

## ABSTRACT

## Oral kirurgi i lokalbedøvelse hos patienter med Ehlers-Danlos syndrom

*Introduktion* – Ehlers-Danlos syndrom (EDS) er en gruppe af arvelige bindevævssygdomme karakteriseret ved hyperelastisk hud, hypermobilitet af led og vævsskørhed. Lidelsen skyldes en mutation i et af generne, der styrer dannelsen af bindevævs kollagen. Symptomatologien varierer mellem de seks undergrupper af EDS. Odontologiske symptomer forekommer i varierende grad i form af skrøbelige slimhinder, parodontale sygdomme, underudviklet emalje og unormale pulpae med kalkifikationer samt kæbeledsdysfunktion. Manglende virkning af lokalbedøvelse ved tandbehandling opleves ofte af personer med EDS.

*Materiale og metode* – 10 personer kendt med EDS fik i lokalbedøvelse foretaget dento-alveolær kirurgi. Efter afsluttet behandling skulle patienterne angive en vurdering af smerteintensiteten under behandlingen ved hjælp af en visuel analog skala, hvor 0 var ingen smerter, og 10 var den værst tænkelige smerte.

*Resultater* – Samtlige patienter vurderede smerteintensiteten, under den kirurgiske behandling, fraset anlæggelse af lokalbedøvelse, til 0 på visuel analog skala. En patient angav smerte under luksation af en kindtand vurderet til 5 på visuel analog skala. Udover forventelig hævelse, ømhed og smerter var det postoperative forløb komplikationsfrit.

*Konklusion* – Dento-alveolær kirurgi i lokalbedøvelse kan foretages smertefrit hos personer med EDS ved at anvende tilstrækkelig mængde lokalbedøvelse, brug af beroligende medicin før det kirurgiske indgreb samt opdele behandlingen successivt.

Henvendelse til forfatter:  
Thomas Jensen, e-mail: thomas.jensen@rn.dk

# Ehlers-Danlos syndrom og lokalbedøvelse ved dento-alveolær kirurgi

Thomas Jensen, forsknings- og uddannelsesansvarlig overtlæge, specialtlæge, klinisk lektor, ph.d., Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Lars Nygaard Madsen, tandlæge, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Jette Daugaard-Jensen, overtlæge, centerleder, Odontologisk Videncenter, Rigshospitalet

**E**hlers-Danlos syndrom (EDS) er en heterogen gruppe af arvelige bindevævssygdomme, der er karakteriseret ved hyperelastisk hud, hypermobilitet af led og vævsskørhed (1). Syndromet blev første gang beskrevet af Hippokrates 400 år før Kristi fødsel, men har fået sit navn efter den danske hudlæge Edvard Ehlers og den franske hudlæge Henri Danlos, som i begyndelsen af 1900-tallet beskrev patienter med en kombination af hudforandringer og hypermobilitet af led (2). EDS forekommer lige hyppigt hos mænd og kvinder med en estimeret forekomst på 1/10.000-25.000 (3). I Danmark fødes årligt 4-6 børn med EDS, og det anslås, at der findes ca. 400-500 personer med syndromet i Danmark. EDS er forårsaget af en defekt i kollagenet eller i de proteiner, som interagerer med kollagen og giver bindevævet sin styrke og elasticitet (1). Syndromet nedarves oftest autosomal dominant, men kan også skyldes genmutationer, således at børn kan fødes med EDS, uden at forældrene har syndromet. Villefranche kriterierne opdeler EDS i seks hovedtyper på baggrund af de kliniske symptomer, histologiske karakteristika, biokemiske ændringer i kollagen samt molekylær-genetiske fund (Tabel 1) (4). Den klassiske og hypermobile type er de hyppigst forekommende, men der findes flere former for blandingstyper samt andre

yderst sjældent forekommende typer (1). Diagnosen EDS stilles fortrinsvis på baggrund af en klinisk undersøgelse af hudens strækbarhed og udseende, graden af ledernes bevægelighed, kropsholdning generelt, eventuelle fejlstillinger af led og rygsøjle,

### EMNEORD

Anesthetics;  
collagen diseases;  
dentistry;  
Ehlers-Danlos syndrome;  
rare diseases

## De seks hovedtyper af EDS

Type	Arvegang	Forekomst	Tidligere (type) klassifikation	Kliniske symptomer	Arvegang	Genetisk årsag
Klassisk	Dominant	80 %	I, II, VIII	Overelastisk hud, brede og tynde ar, sjældent involvering af indre organer/arterier, overbevægelige led, underudviklet emalje og unormale pulpae	Autosomal dominant	Defekt Kollagen V
Hypermobil	Dominant	10 %	III	Blød, dejagtig og overelastisk hud, underudviklet emalje og unormale pulpae, overbevægelige led og mange ledkomplikationer og smerter, øget blødningstendens, ingen vævsskørhed	Autosomal dominant	Ukendt
Vaskulær	Dominant	4 %	IV	Huden tynd med synlige blodårer, opstår let store blå mærker, øget blødningstendens, ruptur af indre organer og arterier, hypermobilitet i små led	Autosomal dominant	Defekt Kollagen III
Kyphoscoliotisk	Recessiv	Sjælden	VI	Overbevægelige led, medfødt skæv ryg, osteoporose, nethindeløsning, slappe muskler	Autosomal recessiv	Defekt Lysylhydroxylase
Arthralgisk	Dominant	Sjælden	VII	Overbevægelige led, hyppig luksation af led, skæv ryg, slappe muskler, kongenit hofteledsluksation	Autosomal dominant	Defekt Kollagen I
Dermatopaxsisk	Recessiv	Sjælden	VII	Udtalt skrøbelig og overflødig hud, blå mærker	Autosomal recessiv	Defekt Prokollagen I

**Tabel 1.** Klassifikation af de seks hovedtyper af EDS.

**Table 1.** Classification of EDS into the six major types.

personens sygehistorie og endelig ud fra familiehistorien. Til at underbygge den kliniske diagnose kan der foretages analyse af bindevævs kollagen fra en hudbiopsi eller DNA-undersøgelse. De hyppigste almene symptomer er hypermobile led, blød overstrækbar hud, sarte slimhinder, langsomt helende sår, store arddannelser, øget tendens til blå mærker, skævheder i ryggen eller brystkassen, klumpfod og platfod, kardiovaskulære symptomer samt kroniske led- og muskelsmerter (5). Symptombilledet udviser stor variation afhængig af typen (5). Der findes ingen specifik behandling af EDS, og syndromet behandles med forebyggelse, kontrol og symptombehandling i form af fysioterapi, smertebehandling, hjælpemidler, støttebandager, fodindlæg og

specialsko (6). Den vaskulære type har den dårligste prognose på grund af vævsskørheden relateret til karsystemet, hvor der kan forekomme ruptur af indre organer fx uterus hos gravide og bristninger af aorta-aneurisme og intraabdominale arterier, hvilket har medført en median overlevelse på 48 år, mortalitet på 15 % ved graviditet, og mere end 80 % havde oplevet en komplikation til deres sygdom i 40-årsalderen (6,7).

Personer med EDS præsenterer sig ligeledes med forandringer i mundslimhinden, tandkød, tænder og kæbeled, som kan vanskeliggøre normal tandbehandling (5,8,9). Mundslimhinden er skrøbelig, men har oftest et normalt udseende, selvom en øget tendens til blodudtrædninger kan forekomme (10). Tandkødet



## Behandling af patienter med EDS

Pa-tient	Køn	Alder (år)	Type	Tidlige-re effekt af LA	Sidste tandlæ-gebesøg	Be-hand-ling	LA (i alt)	Perope-rative komplikationer	VAS-skala	Kontrol (dage)	Postope-rative kompli-kationer
1	♀	37	Hyper-mobil	Mang-lende	< 1 år	AD 8-	10 ml CA M, B, I	÷ smerte	0	28	Få smerter ÷ infektion
2	♀	34	Hyper-mobil	Vari-erende	> 10 år	ED 8-, -8	10 ml CA M, B, I	÷ smerte	0	7	÷ smerte ÷ infektion
3	♀	28	Hyper-mobil	God	Regel-mæssig	ED 8-	7 ml CA M, B, I	÷ smerte	0	7	÷ smerte ÷ infektion
4	♀	58	Klas-sisk	Mang-lende	Regel-mæssig	ED 5+, 6-, -7	15 ml XA M, B, I	Smerte ved luksering af 6-	5	Ingen	Uoplyst
5	♀	49	Hyper-mobil	Vari-erende	Regel-mæssig	AD +7, 8	5 ml CA T, P, I	÷ smerte	0	7	÷ smerte ÷ infektion
6	♀	37	Hyper-mobil	Vari-erende	Regel-mæssig	ED +8, 8-	4 ml CA M, B, I, T	÷ smerte	0	Ingen	÷ smerte ÷ infektion
7	♀	19	Hyper-mobil	Mang-lende	>3 år	AD 8+,3+,8-, -8 ED 03+	16 ml XA M, B, I	÷ smerte	0	7	Få smerter Let hævet gingiva
8	♀	27	Hyper-mobil	Mang-lende	Ca. 1 år siden	AD 8-, -8	7 ml XA M, B, I	Smerte ved deling af -8	0	7	Få smerter Let hævet gingiva
9	♀	49	Hyper-mobil	Vari-erende	Regel-mæssig	RG -6, -7	7 ml XA M, B, I	÷ smerte	0	Ingen	÷ smerte ÷ infektion
10	♀	38	Hyper-mobil	Vari-erende	Regel-mæssig	AD 8+, 8-, -8 ED +8	25 ml CA M, B, I, T	÷ smerte	0	7	÷ smerte ÷ infektion

Forkortelser: LA = Lokalanalgesi; AD = Amotio dentis; ED = Extractio dentis; RG = Rodspidsamputation med retrograd rodfyldning; CA = Carbocain-Adrenalin (AstraZeneca, 20 mg/ml+5 mikrog/ml); XA = Xyloplyin Adrenalin (Dentsply, 20 mg+12,5 mikrog/ml); M = Mandibularanalgesi; B = Buccinatoriusanalgesi; I = infiltrationsanalgesi; T = tuber maxillae analgesi; P = nervus palatinus major analgesi.

**Tabel 2.** Behandlingsoversigt af de inkluderede patienter med EDS.

**Table 2.** Treatment overview of the included patients with EDS.

er mere sårbart for mekanisk påvirkning, og en form for juvenil parodontitis med udtalt knogletab og fordybede tandkødslomer kan forekomme, hovedsageligt omkring seksårstænderne og fortænderne (5,8-10). Tænderne har ofte en underudviklet emalje med dybe okklusale fissurer, unormale pulpaer med kalkifikation samt korte uregelmæssige rødder, som kan vanskeliggøre sufficient rodbehandling og tandregulering (5,8,10). Kæbeledsdisfunktion og spændingshovedpine optræder hyppigt hos personer med EDS (8,11).

Kirurgi i mundhulen kan medføre forlænget blødningstid og øget risiko for udvikling af hæmatom på grund af blodkarrenes øgede skrøbelighed og langsomme karsammentrækning, specielt ved den vaskulære type (5,6,12). Forlænget og dårlig heling af operationssår er velkendt hos patienter med EDS (5). Endvidere forekommer defekte hjerteklapper ofte ved den va-

skulære type, hvorfor profylaktisk antibiotikum kan være nødvendigt i forbindelse med tandbehandling hos personer med den vaskulære type (5,6).

Utilstrækkelig smertefrihed og kortere virkningstid af lokalbedøvelsen i forbindelse med udtagning af hudbiopsier fra hoften er tidligere beskrevet hos personer med den hypermobile type af EDS (13). Samme patientgruppe tilkendegav, at de tidligere havde oplevet manglende virkning af lokalbedøvelse ved tandbehandling og utilstrækkelig smertelindring ved episiotomi (klip i mellemkødet ved fødsel) (13). Epiduralblokade har vist utilstrækkelig smertelindring og kortere virkningstid i forbindelse med fødsel hos en 23-årig kvinde med den klassiske type af EDS (14). Anvendelsen af overfladeplaster indeholdende lokalbedøvende stoffer til bedøvelsen af huden har vist signifikant dårligere smertelindrende effekt hos personer



med EDS sammenlignet med raske kontrolpersoner (15). Ehlers Danlos foreningen i Danmark og Socialstyrelsen oplyser via deres hjemmeside, at lokalbedøvelse kan virke mindre effektivt end normalt hos personer med EDS, og flere personer med EDS angiver manglende virkning af lokalbedøvelse og utilstrækkelig smertelindring ved tandbehandling (16,17). Mange personer med EDS vælger derfor at udskyde eller helt undlade tandlægesøg, idet smertefri tandbehandling vil kræve fuldbedøvelse og eventuel indlæggelse på et hospital. Imidlertid foreligger der ingen videnskabelige undersøgelser i litteraturen, der har undersøgt virkningen af lokalbedøvelsen ved dentoalveolær kirurgi hos personer med EDS.

I nærværende artikel præsenteres en opgørelse over 10 personer med EDS, der fik foretaget dento-alveolær kirurgi i lokalanalgesi, og forskellige behandlingsmetoder til opnåelse af smertefrihed hos personer med EDS ved dentoalveolær kirurgi diskuteres.

## Materiale og metode

I alt blev 10 personer kendt med den hypermobile eller klassiske type af EDS (10 kvinder, 0 mænd) med en gennemsnitsalder på 38 år (19-58), behandlet på Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet, samt specialtandlægepraksis for tand-, mund- og kæbekirurgi, Tandlægecentret 9000, Aalborg. Behandlingen blev foretaget af LNM eller TJ og omfattede smertevoldende retinerede tredjemolarer, fjernelse af retineret hjørnetand i forbindelse med ortodontisk kirurgisk behandling af vækstbetinget kæbedeformitet, carierede kindtænder og rodspidsbetændelse, som krævede rodspidsamputation med retrograd rodfyldning (Tabel 2). Alle patienter blev præmediceret en time før operation med tableletter 400 mg Ibuprofen, 2 MIE Vepicombin samt 10-15 mg Diazepam efter behov. Steril opdækning og standard kirurgisk teknik blev anvendt til alle handlingerne. I de patienttilfælde, hvor der skulle foretages operationer, eksempelvis fjernelse af en tredjemolar i både højre og venstre side af underkæben, blev behandlingen foretaget successivt. Bedøvelsen til operation nr. 2 blev først injiceret efter afslutning af operation nr. 1. Efter afsluttet behandling skulle patienterne angive en vurdering af smerteintensiteten under behandlingen, fraset anlæggelse af lokalbedøvelsen, ved hjælp af en visuel analog skala. Hvor 0 var ingen smerter, og 10 var de værste tænkelige smerter, man kan forestille sig. Patienterne fik efterfølgende mundtlig og skriftlig information samt recept på tabletter 400 mg Ibuprofen x 3 dagligt i 3-4 dage samt 1 MIE Vepicombin x 3 dagligt i 7 dage. Patienterne blev set til kontrol efter 1-2 uger eller kontaktede telefonisk med henblik på eventuelle komplikationer. Et repræsentativt patienttilfælde er præsenteret i Fig. 1.

## Resultater

I alt fik 10 patienter med EDS, hvoraf en var af den klassiske type og ni den hypermobile type, foretaget kirurgisk fjernelse

## KLINISK RELEVANS

EDS er den hyppigst forekommende arvelige bindevævs sygdom karakteriseret ved hyperelastisk hud, hypermobilitet af led og vævsskørhed. Symptombilledet udviser stor variation afhængig af typen. Den ændrede bindevævs sammensætning hos personer med EDS har været mistænkt for at medføre en hurtigere absorption af lokalbedøvel-

sen og dermed reducere virkningstiden i forbindelse med tandbehandling. Nærværende undersøgelse viser, at dento-alveolær kirurgi i lokalbedøvelse kunne foretages smertefrit hos 10 personer med EDS ved at anvende tilstrækkelig mængde lokalbedøvelse, brug af beroligende medicin for det kirurgiske indgreb samt opdele behandlingen successivt.

af 10 visdomstænder og en hjørnetand, ekstraktion af ni tænder og en primær hjørnetand samt rodspidsamputation med retrograd rodfyldning af to kindtænder i underkæben. Gennemsnitlig blev der i alt anvendt 10,2 ml (4-25) Carbocain-Adrenalin (AstraZeneca, 20 mg/ml+5 mikrog/ml) og 13 ml (7-20) Xyloplyin-Adrenalin (Dentsply, 20 mg + 12,5 mikrog/ml) pr. patient. I et enkelt patienttilfælde var der behov for at supplere med 1,8 ml Xyloplyin-Adrenalin, idet patienten angav en fornemmelse af smerte i forbindelse med deling af tredjemolaren. Endvidere angav en enkelt patient smerter under lukning af en kindtand vurderet til 5 på visuel analog skala. Udover forventelig hævelse, ømhed og smerter var det postoperative forløb komplikationsfrit, og ingen patienter oplevede manglende heling eller infektion, som krævede supplerende antibiotisk behandling. Imidlertid oplyste samtlige patienter ved den postoperative kontrol, at bedøvelsen forsvandt hurtigt efter endt behandling.

## Diskussion

I nærværende artikel præsenteres en opgørelse over 10 patienter med hypermobil eller klassisk EDS, der fik foretaget dento-alveolær kirurgi i lokalbedøvelse. Samtlige patienter tilkendegav en smertefri behandling og god effekt af lokalbedøvelsen, vurderet på en visuel analog skala med værdien 0. I et enkelt patienttilfælde var der behov for at supplere med ekstra lokalbedøvelse, idet patienten kunne fornemme mindre smerter i forbindelse med deling af en tredjemolar, og en patient fornemmede smerter ved lukning af kindtand, men den samlede kirurgiske behandling blev vurderet til værdien 0 på visuel analog skala.

Manglende smertelindring og virkning af lokalbedøvelse hos patienter med EDS er tidligere beskrevet i forbindelse med vævsprøver af huden, epiduralblokade og undersøgelse af overfladebedøvelse (13-15). En litteraturgennemgang i PubMed

## Patienttilfælde nr. 7.



**Fig. 1.** Oversigtsrøntgen af patient med EDS, der skulle have foretaget fjernelse af 8+, 03+, 3+, 8- og -8 før ortodontisk kirurgisk behandling af vækstbetinget kæbedeformitet.

**Fig. 1.** Radiograph of case with EDS, who needed removal of 8+, 03+, 3+, 8-, and -8 before orthodontic surgical treatment of growth-related jaw deformity.

har ikke kunnet fremvise videnskabelige undersøgelser, der systematisk har undersøgt virkningen af lokalbedøvelse ved dento-alveolær kirurgi hos personer med EDS. En undersøgelse af fem delvist tandløse kvinder med EDS af den hypermobile eller den klassiske type fik indsat 16 implantater i lokalbedøvelse (18). Alle patienter tolererede implantatbehandling i lokalbedøvelse, og implantatoverlevelsen var 100 % efter en gennemsnitlig observationsperiode på 5,5 år (18).

EDS er karakteriseret ved en mutation i et af generne, der styrer kollagendannelsen, hvorved bindevævet bliver strækbart, svagt og skørt (5). Tilsvarende er bindevævet i blodkarrene kendetegnet ved at være skrøbeligt og svagt med en øget permeabilitet, specielt ved den vaskulære type, hvor der kan forekomme udposninger på pulsårerne og utætte hjerteklapper. Det har været postuleret, at den ændrede sammensætning af bindevævet og øget permeabilitet af blodkarrene vil kunne influere på absorptionen og diffusionen af lokalbedøvelsen og forkorte virkningstiden. Imidlertid foreligger der ingen videnskabelig dokumentation for, at den ændrede bindevævssammensætning hos personer med EDS skulle nedsætte virkningen af lokalbedøvelse eller medføre en hurtigere absorption i vævet, således at virkningstiden af lokalbedøvelsen forkortes i forbindelse med tandbehandling. Bindevævet absorptions-hastighed af det radioaktive stof Tc-99m (pertechnetat) hos personer med EDS, der tidligere havde oplevet problemer med virkningen af lokalbedøvelse, er i en anden undersøgelse blevet sammenlignet med absorptions-hastigheden hos raske kontrolpersoner (19). Opløsningen blev injiceret dybt i armens hud,

og absorptions-hastigheden blev målt med et gammakamera ved fire intervaller over 60 minutter, resulterende i ingen signifikant forskel i absorptions-hastigheden mellem raske kontrolpersoner og personer med EDS, henholdsvis den hypermobile, klassiske og vaskulære type (19). Hvorvidt absorptions-hastigheden i armen af det radioaktive stof Tc-99m kan paralleliseres med absorptions-hastigheden af lokalbedøvelse i mundhulen hos personer med EDS, er imidlertid hypotetisk. Supplerende undersøgelser af bindevævetssammensætning i mundhulen og absorptions-hastigheden af lokalbedøvelse er derfor nødvendigt for bedre at kunne illustrere en sammenhæng mellem den manglende virkning og forkortet virkningstid af lokalbedøvelse hos personer med EDS.

Sårhelingen hos personer med EDS er kendetegnet ved at være langsomt helende (5). Læsioner i den skrøbelige hud resulterer ofte i atrofisk tynde ar, som ofte er gabende med en brunlig pigmentering omkring arret (5). Større hudlæsioner, der kræver suturering, kan være vanskelige, idet suturerne ofte ødelægger det skrøbelige væv. Personer med EDS oplever ofte komplikationer som øget blødning i forbindelse med hudlæsioner og operationer (5,6,12). Den vaskulære type er specielt kendetegnet ved et meget løst og svagt bindevæv i blodkarrene (6,12). Profylaktisk og postoperativ antibiotika før tandbehandling og dento-alveolær kirurgi kan være hensigtsmæssig hos personer med EDS, specielt den vaskulære type (5). Imidlertid foreligger der ingen sammenlignende undersøgelser, der har vist færre infektioner hos personer med EDS efter dento-alveolær kirurgi, der har modtaget profylaktisk antibiotikum.



Vores patientmateriale viste, at smertefri dento-alveolær kirurgi i lokalbedøvelse kunne foretages på disse 10 personer med EDS ved at anvende tilstrækkelig mængde lokalbedøvelse, brug af beroligende medicin før det kirurgiske indgreb og opdele behandlingen successivt. Imidlertid indeholdt vores patientmateriale kun den hypermobile og klassiske type af EDS. Hvorvidt

bindevævssammensætningen i de øvrige typer gør, at lokalbedøvelse ikke kan opnås, kan ikke afgøres på baggrund af aktuelle patientmateriale. Der foreligger derfor et behov for yderligere undersøgelser indeholdende et større patientmateriale, der inkluderer samtlige typer af EDS, før endelige konklusioner og behandlingsrekommandationer kan angives.

## ABSTRACT (ENGLISH)

### *Dentoalveolar surgery in local anesthesia in patients with Ehlers-Danlos syndrome*

**Introduction** – Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a group of hereditary disorders affecting the connective tissue. EDS is characterized by skin hyperextensibility, joint hypermobility, and connective tissue fragility. The disorder is caused by a genetic mutation in the formation of connective tissue collagen. The symptomatology and clinical findings varies between the six subgroups of EDS. Oral manifestations occur to varying degrees and may include fragile mucous membranes, periodontitis, underdeveloped enamel, pulp stones, and temporomandibular joint problems. Many patients with EDS have reported that local anaesthetic is often ineffective for dental treatment.

**Material and methods** – 10 patients with EDS underwent den-

toalveolar surgery local anaesthesia. After completion of the treatment, the patients assessed the pain intensity during the treatment by means of a visual analogue scale. Where 0 was no pain and 10 was the worst pain you can imagine.

**Results** - All patients rated pain intensity during the surgical treatment, other than the injection of local anaesthetic to 0 on the visual analog scale. One patient reported pain during dislocation of a molar, rated as five on the visual analog scale. Besides antipated swelling, tenderness, and pain the postoperative recovery was without complications.

**Conclusion** – Oral surgery under local anaesthesia can be performed painlessly in patients with EDS by using sufficient amount of local anaesthesia, use of sedatives before surgery, and divide the treatment sequentially.

## Litteratur

- Malfait F, De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2014;802:129-43.
- Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome – a historical review. *Br J Haema* 2008;141:32-5.
- Wiesmann T, Castori M, Malfait F et al. Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:109-18.
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77:31-7.
- Abel MD, Carrasco LR. Ehlers-Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:582-90.
- De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004;127:491-500.
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673-80.
- De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med* 2005;34:298-307.
- Grollmus ZCN, Chávez MCM, Donat FJS. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:211-5.
- Karrer S, Landthaler M, Schmalz G. Ehlers-Danlos type VIII. Review of the literature. *Clin Oral Investig* 2000;4:66-9.
- Jerjes W, Upile T, Shah P et al. TMJ arthroscopy in patients with Ehlers Danlos syndrome: case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:12-20.
- Stine KC, Becton DL. DDAVP therapy controls bleeding in Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:156-8.
- Arendt-Nielsen L, Kaalund S, Bjerding P et al. Insufficient effect of local analgesics in Ehlers Danlos type III patients (connective tissue disorder). *Acta Anaesth Scand* 1990;34:358-61.
- Glynn JC, Yentis SM. Epidural analgesia in a parturient with classic type Ehlers-Danlos syndrome. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:78-9.
- Arendt-Nielsen L, Kaalund S, Høgsaa B et al. The response to local anaesthetics (EMLA-cream) as a clinical test to diagnose between hypermobility and Ehlers Danlos type III syndrome. *Scand J Rheumatol* 1991;20:190-5.
- SOCIALSTYRELSEN. At leve med Ehlers-Danlos syndrome. (Set 2015 juli). Tilgængelig fra: URL: <http://socialstyrelsen.dk/udgivelser/at-leve-med-ehlers-danlos-syndrom>
- EHLERS-DANLOS FORENINGEN I DANMARK. (Set 2015 juli). Tilgængelig fra: URL: <http://ehlersdanlos.dk/>
- Jensen JL, Storhaug K. Dental implants in patients with Ehlers-Danlos syndrome: a case series study. *Int J Prosthodont* 2012;25:60-2.
- Oliver DW, Balan KK, Burrows NP et al. Dispersal of radioisotope labelled solution following deep dermal injection in Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Plast Surg* 2000;53:308-12.