., et al., *A systematic review and meta-analysis of clinical, microbiological, and behavioural aspects of oral health among patients with stroke*. J Dent, 2015. **43**(2): p. 171-80.
66. Helseidretoratet, *Hjerneslag - Nasjonal faglig retningslinje*. 2021.
67. National Institute for Health and Care Excellence, *Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management*. 2019.
68. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Management of patients with stroke: identification and management of dysphagia*. 2010.
69. Akcali, A., et al., *Periodontal condition of patients with Thalassemia Major: A systematic review and meta-analysis*. Arch Oral Biol, 2019. **102**: p. 113-121.
70. Kapferer-Seebacher, I., et al., *Periodontal manifestations of Ehlers-Danlos syndromes: A systematic review*. J Clin Periodontol, 2017. **44**(11): p. 1088-1100.
71. Norsk helseinformatikk. *Ehlers-Danlos' syndrom*. 2019; Available from: <https://nhi.no/sykdommer/barn/arvelige-og-medfodte-tilstander/ehlers-danlos-syndrom/>.
72. Sosialstyrelsen, *Ehlers-Danlos syndrom*. 2018.
73. Aminoshariae, A., et al., *Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review*. J Endod, 2017. **43**(4): p. 514-519.
74. Folkehelseinstituttet, *Tannhelsestatus i Norge - en oppsummering av kunnskap*. 2009.
75. Limeira, F.I.R., et al., *Dental caries and developmental defects of enamel in individuals with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis*. Oral Dis, 2019. **25**(6): p. 1446-1464.
76. Kellesarian, S.V., et al., *Association between periodontal disease and polycystic ovary syndrome: a systematic review*. Int J Impot Res, 2017. **29**(3): p. 89-95.
77. Fuertes-González, M.C., F.J. Silvestre, and J.M. Almerich-Silla, *Oral findings in Rett syndrome: a systematic review of the dental literature*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2011. **16**(1): p. e37-41.
78. Molina-García, A., et al., *Impact of rare diseases in oral health*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2016. **21**(5): p. e587-94.
79. Travaglino, A., et al., *Sjögren Syndrome in Primary Salivary Gland Lymphoma*. Am J Clin Pathol, 2020. **153**(6): p. 719-724.
80. SBU, *Behandling av hetsättningsstörning - En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter*, in RAPPORT SBU UTVÄRDERAR 2016.
81. NHS Scotland, *Oral health improvement strategy for priority groups*. 2012.
82. Khalighinejad, N., et al., *Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis*. J Endod, 2016. **42**(10): p. 1427-34.
83. Guo, H., et al., *What sleep behaviors are associated with bruxism in children? A systematic review and meta-analysis*. Sleep Breath, 2017. **21**(4): p. 1013-1023.
84. Wang, J., et al., *The risk of periodontitis for peripheral vascular disease: a systematic review*. Rev Cardiovasc Med, 2019. **20**(2): p. 81-89.
85. Yang, S., et al., *Association between periodontitis and peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis*. BMC Cardiovasc Disord, 2018. **18**(1): p. 141.
86. Kaschwich, M., et al., *The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease-A Systematic Review*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(12).
87. Salhi, L., et al., *Can Periodontitis Influence the Progression of Abdominal Aortic Aneurysm? A Systematic Review*. Angiology, 2019. **70**(6): p. 479-491.
88. Schmitt, A., et al., *Periodontitis and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Periodontol, 2015. **42**(11): p. 977-87.
89. Muñoz Aguilera, E., et al., *Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis*. Cardiovasc Res, 2020. **116**(1): p. 28-39.

90. Martin-Cabezas, R., et al., *Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis*. *Am Heart J*, 2016. **180**: p. 98-112.
91. Humphrey, L.L., et al., *Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis*. *J Gen Intern Med*, 2008. **23**(12): p. 2079-86.
92. Bahekar, A.A., et al., *The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis*. *Am Heart J*, 2007. **154**(5): p. 830-7.
93. Mustapha, I.Z., et al., *Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis*. *J Periodontol*, 2007. **78**(12): p. 2289-302.
94. Scannapieco, F.A., R.B. Bush, and S. Paju, *Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review*. *Ann Periodontol*, 2003. **8**(1): p. 38-53.
95. Madianos, P.N., G.A. Bobetsis, and D.F. Kinane, *Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births?* *J Clin Periodontol*, 2002. **29 Suppl 3**: p. 22-36; discussion 37-8.
96. National Institute for Health and Care Excellence, *Oral health: local authorities and partners in Public health guideline*. 2014, National Institute for Health and Care Excellence.
97. Nguyen, A.T.M., et al., *The association of periodontal disease with the complications of diabetes mellitus. A systematic review*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020. **165**: p. 108244.
98. Graziani, F., et al., *A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review*. *J Clin Periodontol*, 2018. **45**(2): p. 167-187.
99. Borgnakke, W.S., et al., *Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence*. *J Periodontol*, 2013. **84**(4 Suppl): p. S135-52.
100. Ziukaite, L., D.E. Slot, and F.A. Van der Weijden, *Prevalence of diabetes mellitus in people clinically diagnosed with periodontitis: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies*. *J Clin Periodontol*, 2018. **45**(6): p. 650-662.
101. Wang, Q., et al., *The association between chronic periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Periodontol*, 2016. **43**(3): p. 206-15.
102. Kellesarian, S.V., et al., *Association Between Periodontal Disease and Erectile Dysfunction: A Systematic Review*. *Am J Mens Health*, 2018. **12**(2): p. 338-346.
103. Liu, L.H., et al., *Chronic periodontitis and the risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Impot Res*, 2017. **29**(1): p. 43-48.
104. Fagundes, N.C.F., et al., *Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis*. *Vasc Health Risk Manag*, 2019. **15**: p. 519-532.
105. Leira, Y., et al., *Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Epidemiol*, 2017. **32**(1): p. 43-53.
106. Nadim, R., et al., *Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis*. *Eur J Epidemiol*, 2020. **35**(9): p. 821-833.
107. Tonsekar, P.P., S.S. Jiang, and G. Yue, *Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review*. *Gerodontology*, 2017. **34**(2): p. 151-163.
108. Leira, Y., et al., *Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis*. *Neuroepidemiology*, 2017. **48**(1-2): p. 21-31.
109. Wu, Y., et al., *Hematopoietic and lymphatic cancers in patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2020. **25**(1): p. e21-e28.
110. Maisonneuve, P., S. Amar, and A.B. Lowenfels, *Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(5): p. 985-995.
111. Alakhali, M.S., et al., *The potential association between periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review*. *Clin Oral Investig*, 2018. **22**(9): p. 2965-2974.
112. World Health Organization, *Oral health*. 2021, World Health Organization.
113. Oh, B., et al., *Association between residual teeth number in later life and incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis*. *BMC Geriatr*, 2018. **18**(1): p. 48.
114. Fang, W.L., et al., *Tooth loss as a risk factor for dementia: systematic review and meta-analysis of 21 observational studies*. *BMC Psychiatry*, 2018. **18**(1): p. 345.
115. Chen, H., et al., *Teeth loss, teeth brushing and esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *Sci Rep*, 2015. **5**: p. 15203.
116. Fagundes, N.C.F., et al., *Association between Tooth Loss and Stroke: A Systematic Review*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020. **29**(8): p. 104873.

117. Peng, J., et al., *The relationship between tooth loss and mortality from all causes, cardiovascular diseases, and coronary heart disease in the general population: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies*. Biosci Rep, 2019. **39**(1).
118. Kudsi, Z., et al., *Assessment of Psychological Disturbance in Patients with Tooth Loss: A Systematic Review of Assessment Tools*. J Prosthodont, 2020. **29**(3): p. 193-200.
119. World Health Organization, *Oral health: Policy basis 2021*, World Health Organization,.
120. Berlin-Broner, Y., M. Febbraio, and L. Levin, *Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature*. Int Endod J, 2017. **50**(9): p. 847-859.
121. Bressan, V., et al., *The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: A systematic review*. Cancer Treat Rev, 2016. **45**: p. 105-19.
122. Moore, C., et al., *Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review*. Oral Oncol, 2020. **100**: p. 104484.
123. Hong, C.H., et al., *A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy*. Support Care Cancer, 2010. **18**(8): p. 1007-21.
124. Fonseca, J.M., et al., *The impact of head and neck radiotherapy on the dentine-enamel junction: a systematic review*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2020. **25**(1): p. e96-e105.
125. Gawade, P.L., et al., *A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(3): p. 407-16.
126. Lalla, R.V., et al., *A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy*. Support Care Cancer, 2010. **18**(8): p. 985-92.
127. Trotti, A., et al., *Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review*. Radiother Oncol, 2003. **66**(3): p. 253-62.
128. Sunhedsstyrelsen, *Pakkeforløb for hoved- og halskræft*. 2020, Sunhedsstyrelsen.
129. Sundhedsstyrelsen, *Vidensopsamling på senfølger efter kræft hos voksne*. 2017, Sundhedsstyrelsen.
130. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn*, in *Nasjonale faglige retningslinjer*. 2020, Helsedirektoratet: Oslo.
131. Clyde, N.G.G.a., *Mucositis - diagnosis and treatment*. 2021.
132. Lee, S.H., et al., *Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis*. Osteoporos Int, 2014. **25**(3): p. 1131-9.
133. Chamizo Carmona, E., et al., *Systematic literature review of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis*. Reumatol Clin, 2013. **9**(3): p. 172-7.
134. Mauri, D., et al., *Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **116**(3): p. 433-9.
135. Hess, L.M., et al., *Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users*. Am J Med, 2008. **121**(6): p. 475-483.e3.
136. National Institute for Health and Care Excellence, *Bisphosphonates for treating osteoporosis*, in *Patient decision aid*. 2019, National Institute for Health and Care Excellence.
137. Lasheen, S., et al., *Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis*. Expert Rev Anticancer Ther, 2017. **17**(9): p. 851-856.
138. Abdel-Rahman, O. and M. Fouad, *Risk of mucocutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis*. Expert Rev Anticancer Ther, 2014. **14**(6): p. 751-60.
139. National Institute for Health and Care Excellence, *Low-level laser therapy for preventing or treating oral mucositis caused by radiotherapy or chemotherapy*, in *Interventional procedures guidance*. 2018, National Institute for Health and Care Excellence.
140. National Institute for Health and Care Excellence, *Fluorouracil chemotherapy: The My5-FU assay for guiding dose adjustment*, in *Diagnostics guidance*. 2014, National Institute for Health and Care Excellence.
141. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Long term follow up of survivors of childhood cancer in A national clinical guideline*. 2013, Scottish Intercollegiate Guidelines Network
142. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pancreaskreft*, in *Nasjonale faglige retningslinjer*. 2017, Oslo: Oslo.
143. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen*, in *Nasjonale faglige retningslinjer*. 2019, Helsedirektoratet.
144. Norsk helseinformatikk, *Munnhuleplager*. 2020, Norsk helseinformatikk.

145. Sundhedsstyrelsen, *Oppfølgingsprogram for hoved- og halskræft*, in *Faglig rådgivning 2015*, Sundhedsstyrelsen.
146. Chaudhry, H.M., et al., *The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. **22**(4): p. 605-616.
147. National Institute for Health and Care Excellence, *Hypoglossal nerve stimulation for moderate to severe obstructive sleep apnoea in Interventional procedures guidance 2017*, National Institute for Health and Care Excellence.
148. National Institute for Health and Care Excellence, *Spasticity in under 19s: management*, in *Clinical guidance*. 2012, National Institute for Health and Care Excellence.
149. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft*, in *Nasjonale faglige retningslinjer*. 2021, Helsedirektoratet.
150. Sundhedsstyrelsen, *Referanceprogram for skizofreni*, U.a.e.a.n.a. SfR, Editor. 2004, 2021.
151. National Institute for Health and Care Excellence, *Generalised anxiety disorder: quetiapine*, in *Evidence summary*. 2013, National Institute for Health and Care Excellence.
152. Helsedirektoratet, *Nasjonalt faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser*. **2013**.
153. Gusman, D.J.R., et al., *Periodontal disease severity in subjects with dementia: A systematic review and meta-analysis*. *Arch Gerontol Geriatr*, 2018. **76**: p. 147-159.
154. Delwel, S., et al., *Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues*. *Clin Oral Investig*, 2018. **22**(1): p. 93-108.
155. Delwel, S., 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**(1): p. 17-32.
156. Kisely, S., et al., *A systematic review and meta-analysis of the association between poor oral health and severe mental illness*. *Psychosom Med*, 2015. **77**(1): p. 83-92.
157. Helsedirektoratet, *Ernæring og oral helse ved demens*. 2020.
158. Sundhedsstyrelsen, *Nasjonalt klinisk retningslinje for utredning og behandling af demens*. 2013.
159. Cademartori, M.G., et al., *Is depression associated with oral health outcomes in adults and elders? A systematic review and meta-analysis*. *Clin Oral Investig*, 2018. **22**(8): p. 2685-2702.
160. Araújo, M.M., et al., *Association between depression and periodontitis: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Periodontol*, 2016. **43**(3): p. 216-28.
161. Kisely, S., et al., *The oral health of people with anxiety and depressive disorders - a systematic review and meta-analysis*. *J Affect Disord*, 2016. **200**: p. 119-32.
162. Corridore, D., et al., *Prevalence of oral disease and treatment types proposed to children affected by Autistic Spectrum Disorder in Pediatric Dentistry: a Systematic Review*. *Clin Ter*, 2020. **171**(3): p. e275-e282.
163. da Silva, S.N., et al., *Oral health status of children and young adults with autism spectrum disorders: systematic review and meta-analysis*. *Int J Paediatr Dent*, 2017. **27**(5): p. 388-398.
164. Kisely, S., et al., *Association between poor oral health and eating disorders: systematic review and meta-analysis*. *Br J Psychiatry*, 2015. **207**(4): p. 299-305.
165. Hermont, A.P., et al., *Tooth erosion and eating disorders: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2014. **9**(11): p. e111123.
166. Helsedirektoratet, *Tannhelse - Helsefremmende og forebyggende tiltak for voksne over 20 år*. 2019.
167. Sosialstyrelsen, *Vård av ätstörningar: Aktuellt kunskapsläge och behov av kunskapsstöd hos hälso- och sjukvården*. 2019.
168. Sundhedsstyrelsen, *Spiseforstyrrelser: Anbefalinger for organisation og behandling*. 2005.
169. Yang, M., et al., *Poor oral health in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis*. *Schizophr Res*, 2018. **201**: p. 3-9.
170. Decker, A., et al., *The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review*. *Clin Oral Investig*, 2020. **24**(1): p. 1-12.
171. Peruzzo, D.C., et al., *A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease*. *J Periodontol*, 2007. **78**(8): p. 1491-504.
172. Polmann, H., et al., *Association between sleep bruxism and anxiety symptoms in adults: A systematic review*. *J Oral Rehabil*, 2019. **46**(5): p. 482-491.
173. Gomes, M.A.B., et al., *Are maternal mental disorders associated with children's oral health? A systematic review*. *Int J Paediatr Dent*, 2020. **30**(3): p. 252-264.
174. Abdel-Rahman, O. and M. Fouad, *Risk of mucocutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with sunitinib: a critical review and meta analysis*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015. **15**(1): p. 129-41.

175. Carson, S.J., *No consistent association found between dental caries and body mass index in children*. *Evid Based Dent*, 2018. **19**(2): p. 38-39.
176. Dias, B.L., A.R. Fernandes, and H.S. Maia Filho, *Sialorrhea in children with cerebral palsy*. *J Pediatr (Rio J)*, 2016. **92**(6): p. 549-558.
177. Flores, B.M., A. O'Connor, and A.C. Moss, *Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis*. *Gastrointest Endosc*, 2017. **86**(6): p. 1006-1011.e8.
178. Gawron-Jakubek, W., et al., *Coexistence of tooth agenesis and ovarian cancer - a systematic literature review*. *Ginekol Pol*, 2019. **90**(12): p. 707-710.
179. González Navarro, B., X. Pintó Sala, and E. Jané Salas, *Relationship between cardiovascular disease and dental pathology. Systematic review*. *Med Clin (Barc)*, 2017. **149**(5): p. 211-216.
180. Indrastiti, R.K., Wardhany, Il, and A.I. Soegyanto, *Oral manifestations of HIV: Can they be an indicator of disease severity? (A systematic review)*. *Oral Dis*, 2020. **26 Suppl 1**: p. 133-136.
181. Jokubauskas, L. and A. Baltrušaitytė, *Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and sleep bruxism: a systematic review*. *J Oral Rehabil*, 2017. **44**(2): p. 144-153.
182. Katsanos, K.H., et al., *Oral Cancer and Oral Precancerous Lesions in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review*. *J Crohns Colitis*, 2015. **9**(11): p. 1043-52.
183. Lazzerini, M., M. Bramuzzo, and A. Ventura, *Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: systematic review*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(23): p. 7497-504.
184. Martínez-Maestre, M., et al., *Periodontitis and osteoporosis: a systematic review*. *Climacteric*, 2010. **13**(6): p. 523-9.
185. Mulimani, P., et al., *Treatment of dental complications in sickle cell disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. **12**(12): p. Cd011633.
186. Nabil, S. and N. Samman, *Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011. **40**(3): p. 229-43.
187. Napeñas, J.J., et al., *Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007. **103**(1): p. 48-59.
188. Nascimento, G.G., et al., *Does periodontal treatment have an effect on clinical and immunological parameters of periodontal disease in obese subjects? A systematic review and meta-analysis*. *Clin Oral Investig*, 2016. **20**(4): p. 639-47.
189. Palla, B., et al., *Systematic review of oral manifestations related to hyperparathyroidism*. *Clin Oral Investig*, 2018. **22**(1): p. 1-27.
190. Papageorgiou, S.N., et al., *Effect of overweight/obesity on response to periodontal treatment: systematic review and a meta-analysis*. *J Clin Periodontol*, 2015. **42**(3): p. 247-61.
191. Pérez-Losada, F.L., et al., *Correlation between periodontal disease management and metabolic control of type 2 diabetes mellitus. A systematic literature review*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2016. **21**(4): p. e440-6.
192. Ryan, M.E., O. Carnu, and A. Kamer, *The influence of diabetes on the periodontal tissues*. *J Am Dent Assoc*, 2003. **134 Spec No**: p. 34s-40s.
193. Schimmel, M., et al., *Oro-facial impairment in stroke patients*. *J Oral Rehabil*, 2017. **44**(4): p. 313-326.

Vedlegg - kvalitetsvurdering av inkluderte oversikter



Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Abdel-Rahman and Fouad	[174]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Akcali, Yildiz, Akcali, Huck and Friedmann	[69]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Akram, Abduljabb ar, Abu Hassan, Javed and Vohra	[13]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Alaizari, Al-Maweri, Al-Shamiri, Tarakji and Shugaa-Addin	[60]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifi- sering av primærstu- dier?	2. Tilfredsstil- lende søk?	3. Er inklusjons- kriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter ?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammen- fattning av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammen- fattet?	9. Er publikasjo- nens konklusjo- ner underbyg- get av dataene?	10. God viten- skapelig kvalitet?	Samlet kvalitets- vurdering
Alakhali, Al-Maweri, Al-Shamiri, Al-Haddad and Halboub	[111]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Aminoshariae, Kulild, Mickel and Fouad	[73]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Høy
Anders and Davis	[46]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Høy
Araújo, Martins, Costa, Cota, Faria, Cunha and Costa	[160]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Bahekar, Singh, Saha, Molnar and Arora	[92]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Bensi, Costacurta, Belli, Paradiso and Docimo	[62]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Berlin-Broner, Febbraio and Levin	[120]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Høy
Borgnakke, Ylöstalo, Taylor and Genco	[99]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Høy
Bressan, Stevanin, Bianchi, Aleo, Bagnasco and Sasso	[121]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Moderat

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Cabanillas-Balsera, Martín-González, Montero-Miralles, Sánchez-Domínguez, Jiménez-Sánchez and Segura-Egea	[33]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Cademartori, Gastal, Nascimonto, Demarco and Corrêa	[159]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Carson (Chen)	[175]	Kun omtale av Chens artikkel (også inkludert i vårt materiale)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Chaffee and Weston	[23]		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Chamizo Carmona, Gallego Flores, Loza Santamaría, Herrero Olea and Rosario Lozano	[133]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Chaudhry, Bruce, Wolf, Litzow, Hogan, Patnaik, Kremers, Phillips and Hashmi	[146]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Moderat
Chen, Nie, Zhu and Lu	[115]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Chen, Zhi, Zhou, Tao, Wu and Lin	[10]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Chi	[57]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat
Chrcanovic, Albrektsson and Wennerberg	[34]	-	Ja	Uklart	Uklart	Uklart	Uklart	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Moderat
Coelho, Amaro, Caramelo, Paula, Marto, Ferreira, Botelho and Carrilho	[31]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Corridore, Zumbo, Corvino, Guaragna, Bossù, Polimeni and Vozza	[162]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Uklart	Uklart	Uklart	Uklart	Moderat
D'Aiuto, Gable, Syed, Allen, Wanyonyi and Gallagher	[5]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
da Silva, Gimenez, Souza, Mello-Moura, Raggio, Morimoto, Lara, Soares and Tedesco	[163]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Dai, Lam, Lo, Li, Wen and McGrath	[65]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Daly, Thompsell, Sharpling, Rooney, Hillman, Wanyonyi, White and Gallagher	[6]		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Daudt, Muszkopf, Mendez, Remonti, Leitão, Gross, Weidlich and Oppermann	[42]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Decker, Askar, Tattan, Taichman and Wang	[170]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Delwel, Binnekade, Perez, Hertogh, Scherder and Lobbezoo	[154]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Delwel, Binnekade, Perez, Hertogh, Scherder and Lobbezoo	[154]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Deps, Angelo, Martins, Paiva, Pordeus and Borges-Oliveira	[47]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Dias, Fernandes and Maia Filho	[176]	-	Uklart	Uklart	Nei	Nei	Nei	Uklart	Nei	Uklart	Uklart	Nei	Mangelfull

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Dietrich, Webb, Stenhouse, Pattni, Ready, Wanyonyi, White and Gallagher	[7]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Fagundes, Almeida, Vilhena, Magno, Maia and Lima	[104]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Fagundes, Couto, Brandão, Lima, Bittencourt, Souza-Rodrigues, Freire, Maia and Lima	[116]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Fang, Jiang, Gu, Wei, Fan, Liao, Zheng, Liao, Xiong, Li, Xiao and Liu	[114]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Flores, O'Connor and Moss	[177]	Virker ikke å omhandle oral tilstand: slimhinnebetennelse i tarm?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Fonseca, Troconis, Palmier, Gomes-Silva, Paglioni, Araújo, Arboleda, Filho, González-Arriagada, Goes, Lopes, Brandão, Vargas, Ribeiro and Santos-Silva	[124]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Fuertes-González, Silvestre and Almerich-Silla	[77]	-	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Uklart	Nei	Uklart	Uklart	Uklart	Moderat

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Gawade, Hudson, Kaste, Neglia, Constine, Robison and Ness	[125]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Høy
Gawron-Jakubek, Spaczynska, Pitynski and Loster	[178]	-	Ja	Uklart	Ja	Nei	Uklart	Uklart	Nei	Uklart	Ja	Nei	Mangelfull
Glurich and Acharya	[26]	-	Nei	Uklart	Nei	Uklart	Nei	Nei	Nei	Uklart	Ja	Uklart	Mangelfull
Gomes, Cademartori, Goettems and Azevedo	[173]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
González Navarro, Pintó Sala and Jané Salas	[179]	-	Ja	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Nei	Nei	Uklart	Uklart	Uklart	Mangelfull

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Graziani, Gennai, Solini and Petrini	[98]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Høy
Guo, Wang, Li, Ma, Niu and Qiu	[83]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Gusman, Mello-Neto, Alves, Matheus, Ervolino, Theodoro and de Almeida	[153]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Hayden, Bowler, Chambers, Freeman, Humphris, Richards and Cecil	[19]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Ekklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Herlofson and Løken		Ikke systematisk oppsummering	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hermont, Oliveira, Martins, Paiva, Pordeus and Auad	[1 65]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Hess, Jeter, Benham-Hutchins and Alberts	[1 35]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Hong, Napeñas, Hodgson, Stokman, Mathers-Stauffer, Elting, Spijkervet and Brennan	[1 23]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Hooley, Skouteris, Boganin, Satur and Kilpatrick	[21]	-	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat
Humphrey, Fu, Buckley, Freeman and Helfand	[91]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Indrastiti, Wardhany and Soegyanto	[180]	-	Uklart	Nei	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Uklart	Uklart	Nei	Mangelfull
Ismail, McGrath and Yiu	[29]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Jacobsen, Haubek, Henriksen, Østergaard and Poulsen	[63]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Jokubauskas and Baltrušaitytė	[181]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Kantovitz, Pascon, Rontani and Gavião	[25]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Kapferer-Seebacher, Lundberg, Malfait and Zschocke	[70]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Kaschwich, Behrendt, Heydecke, Bayer, Debus, Seedorf and Aarabi	[86]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Katsanos, Roda, Brygo, Delaporte and Colombel	[182]	-	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Nei	Nei	Uklart	Uklart	Uklart	Mangelfull
Keller, Rohde, Raymond and Heitmann	[17]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Kellesarian , Kellesarian , Ros Malignaggi, Al-Askar, Ghanem, Malmstrom and Javed	[102]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjons konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Kellesarian , Malignaggi, Kellesarian , Al-Kheraif, Alwageet, Malmstrom , Romanos and Javed	[76]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Khalighinejad, Aminoshariae, Aminoshariae, Kulild, Mickel and Fouad	[82]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Khan, Barrington, Bettiol, Barnett and Crocombe	[12]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Kisely, Baghaie, Lalloo and Johnson	[156]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Kisely, Baghaie, Lalloo, Siskind and Johnson	[164]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Kisely, Sawyer, Siskind and Lalloo	[161]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Kudsi, Fenlon, Johal and Baysan	[118]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Lalla, Latortue, Hong, Ariyawardana, D'Amato-Palumbo, Fischer, Martof, Nicolatou-Galitis, Patton, Elting, Spijkervet and Brennan	[126]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Lasheen, Shohdy, Kassem and Abdel-Rahman	[137]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Lazzerini, Bramuzzo and Ventura	[183]	-	Ja	Ja	Ja	Nei	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Uklart	Mangelfull

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Lee, Chang, Lee, Chan and Lee	[132]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Leira, Domínguez, Seoane, Seoane-Romero, Pías-Peleteiro, Takkouche, Blanco and Aldrey	[108]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Leira, Seoane, Blanco, Rodríguez-Yáñez, Takkouche, Blanco and Castillo	[105]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Limeira, Yamauti, Moreira, Galdino, de Magalhães and Abreu	[75]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Liu, Li, Zhong, Li, Yang, Kang, Zhao, Li, Wan and Zhao	[103]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Lodi, Giuliani, Majorana, Sardella, Bez, Demarosi and Carrassi	[61]	-	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat

Forfatter	Referanse	Ekklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
López-Pintor, Casañas, González-Serrano, Serrano, Ramírez, de Arriba and Hernández	[36]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Løkken and Skoglund		-	Nei	Uklart	Nei	Uklart	Nei	Nei	Nei	Uklart	Uklart	Uklart	Mangelfull
Madianos, Bobetsis and Kinane	[95]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Maisonnette, Amar and Lowenfels	[110]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Manger, Walshaw, Fitzgerald, Doughty, Wanyonyi, White and Gallagher	[8]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Martens, De Smet, Yusof and Rajasekharan	[16]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Martin-Cabezas, Seelam, Petit, Agossa, Gaertner, Tenenbaum, Davideau and Huck	[90]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjons konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Martínez-Maestre, González-Cejudo, Machuca, Torrejón and Castelo-Branco	[184]	-	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Uklart	Ja	Ja	Ja	Mangelfull
Martorano - Fernandes, Dornelas-Figueira, Marcello-Machado, Silva, Magno, Maia and Del Bel Cury	[38]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjons-kriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Mauri, Valachis, Polyzos, Polyzos, Kamposioras and Pesce	[134]	-	Ja	Ja	Uklart	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat
Molina-García, Castellanos-Cosano, Machuca-Portillo and Posada-de la Paz	[78]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat
Monje, Catena and Borgnakke	[35]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjons konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Monteiro, Pellizzer, Araújo Lemos, de Moraes and do Egito Vasconcelos	[11]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Moore, McLister, Cardwell, O'Neill, Donnelly and McKenna	[1 22]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Moreira, Schwertner, Jardim and Hashizume	[48]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Moura-Grec, Marsicano, Carvalho and Sales-Peres	[22]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Ekklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjons-kriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Mulimani, Ballas, Abas and Karanth	[185]	Ikke relevant for forskningsspørsmålene, fokus på behandling for oral sykdom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Muñoz Aguilera, Suvan, Buti, Czesnikiewicz-Guzik, Barbosa Ribeiro, Orlandi, Guzik, Hingorani, Nart and D'Aiuto	[89]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Mustapha, Debrey, Oladubu and Ugarte	[93]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Nabil and Samman	[186]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Nei	Uklart	Ja	Ja	Ja	Mangelfull
Nadim, Tang, Dilmohamed, Yuan, Wu, Bakre, Partridge, Ni, Copeland, Anstey and Chen	[106]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Napeñas, Brennan, Bahrani-Mougeot, Fox and Lockhart	[187]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Uklart	Uklart	Uklart	Uklart	Mangelfull

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Nardi, Ferrara, Converti, Cesarano, Scacco, Grassi, Gnoni, Grassi and Rapone	[28]	-	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Nei	Uklart	Uklart	Ja	Uklart	Mangelfull
Nascimento, Leite, Conceição, Ferrúa, Singh and Demarco	[14]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Nascimento, Leite, Do, Peres, Correa, Demarco and Peres	[188]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Nascimento, Leite, Vestergaard, Scheutz and López	[27]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Nguyen, Akhter, Garde, Scott, Twigg, Colagiuri, Ajwani and Eberhard	[97]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Nibali, Tatarakis, Needleman, Tu, D'Aiuto, Rizzo and Donos	[41]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Nieri, Tofani, Defraia, Giuntini and Franchi	[53]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Oh, Han, Han, Liu, Ukken, Chang, Dounis and Yoo	[113]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Otero Rey, Yáñez-Busto, Rosa Henriques, López-López and Blanco-Carrión	[37]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Paisi, Kay, Bennett, Kaimi, Witton, Nelder and Lapthorne	[18]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Palla, Burian, Fliefel and Otto	[189]	-	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Nei	Ja	Uklart	Ja	Uklart	Mangelfull

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Papageorgiou, Hagner, Nogueira, Franke, Jäger and Deschner	[51]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Papageorgiou, Reichert, Jäger and Deschner	[190]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Papi, Letizia, Pilloni, Petramala, Saracino, Rosella and Pompa	[43]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Pawlaczyk - Kamieńska, Borysewicz -Lewicka, Śniatała, Batura-Gabryel and Cofta	[56]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Peng, Song, Han, Chen, Yin, Zhu and Song	[117]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Pérez-Losada, Jané-Salas, Sabater-Recolons, Estrugo-Devesa, Segura-Egea and López-López	[191]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Peruzzo, Benatti, Ambrosano, Nogueira-Filho, Sallum, Casati and Nociti	[171]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Pillai, Iyer, Spin-Neto, Kothari, Nielsen and Kothari	[64]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat
Polmann, Domingos, Melo, Stuginski-Barbosa, Guerra, Porporatti, Dick, Flores-Mir and De Luca Canto	[172]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Ekklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Ryan, Carnu and Kamer	[192]	Mangler relevans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salhi, Rompen, Sakalihan, Laleman, Teughels, Michel and Lambert	[87]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Scalioni, Carrada, Martins, Ribeiro and Paiva	[45]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Scannapieco, Bush and Paju	[94]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Uklart	Uklart	Uklart	Uklart	Moderat
Schimmel, Ono, Lam and Müller	[193]	Ikke systematisk oppsummering	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Schmitt, Carra, Boutouyrie and Bouchard	[88]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Segura-Egea, Martín-González, Cabanillas-Balsera, Fouad, Velasco-Ortega and López-López	[32]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Silva, Menezes, Demarco, Vargas-Ferreira and Peres	[20]	-	Ja	Ja	Uklart	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Uklart	Uklart	Uklart	Moderat

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Souto-Souza, da Consolação Soares, Rezende, de Lacerda Dantas, Galvão and Falci	[52]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Souza, Massignan, Glazer Peres and Aurélio Peres	[44]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Skår, Løes, Thorsen, Afnan and Løes		Ikke systematisk oppsummering	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Speyer, Cordier, Kim, Cocks, Michou and Wilkes-Gillan	[58]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjonskriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjvheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjonens konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering
Suvan, D'Aiuto, Moles, Petrie and Donos	[24]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Tonsekar, Jiang and Yue	[107]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Travaglino, Giordano, Pace, Varricchio, Picardi, Pane, Staibano and Mascolo	[79]	-	Ja	Ja	Uklart	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Uklart	Ja	Uklart	Moderat
Trotti, Bellm, Epstein, Frame, Fuchs, Gwede, Komaroff, Nalysnyk and Zilberberg	[127]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon -årsak	1. Forklart metode for identifiseri ng av primærstu dier?	2. Tilfredsstil lende søk?	3. Er inklusions -kriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter ?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammen- fating av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammen- fattet?	9. Er publikasjo nens konklusjo ner underbyg get av dataene?	10. God viten- skapelig kvalitet?	Samlet kvalitets- vurdering
Wang, Geng, Sun, Zhang, Yu, Zhang and Liu	[84]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Wang, Kang, Cai, Wu and Zhao	[101]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Wang, Xing, Yu and Zhao	[30]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Wu, Shi, Li, Shi, Gu, Qian and Hong	[109]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Yang, Chen, He, Lu, Wang, Soares and Zhang	[169]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy
Yang, Zhao, Cai, Shi, Wen and Xu	[85]	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Høy

Forfatter	Referanse	Eksklusjon-sårsak	1. Forklart metode for identifisering av primærstudier?	2. Tilfredsstillende søk?	3. Er inklusjons-kriterier beskrevet?	4. Flere personer vurdert kvalitet og skjevheter?	5. Er kriterier for intern validitet forklart?	6. Er ekstern validitet vurdert ved hjelp av relevante kriterier?	7. Metode for sammenfatting av resultater beskrevet?	8. Er resultater forsvarlig sammenfattet?	9. Er publikasjons konklusjoner underbygget av dataene?	10. God vitenskapelig kvalitet?	Samlet kvalitetsvurdering				
Ziukaite, Slot and Van der Weijden		[100]	-		Ja	Ja		Ja	Ja		Ja	Uklart	Ja	J	J	J	H
														a	a	a	ø
																	y

oslo**economics**

www.osloeconomics.no

post@osloeconomics.no
Tel: +47 21 99 28 00
Fax: +47 96 63 00 90

Besøksadresse:
Kronprinsesse Märthas plass 1
0160 Oslo

Postadresse:
Postboks 1562 Vika
0118 Oslo

