

# Behandling af xerostomi/hyposalivation

## En litteraturgennemgang med hovedvægt på systemisk behandling

Dan Sebastiansen og Morten Schjødt

Xerostomi (X) er betegnelsen for en subjektiv mundtørhedsfornemmelse, mens hyposalivation (H) er betegnelsen for den objektivt nedsatte spytproduktion. Patienter med X har ofte, men ikke altid H. Kvantitativt såvel som kvalitativt forringet spytsekretion medfører ofte en række orale symptomer. Der findes i dag ingen kausal behandling af X/H. Behandlingen vil oftest rette sig mod symptomerne og følgevirkningerne af H. Denne oversigt er en gennemgang af nogle ætiologiske, epidemiologiske og terapeutiske aspekter ved X og H. Endvidere omtales mere detaljeret systemisk pilokarpinbehandling, som synes at være en lovende behandlingsmulighed.

Xerostomi (X) er betegnelsen for en subjektiv følelse af mundtørhed, som ofte er ledsaget af en reduktion af den ustimulerede spytsekretion. Hyposalivation (H) er betegnelsen for objektivt nedsat spytsekretion og måles ved sialometri (1-4).

Spyttet kan ud over at være nedsat i mængde også være ændret i kvalitet. Den forringede og reducerede spytsekretion resulterer hyppigt i symptomer fra mundhulen (tygge-, synke- og talebesvær, tab af smagssans) samt i øget disposition for kronisk oral candidiasis og øget cariesaktivitet (1-10).

Til trods for en række anbefalede lokale og systemiske symptomatiske behandlinger mod X/H, hvoraf kun et fåtal er videnskabeligt dokumenterede, synes ingen behandlinger at være i stand til at forebygge X eller H (6,8,11-20). Nyere undersøgelser tyder imidlertid på at systemisk pilokarpin er en lovende behandlingsmulighed (21-35). I denne oversigt fokuseres på nyere behandlingsmuligheder for X/H med hovedvægt på pilokarpin.

### Måling af xerostomi og hyposalivation

X kan i sagens natur ikke måles objektivt. En patient der klager over X, har ikke nødvendigvis H. Mange undersøgelser rapporterer X uden at der er foretaget måling af spytproduktionen (36-41). Der forekommer stor individuel variation i spytproduktionen, spyttets kvalitet og graden af oplevet X (4,37-42). Klinikeren kan undersøge sandsynligheden for at der foreligger X eller H, idet en række nøglespørgsmål især identificerer patienter med H. Disse nøglespørgsmål er følgende: 1) Må De drikke vand i forbindelse med indtagelse af tørre fødeemner? 2) Føles Deres mund tør når De indtager et måltid mad? 3) Har De problemer med at synke maden? (4). Nogle undersøgelser har søgt at gradere X vha. en visuel analog skala (VAS), hvor patienten angiver sin aktuelle fornemmelse af mundtørhed med et kryds på en skala fra 0 mm til 100 mm. Anvendelsen af VAS har vist korrelation af X og H, men kan ikke anvendes til at diagnosticere H (43-45).

H måles ved sialometri (1-5,46). Man har internationalt fastsat arbitrære normalværdier. Normalværdi for sialometri efter københavnerkriterier er følgende: ustimuleret sialometri  $\geq 1,5$  ml/15 min., stimuleret sialometri  $\geq 3,5$  ml/5 min. (46).

Sialometri måles dels ustimuleret, dels stimuleret. Den ustimulerede sialometri foretages ved at patienten sidder ret op og spytter (uden at forcere) i et forvejet plastbæger i 15 min. Herefter vejes bægeret på ny vha. en vægt der vejer i området 0-20 g med mindst 1 decimal (en god brevvægt kan evt. anvendes). Stimuleret sialometri foretages ved at lade patienten tygge på 1 g paraffin eller sukkerfri tyggegummi i fem min., hvorunder spyttet opsamles på samme måde og sekre-

tionsmængden beregnes (46). Sialometri kan udmærket udføres i privat praksis.

## Ætiologi

I Tabel 1 angives nogle årsager til X/H. I det følgende beskrives de tre vigtigste årsager.

### *Medicininduceret xerostomi/hyposalivation*

Medicinindtagelse er formentlig den hyppigste årsag til X og H. De vigtigste grupper omfatter centralt virkende analgetica, antidepressiva, antihistaminer, antihypertensiva, antiemetica, antiarytmica, anti epileptica, betablokkere, diuretica, hypnotica og ekspectorantia. Det drejer sig ofte om stoffer som hæmmer det parasympatiske nervesystem (1,37-41,47,48).

I en undersøgelse af ældre fandtes en prævalens på 81% af medicinrelateret X (42). Til dato kendes mere end 400 medikamenter der kan fremkalde X. Det er vist i flere undersøgelser at multimedikamentering ofte medfører X. Hvis man således indtager  $\geq 5$  forskellige medikamenter, er der stor sandsynlighed for medicininduceret X (49).

I Appendiks gives en oversigt over den del af de oftest rapporterede xerostomiinducerende præparater som er markedsført og registreret i Danmark og deres øvrige orale bivirkninger.

### *Stråleinduceret xerostomi/hyposalivation*

Der diagnosticeres ca. 1.800 nye tilfælde af maligne tumorer i hoved- og halsregioner årligt i Danmark (50,51). Af disse nye tilfælde skønnes at ca. 500 patienter vil gennemgå strålebehandling som omfatter spytkirtlerne. Flere undersøgelser har vist at strålebehandling kan medføre skader i spytkirtlerne (52-58). Strålebehandlingen af andre sjældnere cancerformer (hudcancer, sarkomer, Non-Hodgkins/Hodgkins lymfom, leukæmi og myelomatose) i hoved-hals-regionen antages også at kunne medføre skader i spytkirtlerne med efterfølgende X/H (50,51). Prævalensen af X hos disse grupper er forfatterne bekendt ikke systematisk undersøgt.

### *Systemiske sygdomme*

Systemiske sygdomme som er kendt for at medføre nedsat spyttsekretion eller ændret sammensætning af spyttet, omfatter bl.a. autoimmune sygdomme som primært Sjögrens syndrom. Sjögrens syndrom optræder endvidere sekundært til reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus og andre bindevævssygdomme (59). Andre systemiske sygdomme med X fremgår af Tabel 1.

## Epidemiologi

Det skønnes at X/H forekommer hos mere end 10% af den samlede befolkning (36) og hyppigst i den ældre del af befolkningen (38). Dette skyldes formentlig udbredt medicinforbrug blandt ældre, idet der ikke har kunnet påvises en aldersbetinget nedsættelse af spyttsekretionen hos ældre raske umedicinerede personer (39). Primært Sjögrens syndrom forekom hos 2,7% af 50-70-årige if. en svensk undersøgelse (60). En amerikansk epidemiologisk undersøgelse anslår at ca. 2-4 mio. amerikanere, hovedsageligt kvinder, lider af Sjögrens syndrom (61). I Danmark antages antallet af patienter med Sjögrens syndrom at være 25.000-50.000 (62).

Prævalensen af X/H antages at være stigende som følge af den stigende levealder i visse befolkningsgrupper, samtidig med en stigning af antallet i aldregruppen som får medicinsk behandling eller strålebehandling (37-42).

## Følger af xerostomi/hyposalivation

X/H kan medføre tale-, tyg- og synkebesvær, øget cariesaktivitet, oral candidiasis og angulær cheilitis (9). Ved Sjögrens syndrom forekommer oral candidiasis hos 30% (9). Nylige danske undersøgelser har dokumenteret den øgede cariesaktivitet ved Sjögrens syndrom (62), mens prævalensen af marginal parodontitis ikke er øget ved Sjögrens syndrom i forhold til normalbefolkningen (63).

Hos strålebehandlede patienter falder spyttsekretionen efter seks ugers terapi mere end 80% (64). Disse patienter har

Tabel 1. Ætiologiske faktor ved xerostomi/hyposalivation (1,6,104,105).

- Medicininduceret xerostomi/hyposalivation
- Strålebehandling på hoved og hals
- Systemiske sygdomme:
  - Sjögrens syndrom (primært)
  - Reumatoid artrit (med sekundært Sjögrens syndrom)
  - Graft-Versus-Host-Reaktion
  - Sarkoidose
  - Cystisk fibrose
  - Amyloidosis
  - Diabetes mellitus
  - Hiv-associeret spytkirtelsygdom
- Psykogene forstyrrelser (angst, spænding, depression)
- Dehydrering
- Lokale tilstande:
  - Infektioner i spytkirtler (virale, bakterielle)
  - Aplasi eller udviklingsforstyrrelse af spytkirtler
  - Obstruktion af udførelsesgange
  - Ekscision af store spytkirtler

udtalte symptomer med smerter og synkebesvær under og lige efter strålebehandlingen, der ofte ledsages af mucositis (51). De øvrige objektive følger af kronisk X/H kan være tab af filiforme papiller og lobulering af tunge samt generelt atrofisk mundslimhinde (7,26,51,65-69). Nogle patienter med Sjögrens syndrom får tillige kronisk hævede spytkirtler (6,8,10).

Patienter med X/H er ud over de fysiske orale sygdomme tillige belastet socialt og økonomisk pga. de store udgifter til tandbehandlinger (62,70). Disse patienter får nu bedre mulighed for økonomisk hjælp med den netop vedtagne lov om amtstandpleje.

### Behandling af xerostomi/hyposalivation

Der findes i dag ingen kausal behandling af X/H. Behandlingen retter sig mod mundtørhedssymptomerne og mod følgevirkningerne. Behandling af mundtørhed bygger dels på stimulering af spytproduktionen, dels på brug af spyterstatningsmidler. Før behandlingen iværksættes, er det nødvendigt at man udreder årsagen til patientens X/H. Den efterfølgende behandling kan være enten lokal eller systemisk. Hensigten med systemisk behandling er at øge spytproduktionen og forebygge følgetilstande.

#### Lokalbehandling

Den lokale behandling af X/H og/eller følgetilstande kan opdeles i tre grupper: 1) spyttstimulering, 2) spyterstatning og 3) behandling af følgevirkninger.

*Spyttstimulering* – Hvis patienten har resterende funktionelt spytkirtelvæv, kan lokal stimulation af spytkirtlerne forsøges i form af anvendelse af sukkerfrit tyggegummi, indtagelse af syrlige drops eller pastiller (hos tandløse patienter). I en prospektiv randomiseret, åben klinisk undersøgelse med overkrydsning, hvor effekten af sukkerfrit tyggegummi samt kunstigt spyt hos kræftpatienter med svær xerostomi (n = 43) blev undersøgt, fandt man en forbedring af xerostomisymptomerne, men ingen signifikant øgning af spytkirtelproduktionen (44).

*Spytterstatning* – Spytsubstitutter anvendes som smøremidler og symptomlindrende ved svær X/H. Placebokontrollerede kliniske undersøgelser har vist signifikante forbedringer af orale symptomer hos patienter med Sjögrens syndrom, men ingen signifikant øgning af spytkirtelproduktionen (6,12,13).

*Behandling af følgevirkninger* – Den øgede cariesaktivitet kræver behandling i form af intensivt mundhygiejneprogram med fluorbehandling og hyppig kontrol, afhængig af patientens cariesaktivitet (1,7,11,13). Oral candidiasis kan behandles

med Miconazol (Brentan<sup>®</sup>) gel 2% × 4 dgl., Amfotericin B (Fungilin<sup>®</sup>) sugetabletter × 4 dgl. (ved svær mundtørhed kan sugetabletter ikke anvendes) eller Nystatin (Mycostatin<sup>®</sup>) mikstur 4 × dgl. i 4-6 uger (6). Angular cheilitis behandles med Nystatin (mycostatin<sup>®</sup>) salve × 4 dgl. i 4-6 uger. Ved medicininduceret X/H kan patientens læge kontaktes mhp. evt. skift til alternativt middel med færre X/H-bivirkninger.

#### Systemisk behandling

*Bromhexin* – Effekten af bromhexin (Bisolvon<sup>®</sup>) på X/H ved Sjögrens syndrom er undersøgt i flere kliniske randomiserede placebokontrollerede undersøgelser (6,14,17-19). I en dansk undersøgelse blev patienterne (n = 32) delt i tre konsekutive grupper og behandlet med bromhexin 16 mg × 3 dgl. i tre uger, NA-872 (en bromhexin-metabolit, ambroxol) 15 mg × 3 dgl. i tre uger eller placebo. Undersøgelsen viste statistisk signifikant forskel mellem grupperne (øgning på tåresekretion samt nedsættelse af det mukøse indhold i spyttet) i bromhexin-grupperne sammenlignet med placebogruppen (P < 0,04). Der fandtes ikke signifikant øgning af spytproduktionen (17). Dyreforsøg har vist at bromhexin nedsætter den inflammatoriske proces i spytkirtlerne hos rotter, men dette er aldrig dokumenteret hos mennesker. Der mangler dokumentation af bromhexins virkningsmekanismer. Bromhexin synes at virke på en del patienter med xerostomi (71). Bromhexin er uden kendte bivirkninger og fås i håndkøb i Danmark. Anbefalet dosis er 16 mg × 3 dgl.

*Anetholetrition (Sulfarlem<sup>®</sup>)* – Flere kliniske undersøgelser har undersøgt effekten af Sulfarlem<sup>®</sup> hos Sjögrens syndrom-patienter med svær X. Ved en åben undersøgelse blev patienter med Sjögrens syndrom (n = 16) behandlet med Sulfarlem<sup>®</sup> (25 mg × 3 i tre uger). Resultatet viste ingen statistisk signifikant forskel på symptomer eller H (15). Andre undersøgelser har vist signifikant virkning på Sjögrens syndrom med let til middelsvær H (6,72). Sulfarlem<sup>®</sup> har således en vis effekt hos nogle patienter med delvis bevaret spytkirtelfunktion. Sulfarlem<sup>®</sup> medførte bivirkninger (specielt mavebesvær) hos mange patienter (6,15,72). Sulfarlem<sup>®</sup> er ikke registreret i Danmark.

*Ciklosporin-A* – Ciklosporin-A er et immunsuppressivt virkende antibiotikum. I et dobbeltblindt klinisk forsøg med ciklosporin-A (5 mg/kg/dag i 6-12 mdr.) undersøgte effekten på X/H samt effekten på spytkirtlerne hos patienter med Sjögrens syndrom (n = 38) (16). Stoffet, der virker selektivt hæmmende på T-lymfocytter, har vist sig at kunne reducere tilvæksten i den glandulære lymfocytinfiltration. I undersøgelsen kunne der ikke påvises signifikant forbedring af

spytproduktionen. Histopatologisk fandtes lymfocytinfiltratet i spytkirtlerne signifikant reduceret efter 12 mdr.s behandling med ciklosporin-A (16). Behandlingen i denne dosis har vist alvorlige bivirkninger, herunder nyrepåvirkninger. Pga. de kliniske fund, økonomi (meget dyr) samt alvorlige bivirkninger kan stoffet ikke anbefales til behandling af X/H (16,73,74).

*Systemisk glukokortikoid (Prednisolon)* – I en åben prospektiv pilotundersøgelse undersøgte effekten af prednisolon (initial dosis 15,0 ± 1,5 mg/dag, vedligeholdelsesdosis 5,0-7,5 mg/dag) på X hos patienter med svært Sjögrens syndrom (n = 20). Resultatet viste en signifikant reduktion af xerostomisyntomerne og en signifikant øget spytsekretion (75). Pga. langtidsbivirkningerne (osteoporose, hypertension, hyperglykæmi mv.) anvendes systemisk steroidbehandling kun undtagelsesvis til patienter med svært Sjögrens syndrom, som er invalideret af sygdommen (invaliderende spytkirtelhævelser eller alvorlige ekstraglandulære manifestationer) (74,76). Prednisolonbehandling kan endvidere reducere kirtelhævelse som led i Sjögrens syndrom.

*Antimalariamidler (Hydroxyklorokin®)* – Hydroxyklorokin® har ikke vist nogen effekt på spytsekretionen hos Sjögrens syndrom-patienter i placebokontrollerede undersøgelser med overkrydsning (400 mg/dag) (n = 19). Behandlingen kan derimod have effekt på artralgi og lysudløste eksantemer hos patienter med Sjögrens syndrom (75).

*Methotrexat®* – (Methotrexat® er et cytostaticum, som kun anvendes i helt specielle tilfælde hos patienter med Sjögrens syndrom. Det anvendes (0,2 mg/kg/uge) mod svær ekstraglandulær vasculitis, men har ingen signifikant effekt på X. Pga. bivirkninger kan stoffet ikke anbefales til behandling af X/H (74,77).

*Longovital®* – Longovital® er et naturprodukt af urter tilsat vitaminer. Et dansk klinisk, prospektivt placebokontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret overkrydsningsforsøg (indtagelse af Longovital® i fire mdr. og placebo i fire mdr.) har redegjort for effekten af Longovital® (tre tabletter dgl.) ved Sjögrens syndrom (n = 40). Resultatet viste signifikant øgning af den ustimulerede spytsekretion i gruppen der tog Longovital® i de første fire måneder (gruppe A), men ingen signifikant ændring hos gruppen der fik Longovital® i de sidste fire måneder (gruppe B). Den stimulerede spytproduktion forblev uforandret i gruppe A under Longovital®-behandling, men blev signifikant øget i den opfølgende placeboperiode. I gruppe B forekom en signifikant stigning i den stimulerede

spytproduktion i perioden med Longovital®-behandling (78). Resultaterne er således uklare, idet Longovital® kun virkede hos nogle patienter med Sjögrens syndrom (78). Det er nødvendigt med flere undersøgelser før effekten af Longovital® på X/H kan af- eller bekræftes.

*Amifostin* – Amifostin er et cellebeskyttende middel. Nye kliniske undersøgelser har vist at amifostin har en mulig forebyggende/beskyttende virkning på spytkirtlerne under strålebehandling (79,80). En dobbeltblind, placebokontrolleret undersøgelse har undersøgt effekten af amifostin (500 mg iv/strålefraktion) på patienter med thyroideacancer (n = 50) som skulle igennem højdosisstrålebehandling. X forekom ikke hos amifostingruppen (n = 25), mens 11 patienter (44%) havde X i placebogruppen (n = 25). Objektiv måling af spytkirtelfunktionen blev foretaget med spytkirtelskintigrafi før og efter strålebehandling. Mens strålebehandling påvirkede spytkirtelfunktionen målt ved skintigrafi i placebogruppen, var der ingen målelig påvirkning i amifostingruppen (P < 0,001). Forfatterne til undersøgelsen antager at amifostin har en beskyttende effekt på spytkirtlernes parenkym mod stråleskade og måske kan forebygge forekomsten af X (80). Undersøgelsen beskriver imidlertid ikke effekten på salivationen. Der blev hos enkelte patienter konstateret nedsat blodtryk i forbindelse med amifostinbehandling. Langtidsprognosen samt nærmere vurdering af risici og bivirkninger, herunder blodtryksfald efter Amifostinbehandling, savnes endnu.

*Interferon-α* – Interferon er et cytokin som udvikles fra leukocyter som respons på viral infektion eller stimulation med dobbeltstrengt RNA. Interferon-α og -β er proteinprodukter og fremstilles af rekombineret dna. Interferon har stærk antiviral og immunmodulerende effekt. Der er beskrevet fem forskellige grupper af interferon: α, β, γ, ω og τ. Interferon angives at øge fagocytosen, regulere immunsystemets makrofagaktivitet, regulere lymfocytters specifikke cytotoxiske effekt på målceller og at øge aktiviteten af naturlige dræberceller (81). Indikationsområdet for behandling med interferon angives at være behandling af kondylomer, Kaposi sarkom, kronisk hepatitis B og C samt dissemineret sklerose (82). Flere kliniske studier har vist signifikant øgning af spytsekretion samt reduktion af de orale symptomer hos patienter med Sjögrens syndrom under behandling med Interferon-α (150 i.e. × 3 dgl.) (83-89). Pga. risici for bivirkninger samt økonomi (yderst dyr behandling) er anvendelsen af interferon i behandlingen af X endnu ikke afklaret.

*Pilokarpin* – Pilokarpin er en systemisk virkende muskarinerg agonist som stimulerer eksokrine kirtler. Såvel dyreforsøg som kliniske undersøgelser på patienter med X/H har sandsynliggjort en både symptomatisk og forebyggende virkning af systemisk pilokarpinbehandling (25,31,90-96). Effekten af pilokarpin er undersøgt hos patientgrupper med Sjögrens syndrom og stråleinduceret X/H. En detaljeret oversigt over resultaterne med pilokarpinbehandling hos de to patientgrupper fremgår af Tabel 2 og 3.

Hos Sjögrens syndrom-patienter har kliniske undersøgelser vist en statistisk signifikant øget spytsekretion i flere timer efter behandling med pilokarpin (30,32). I USA er systemisk behandling med pilokarpin i lave doser forsøgt på patienter med Sjögrens syndrom med tilbageværende funktionelt spyt-kirtelvæv med god effekt (øgning af spytproduktionen) (25,32,91,97). En enkelt klinisk undersøgelse har vist at pilokarpin har en forebyggende effekt mod oral candidiasis hos denne patientgruppe (33).

Undersøgelser af pilokarpins virkning på stråleinduceret X/H, hvoraf kun et fåtal er dobbeltblinde, har vist en signifikant virkning på H samt en forbedring af xerostomiinducerede orale symptomer (21,22,24,27-30,72,98). Andre kliniske

undersøgelser samt dyreforsøg har vist at pilokarpin har en signifikant forebyggende effekt på cariesudvikling (11,99,100).

De omtalte undersøgelser vedr. Sjögrens syndrom-patienter samt strålebehandlede patienter synes udført på selekteret materiale, idet patienter med meget lav ustimuleret spytsekretion sjældent forekommer i disse materialer. Det er endvidere uoplyst hvor ofte pilokarpin ikke kunne anvendes pga. almensygdom og/eller bivirkninger (25,27,30,91). Det er derfor ukendt hvor hyppigt pilokarpin er af værdi i behandlingen af meget svær H ved Sjögrens syndrom og stråleinduceret X/H. Det er endvidere ukendt om pilokarpin kan forebygge candida-infektioner og andre orale symptomer hos patienter med svær H i disse grupper. Præliminære undersøgelser har vist signifikant øgning i spytsekretion hos uselekerede patienter (71). Den evt. forebyggende effekt af systemisk pilokarpinbehandling, som iværksættes præirradiatorisk og fortsætter under og efter strålebehandling, samt effekten på patienter med Sjögrens syndrom er nu genstand for to kliniske, randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser ved Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk afdeling Z, KAS Glostrup. Hovedformålet er at undersøge virkningen på H hos uselekerede patienter i de to

Tabel 2. Oversigt over undersøgelser af pilokarpins virkning på spytsekretion og orale symptomer hos Sjögrens syndrom-patienter.

Forfatter	Antal ptt.	Dosis	Antal ptt. (placebo)	Behandlingsperiode	Antal fuldførte ptt./studiedesign	P (aktiv/placebo)
Fox et al. (25)	39	5 mg × 3	39 i en md.	5 mdr.	31 Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblind	P < 0,001 (parotis) P < 0,008 (submandibulær/sublingual)
Rhodus et al. (31)	9	3 mg × 3 (2% dråber)	9	6 uger	18 Placebokontrolleret, enkeltblind	P < 0,001
Rhodus (97)	18	5 mg × 1	9	–	27 Åben undersøgelse	P < 0,001 P < 0,001
Rhodus et al. (33)	12	5 mg × 3	–	9 mdr.	12 Åben undersøgelse	Signifikant forbedring (75%)
Schiødt et al. (71)	9	5 mg × 3	–	4 uger	9 Åben undersøgelse	Ustim. P < 0,05 Stim. P > 0,05
Vivino et al. (32)	121 129	2,5 mg × 4 5 mg × 4	125	12 uger	324 Randomiseret, placebokontrolleret, dobbelt-blind	P < 0,001

Tabel 3. Oversigt over undersøgelser af pilokarpins virkning på spyttsekretion og orale symptomer hos stråleinduceret xerostomi-/hyposalivationpatienter.

Forfatter	Antal ptt.	Dosis	Antal ptt. (placebo)	Behandlingsperiode	Antal fuldførte ptt./studiedesign	P (aktiv/placebo)
<i>Greenspan et al. (28)</i>	6	2,5 mg × 2-4	6 Overkrydsning	6 mdr.	12 Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblind	P < 0,005
<i>Shuller et al. (26)</i>	20	3 mg 2% dråber	23	3 mdr.	14 Placebokontrolleret, dobbeltblind	Ingen signifikant forskel
<i>Fox et al. (25)</i>	39	5 mg × 3	39 i én md.	5 mdr.	31 Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblind	P < 0,001 (parotis) P < 0,008 (submandibulær)
<i>Johanson et al. (21)</i>	73 69	5 mg × 3 10 mg × 3	65	12 uger	166 Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblind	P < 0,027 P < 0,020
<i>Leveque et al. (27)</i>	75	Med titrering: 2,5 mg × 3, 5 mg × 3, 10 mg × 3	87	12 uger	132 Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblind	P < 0,035 P < 0,020 P < 0,057
<i>Valdez et al. (29)</i>	5	5 mg × 4	5	4-8 uger	9 Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblind	P < 0,025
<i>Rieke et al. (24)</i>	73 69 75	5 mg × 3 10 mg × 3 Med titrering: 2,5 mg × 3, 5 mg × 3, 10 mg × 3	65 87	12 uger 12 uger 12 uger	298 Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblind	P < 0,010 (51%) P < 0,010 (47%) Ingen effekt af 2,5 mg x 3 P < 0,003 (69%)
<i>Hamler et al. (23)</i>	13 10 13 11	2,5 mg × 3,2 dags pause/uge 8 5 mg × 3,2 dags pause/uge 7,5 mg × 3,2 dags pause/uge 10 mg × 3,2 dags pause/uge		6 uger	34 Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblind	Ingen subjektiv forbedring i grupperne  P = 0,78*
<i>Jacobs et al. (22)</i>	265	5 mg × 3	–	36 mdr.	261 Åben undersøgelse	P < 0,01
<i>Zimmerman et al. (30)</i>	22	5 mg × 4	18	3 mdr.	35 Konsekutiv åben undersøgelse	P < 0,01

Tabel 3. Fortsat.

Forfatter	Antal ptt.	Dosis	Antal ptt. (placebo)	Behandlingsperiode	Antal fuldførte ptt./studiedesign	P (aktiv/placebo)
Niedermeier et al. (106)	12	3 mg × 1	–	7 mdr.	12 Åben undersøgelse	P < 0,009
Horiot et al. (107)	156	5 mg × 5	–	24 uger	119 Åben undersøgelse	Signifikant subjektiv forbedring

\* ikke signifikant

grupper samt at undersøge virkningen på prævalens af orale symptomer og følgetilstande.

Pilokarpin gives systemisk i tabletform (tbl. salagen® 5 mg × 3 dgl.). Der er virkning af én tablet i op til tre timer efter indtagelse. Pilokarpin har dog nogle bivirkninger, såsom øget svedtendens og hyppig vandladning. Abdominalgener og kvalme forekommer sjældent. Pilokarpin er kontraindiceret ved patienter der lider af ikke-kontrolleret astma, gastrointestinalt ulcus, akut iritis, snærvinklet glaukom eller arteriel hypertension. Pilokarpintabletter (salagen®) er godkendt i bl.a. USA, England og Sverige, men er endnu ikke registreret i Danmark (jan. 2001).

#### Øvrige behandlingsmuligheder på forsøgsstadiet

**Akupunktur** – Den eksakte virkningsmekanisme efter akupunktur er ukendt. I en åben undersøgelse undersøgte man akupunktoreffekten på X samt de orale symptomer hos terminale cancerpatienter (n = 20). Resultatet viste klar forbedring af X samt reduktion af andre orale symptomer (45). Der findes ingen dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser.

**Autotransplantation af spytkirtler** – I et dyrestudie på hamstere transplanteredes spytkirtelvæv fra gl. parotis samt submandibulære spytkirtler til en kindpose submukøst uden for strålefeltet. Efter strålebehandlingen har histologiske undersøgelser vist intakt, levedygtigt, organiseret spytkirtelvæv. Det vides dog ikke hvorvidt disse transplantater kan blive funktionsdygtige eller om de kan stimuleres biologisk (101).

**Kirurgisk flytning af spytkirtler uden for strålefeltet** – I en human klinisk undersøgelse foretog man kirurgisk flytning af én af de submandibulære spytkirtler til regio submentalis uden for strålefeltet (n = 16). Patienterne der gennemgik overføringen (n = 7), har ikke angivet noget form for X efter strålebehandlingen. Dog foreligger ingen resultater om H (102).

**Genterapi** – Indsættelse af fremmede gener til sygdomsbehandling er under stadig udvikling. Det antages at genterapi til reparation af hypofunktionelt kirtelparenkym i de store spytkirtler kunne være en mulig behandling i fremtiden (103). Kliniske studier savnes.

#### Sammenfatning og konklusion

Der findes i dag ingen kausal behandling af X/H. Behandlingen vil oftest rette sig mod symptomerne og følgevirkningerne. Lokalbehandling af mundtørhed bygger dels på spytstimulering, dels på spyterstatningsmidler. Nogle af disse midler har effekt på xerostomisymptomer, men kan ikke øge spytproduktionen væsentligt. En række systemiske midler har dokumenteret effekt på både symptomer og spytsekretion. Nogle har begrænsninger pga. pris og/eller bivirkninger (metotrexat®, prednisolon®, ciklosporin-A) eller pga. at deres plads i behandlingen endnu er ufuldstændigt dokumenteret (interferon, bromhexin, Longovital®, amifostin). Systemisk behandling med pilokarpin (salagen®) synes lovende. For nuværende er bl.a. to danske, kliniske, randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser af pilokarpins forebyggende effekt på X/H og følgesygdomme påbegyndt.

#### English summary

*Treatment of xerostomia/hyposalivation. Review of the literature with the main emphasis on systemic treatment*

Xerostomia (X) is a common symptom in the general population. X is often, but not always, associated with hyposalivation (H) as measured by sialometry. X/H is primarily caused by side-effects from medication, a number of systemic diseases including Sjögren's syndrome and sequelae from irradiation of head and neck cancer.

Long-standing X and H may lead to a number of oral symptoms (difficulty in swallowing and of speech, loss of taste and pain) and lesions including oral candidiasis and dental caries.

## Appendiks

Rapporterede xerostomifremkaldende medikamenter. Sammendrag af flere kilder: *Loesche et al.* (41), *Smith & Burtner* (42), *Sreebny & Schwartz* (47) og *Lægeforeningens Medicinfortegnelse* (108).

Præparat	Terapeutiske grupper	Rapporterede bivirkninger, orale komponenter
Acebutolol (Diasectral®)	Adrenerg $\beta_1$ -receptorblokerende virkning	Xerostomi
Acetylsalicylsyre (Idotyl®)	Ikke-morfinanalogt analgeticum og antipyreticum	Xerostomi
Adukal® Komb.	Diureticum	Xerostomi
Aldactazide®, Komb.	Diureticum	Xerostomi
Alprazolam (Tafil®)	Anxiolyticum	Xerostomi, gingival ømhed, bitter smag, hævet tunge
Amitrid®, Komb.	Diureticum	Xerostomi
Amitriptylin (Tryptizol®)	Tricyklisk antidepressivum	Xerostomi, stomatitis, sort tunge
Amexapin (Demolox®)	Tricyklisk antidepressivum	Xerostomi, stomatitis, sort tunge
Antazolin, DAK	Antihistaminicum	Xerostomi
Astemizol (Hismanal®)	Antihistaminicum med specifik $H_1$ -receptorblokerende virkning	Xerostomi
Atenolol (Uniloc®)	Adrenerg $\beta_1$ -receptorblokerende middel med væsentligste virkning på hjertet	Xerostomi
Atenolol (Tenoretic®, Komb.)	Antihypertensivum	Xerostomi
Atropin, DAK	Anticholinergicum	Xerostomi
Atropin »Minims« Smith & Nephew	Antikolinergt pupildilaterende middel	Xerostomi
Azapropazon (Prolizan®)	Non-steroidt antiinflammatorisk stof	Xerostomi
Azatadin (Verben®)	Antihistaminicum med specifik $H_1$ -receptorblokerende virkning	Xerostomi
Beclometasondipropionat (Becloforte®) (Beconase®)	Syntetisk glukokortikoid	Xerostomi, svampeinfektion med hvidlige pletter i munden, ubehagelig smag
Bellergal®, Kmb.	Sekalealkaloid kombineret med langsomt eliminerbart barbiturat og belladonnaalkloid	Xerostomi
Benzatropin (Cogentin®)	Antiparkinsonmiddel med antikolinerg virkning	Xerostomi
Benzhexol (Artane®)	Antiparkinsonmiddel med antikolinerg virkning	Xerostomi
Betacentyl, Komb.	Antihypertensivum	Xerostomi
Biperiden (Akinton®)	Antiparkinsonmiddel med antikolinerg virkning	Xerostomi
Bromazepam	Anxiolyticum	Xerostomi, bitter smag, hævet tunge, gingival ømhed, belægning på tunge
Bumetamid (Burinex®)	Loop-Diureticum	Xerostomi
Burinex® med kaliumklorid, Komb.	Loop-Diureticum	Xerostomi
Busulfan (Myleran®)	Alkylerende cystostaticum	Xerostomi
Captopril (Capoten®)	Antihypertensivum	Xerostomi, glossitis, nedsat smag
Carbamazepin (Tegretol®)	Antiepilepticum	Xerostomi, glossitis, stomatitis
Calcitriol (Rocaltrol®)	D-vitaminanalog	Xerostomi
Carbamazepin (Tegretol®)	Antiepilepticum	Xerostomi
Catapresan®	Antihypertensivum	Xerostomi, glossitis, nedsat smag
Cefaclor (Kefolor®)	Semisyntetisk cefalosporinpræparat	Xerostomi, glossitis, smagsforandring
Cefuroxim (Zinacef®)	Semisyntetisk cefalosporinpræparat	Xerostomi, bitter smag, glossitis



## Xerostomi/hyposalivation

Ceftriaxon (Rocephalin ROCHE)	Semisyntetisk cefalosporinpræparat	Xerostomi, bitter smag, glossitis
Chlordiazepoxid (Risolid®)	Anxiolyticum	Xerostomi
Chlorthixen (Taractan®)	Højdosis neurolepticum	Xerostomi
Chlortalidon (Hygroton®)	Diureticum	Xerostomi
Ciprofloxacin (Ciproxin®)	Fluorsubstitueret quinolon, antimikrobielt kemoterapeutikum	Xerostomi, smerte i mundslimhinder, dårlig smag
Cimetidin (Aciloc®) (Acinil®)	Ventrikelsekretionshæmmende middel Antihistaminicum H <sub>2</sub> -receptorblokerende	Xerostomi
Clemastin (Tavegyl®)	Antihistaminicum	Xerostomi
Clonazepam (Rivotril®)	Antiepilepticum	Xerostomi, belægning på tunge, gingival ømhed
Clomipramin (Anafranil®)	Tricyklisk antidepressivum	Xerostomi
Codein (Kodein, DAK)	Analgeticum	Xerostomi, smagsforandring
Cyproheptadin (Periactin®)	Antihistaminicum med udpræget antikolinerg effekt	Xerostomi
Desipramin (Pertofran®)	Tricyklisk antidepressivum	Xerostomi, stomatitis, sort tunge
Dexchlorpheniramin (Polaramin®)	Antihistaminicum med udpræget antikolinerg effekt	Xerostomi
Diazepam (Valium®)	Anxiolyticum	Xerostomi, bitter smag, hævet tunge, gingival ømhed, belægning på tunge
Dikaliumschlorazepat (Tranxen®)	Anxiolyticum	Xerostomi
Diklofenak (Voltaren®)	Non-steroidt antiinflammatorisk analgeticum	Xerostomi, stomatitis, dysgeusia
Diltiazem (Cardizem®)	Middel mod angina pectoris	Xerostomi, gingivahyperplasi, dysgeusia
Disopyramid (Norpace®)	Direkte virkende antiarytmicum	Xerostomi
Doxazocin (Carduran®)	Antihypertensivum	Xerostomi
Doxepin (Siquan®)	Tricyklisk antidepressivum	Xerostomi
Enalapril (Renitec®)	Antihypertensivum	Xerostomi
Esidrex® med kaliumklorid, Komb.	Diureticum	Xerostomi
Estazolam (Domnamid®)	Hypnoticum og anxiolyticum	Xerostomi, gingivahyperplasi, bitter smag
Etodolac (Tedolan®)	Non-steroidt antiinflammatorisk analgeticum	Xerostomi, stomatitis
Etoposid (vepesid®)	Cytostaticum, Antimioticum	Xerostomi, stomatitis
Famotidin (Pepcidin®)	Antihistaminicum med blokerende virkning på H <sub>2</sub> -receptor	Xerostomi, smagsforandring
Fenoprofen (Nalfon®)	Non-steroidt antiinflammatorisk stof	Xerostomi
Fluoxetin (Fontex®)	Antidepressivum	Xerostomi, glossitis, gingivitis aphthosa, tungeødem, stomatitis aphthosa, tungemisfarvning
Flurbiprofen (Flurofen®)	Non-steroidt antiinflammatorisk stof	Xerostomi
Flunitrazepam (Rohypnol®) (Flunipam A.L.)	Hypnoticum og anxiolyticum	Xerostomi, hævet tunge, bitter/metalsmag, belægning på tunge
Furosemid (Diural®) (Lasix®)	Loop-Diureticum	Xerostomi
Gemfibrozil (Micolip®)	Specifikt middel til sænkning af plasmatriglycerid og -kolesterol	Xerostomi, manglende smag

Glycerylnitrat (Nitroglycerin, DAK) (Nitradisc®) (Nitrolingual, POHL) (Nitromex®)	Hurtigvirkende kardilaterende organisk nitrat til sublingual anvendelse	Xerostomi, sublingual <i>burning</i>
Guanethidin (Ismelin®)	Perifert sympaticusblokerende middel	Xerostomi, dysgeusia
Homatropin®, DAK	Antikolinergt pupildilaterende middel	Xerostomi
Hydralazin (Apresolin®)	Antihypertensivum	Xerostomi
Hydrocodon (Hydrokon, DAK)	Morfinanalog med hostestillende virkning	Xerostomi, ømhed i mund, smagsforandring
Hydrochlorthiazid (Dichlotride®)	Diureticum	Xerostomi
Hydroxizin (Atarax®)	Anxiolyticum	Xerostomi, hævet tunge, bitter smag/metalsmag
Hygroton® med kaliumklorid, Komb.	Diureticum	Xerostomi
Ibuprofen (Ibumetin®)	Non-steroidt antiinflammatorisk analgeticum	Xerostomi
Imipramin (Tofranil®)	Tricyklisk antidepressivum	Xerostomi
Indapamid (Fludex®)	Antihypertensivum	Xerostomi
Ipratropium (Atrovent®)	Kvartær amin med parasymptomlytisk virkning	Xerostomi
Isocarboxazid (Marplan®)	Antidepressivum	Xerostomi
Ketoprofen (Orudis®) (Oruvenil®)	Non-steroidt antiinflammatorisk stof	Xerostomi, ømhed ved tunge og gingiva, tab af smagssans, bukkal nekrose, stomatitis
Kinetazon (Aquamox®)	Diureticum	Xerostomi
Levodopa (Larodopa®)	Antiparkinsonmiddel	Xerostomi, bitter smag, burning tongue, sialoré
Lorazepam (Temesta®)	Anxiolyticum	Xerostomi, hævet tunge, bitter smag/metalsmag, belægning på tunge
Lortadin (Clarityn®)	Antihistaminicum med specifik H <sub>1</sub> -receptorblokerende virkning	Xerostomi, ømhed i mundhulen, smagsforandring
Louatatin (Mevacor®)	Middel til sænkning af plasmakolesterol	Xerostomi, stomatitis, dysgeusia
Loperamid (Imodium®)	Peristaltikhæmmende obstipantium, virker tillige antisekretorisk	Xerostomi
Methyldopa (Metyldopa, DAK) (Aldomet®)	Antihypertensivum	Xerostomi
Methyldopa (Dopamet®)	Antihypertensivum	Xerostomi
Metoprolol (Seloken®)	Adrenerg $\beta_1$ -receptorblokerende middel	Xerostomi
Midazolam (Dormicum®)	Anxiolyticum og hypnoticum	Xerostomi, gingival ømhed, bitter smag
Moduretic®, Komb.	Diureticum	Xerostomi
Nabometon (Consolan®)	Non-steroidt antiinflammatorisk analgeticum	Xerostomi, stomatitis
Naproxen (Bonyl®)	Non-steroidt antiinflammatorisk stof	Xerostomi
Natriumcromoglicat (Lomudal®) (Lomuforte®)	Antihistaminicum	Xerostomi, larynx-ødem, dårlig smag, <i>burning mouth</i>

## Xerostomi/hyposalivation

Nicotin (Nicorette®) (Nicotinplaster, DAK)	Middel til anvendelse ved rygeophør	Xerostomi, stomatitis, glossitis, gingivitis
Nifedipin (Hexadilat®)	Middel mod angina pectoris og antihypertensivum	Xerostomi, gingivahyperplasi, dysgeusia
Nizatidin (Nizax®)	Venetrisksekretionshæmmende middel, antihistaminicum, H <sub>2</sub> -receptorblokerende	Xerostomi
Nitrazepam, DAK	Hypnoticum og anxiolyticum	Xerostomi, hævet tunge, bitter smag/metalsmag, belægning på tunge
Nitrendipin (Baypress®)	Antihypertensivum	Xerostomi
Nortriptylin (Noritren®)	Tricyklisk antidepressivum	Xerostomi, stomatitis, sort tunge
Ofloxacin (Tarivid®)	Fluorsubstitueret quinolon, antimikrobielt kemoterapeutikum	Xerostomi, smagsforandring, dysgeusia
Orphenadrin (Disipal®) (Norflex®)	Antiparkinsonmiddel med antikolinerg virkning	Xerostomi
Oxazepam (Serapex®)	Anxiolyticum og hypnoticum	Xerostomi, hævet tunge, bitter smag/metalsmag, belægning på tunge
Perphenazin (Trilafon®)	Middeldosis neurolepticum	Xerostomi
Phenoxymethylpenicillin (Vepicombin®)	Infektioner forårsaget af penicillinfølsomme bakterier	Xerostomi, glossitis, stomatitis, unormal smagssans
Pimozid (Orap®)	Lavdosis neurolepticum med antipsykotisk virkning	Xerostomi
Pindolol (Visloc®)	Adrenergt β-receptorblokerende	Xerostomi, dårlig smag, misfarvning af tunge
Piroxicam (Felden®)	Non-steroidt antiinflammatorisk analgeticum	Xerostomi, stomatitis
Prednison (Delcontin®)	Syntetisk glukokortikoid	Xerostomi, ubehagelig smag
Prochlorperazin (Stemetil®)	Neurolepticum og antipsychoticum	Xerostomi
Procyclidin (Kemadrin®)	Antiparkinsonmiddel med antikolinerg virkning	Xerostomi
Promethazin (Prometazin DAK) (Phenergan®)	Antihistaminicum	Xerostomi
Propranolol (Indural®)	Adrenergt β-receptorblokerende	Xerostomi, dårlig smag, misfarvning af tunge
Propantelin (Pro-Banthine®)	Anticholinergicum med kvartært nitrogenatom	Xerostomi
Salbutamol (Ventoline®)	Sympatomimeticum, specifikt β <sub>2</sub> -receptorstimulerende	Xerostomi, dårlig smag
Scopolamin (Scopoderm®)	anticholinergicum	Xerostomi
Sinemet®, Komb.	Antiparkinsonmiddel	Xerostomi
Spirolacton (Aldactone®)	Kaliumbesparende diureticum	Xerostomi
Sukralfat (Succosa®)	Ulcusmiddel	Xerostomi
Sulindak (Clinoril®)	Non-steroidt antiinflammatorisk stof	Xerostomi
Temazepam (Normison®)	Hypnoticum og anxiolyticum	Xerostomi
Tenoretic®, Komb.	Antihypertensivum	Xerostomi
Terazosin (Hytrinex®)	Antihypertensivum	Xerostomi
Terfenadin (Teldanex®)	Antihistaminicum	Xerostomi
Thietylperazin (Torecan®)	Antiemeticum af neurolepticum-typen	Xerostomi
Timolol (Timacar®)	Adrenergt β-receptorblokerende middel	Xerostomi
Tiotixen (Navane®)	Middeldosis neurolepticum med antipsykotisk og ringe sedativ effekt	Xerostomi

Triamcinoloncetonid (Triamcinolon®)	Middelstærkt virkende glukokortoidmiddel	Xerostomi, lokal svampeinfektion, ubehagelig smag
Triazolam (Halcion®)	Hypnoticum og anxiolyticum	Xerostomi, <i>burning mouth</i> , glossitis, stomatitis, smagsforandring
Trimipramin (Surmontil®)	Tricyklisk antidepressivum	Xerostomi
Verapamil (Veraloc®)	Anxiolyticum, middel mod angina pectoris, antihypertensivum	Xerostomi, gingivahyperplasi
Zidovudin (Retrovir®)	Antiviralt kemoterapeutikum	Xerostomi, smagsforandring, dysgeusia

All subjects with X/H should have regular dental prophylaxis and care. Patients with medication-induced X/H may respond to an elimination of drugs or a reduction of intake, change of dosage, or substitution with other drugs. Topical treatment (chewing gum, saliva substitutes) may relieve the oral symptoms but has rarely an effect on salivary flow rate. Candidate drugs for systemic treatment of H include bromhexine, Longovital®, interferon- $\Omega$  and pilocarpine (Salagen®). Among these interferon- $\alpha$  and pilocarpine appear to be the most promising.

## Litteratur

- Mason DK, Glen AIM. The aetiology of xerostomia (dry mouth). *Arthritis Rheum* 1967; 84: 235-8.
- Sreebny ML, Valdini A. Xerostomia. A neglected symptom. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1333-7.
- Fox CP, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 1985; 110: 519-25.
- Fox CP, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *J Am Dent Assoc* 1987; 115: 581-4.
- Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarply TM, Cummings NA, et al. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA* 1971; 216: 2109-16.
- Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 571-89.
- Baum BJ, Bodner L, Fox PC, Izutsu KT, Pizzo PA, Wright WE. Therapy-induced dysfunction of salivary glands: implications for oral health. *Spec Care Dentist* 1985; 5: 274-7.
- Daniels TE, Silverman S, Michalski JP, Greenspan JS, Path MRC, et al. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 39: 875-85.
- Hernandez YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: prevalence, clinical correlation, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 324-9.
- Schiødt M, Oxholm P, Prause JU. Sjögrens syndrom: orale manifestationer. I. Diagnostiske aspekter. *Tandlægebladet* 1992; 10: 442-6.
- Dreizen S, Brown LR, Daly TE, Drane JB. Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patient. *J Dent Res* 1977; 56: 99-104.
- Klestov AC, Webb J, Latt D, Schiller G, MacNamara K, Young DY, et al. Treatment of xerostomia: a double-blind trial in 108 patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51: 594-9.
- Vissink A, Panders AK, Gravenmade EJ, Vermey A. Treatment of oral symptoms in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986 (Suppl 61): 270-3.
- Manthorpe R, Prause JU. Treatment of Sjögren's syndrome: an overview. *Scand J Rheumatol* 1986 (Suppl 61): 237-41.
- Schiødt M, Oxholm P, Jakobsen A. Treatment of xerostomia in patients with primary Sjögren's syndrome with Sulfarlem. *Scand J Rheumatol* 1986 (Suppl 61): 250-2.
- Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: results at one year. *Scand J Rheumatol* 1986 (Suppl 61): 245-9.
- Prause JU, Frost-Larsen K, Høj L, Isager H, Manthorpe R. Lacrimal and salivary secretion in Sjögren's syndrome: the effect of systemic treatment with bromhexine. *Acta Ophthalmol* 1984; 62: 489-97.
- Prause JU, Jensen OA, Manthorpe R. Effect of Bromhexine, Ambroxol and placebo on clinical and histopathological changes in »Sjögren's« mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985; 223: 259-64.
- Manthorpe R, Frost-Larsen K, Høj L, Prause JU. Bromhexine treatment of Sjögren's syndrome: effect on lacrimal and salivary secretion and on proteins in tear fluid and saliva. *Scand J Rheumatol* 1981; 10: 177-80.
- Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. Rational drug therapy recommendation for the treatment of patients with Sjögrens syndrom. *Drugs* 1998; 56: 345-53.
- Johnson JT, Ferreti GA, Nethery J, Valdez IH, Fox PC, Ng D, et al. Oral Pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 390-5.
- Jacobs CD, Vand Der Pas M. A multicenter maintenance study of oral Pilocarpine tablets for radiation-induced xerostomia. *Oncology* 1996; 10: 16-20.
- Hamlar DD, Schuller DE, Gahbauer RA, Buerki RA, Staubus AE,

- Hall J, et al. Determination of the efficacy of topical oral Pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. *Laryngoscope* 1996; 106: 972-6.
24. Rieke JW, Hafermann MD, Johanson JT, LeVeque FG, Iwamoto R, Steiger BW, et al. Oral Pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 661-8.
  25. Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Knug DS, Valdez IH, et al. Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med* 1991; 151: 1149-52.
  26. Schuller DE, Stevens P, Clausen KP, Olsen J, Gahbauer R, Martin M. Treatment of radiation side effects with oral Pilocarpine. *J Surg Oncol* 1989; 42: 272-6.
  27. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1124-31.
  28. Greenspan D, Daniels TE. Effectiveness of Pilocarpine in post-radiation xerostomia. *Cancer* 1987; 59: 1123-5.
  29. Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, Maycynski AA, Fox PC. Use of Pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993; 71: 1848-51.
  30. Zimmerman RP, Mark RJ, Tran LM, Juillard GF. Concomitant Pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 571-5.
  31. Rhodus NL, Schuh MJ. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 545-9.
  32. Vivino FB, AL-Ishimi, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL, Tran-Johansen TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of the dry mouth and dry eye symptoms in patient with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159: 174-81.
  33. Rhodus NL, Liljemark W, Bloomquist C, Bereuter J. *Candida albicans* levels in patients with Sjögren's syndrome before and after long-term use of pilocarpine hydrochlorid: A pilot study. *Quintessence Int* 1998; 11: 707-10.
  34. The Medical Letter. Oral Pilocarpine for xerostomia. *Med Lett Drugs Ther* 1994; 36: 76.
  35. Wynn RL. Oral Pilocarpine (Salagen): a recently approved salivary stimulant. *Gen Dent* 1996; 44: 26-32.
  36. Bardow A, Nyvad B, Nauntofte B. Lægemedelinducerede forandringer i spytet og udvikling af sygdom i mundhulen. *Tandlægebladet* 1998; 7: 354-66.
  37. Rundegren J, van Dijken J, Mörnstad H, von Knorring L. Oral conditions in patients receiving longterm treatment with cyclic antidepressant drugs. *Swed Dent J* 1985; 9: 55-64.
  38. Närhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994; 73: 20-5.
  39. Gilbert GH, Heft MW, Duncan RP. Mouth dryness as reported by older Floridians. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993; 21: 390-7.
  40. Jensen JL, Brodin P, Berg T, Aars H. Parotid secretion of fluid, amylase and kallikrein during reflex stimulation under normal conditions and after acute administration of autonomic blocking agents in man. *Acta Physiol Scand* 1991; 143: 321-9.
  41. Loesche WJ, Bromberg J, Terpentin MS, Bretz WA, Dominquez BL, Grossman NS, et al. Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 401-7.
  42. Smith RG, Burtner AP. Oral side-effect of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist* 1994; 14: 96-102.
  43. Huskinson EC. Visual analogue scales, pain measurements and assessment. New York: Raven Press; 1983. p. 33-7.
  44. Davies AN. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patient with advanced cancer. *Palliat Med* 2000; 14: 197-203.
  45. Rydholm M, Strang P. Acupuncture for patients in hospital-based home care suffering from xerostomia. *J Palliat Care* 1999; 15: 20-3.
  46. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 19-21.
  47. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth. *Gerodontology* 1986; 5: 75-99.
  48. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade JD. Medication and dry mouth: finding from a cohort study of older people. *Public Health Dent* 2000; 60: 12-20.
  49. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, Duncan RP. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1359-63.
  50. Clemmensen IH, Storm HH. *Kræft i Danmark – en opslagsbog*. København: Kræftens Bekæmpelse; 1993.
  51. Hansen Hj, Thorn JJ, Hansen HS, Overgaard M, Berthelsen A, Morning P, et al. Odontologiske senfølger efter strålebehandling af hoved-hals-cancer. *Tandlægebladet* 2000; 104: 420-32.
  52. Frank RM, Herdly J, Philippe E. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *J Am Dent Assoc* 1965; 70: 868-83.
  53. Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 535-41.
  54. Chencharick JD, Mossman KL. Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer* 1983; 51: 811-5.
  55. Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobson PÅ. Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. *Cancer* 1972; 30: 1147-53.
  56. Silverman S, Chierici G. Radiation therapy of oral carcinoma. Effects on oral tissues and management of the periodontium. *J Periodontol* 1965; 36: 44/478-50/484.
  57. Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobson PÅ. The effect of irradiation in high doses on parotid glands. *Acta Otolaryngol* 1971; 71: 349-56.
  58. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, Izutsu Kt, Peterson DE, Flournoy N, et al. Oral manifestations of chronic Graft-V-Host Disease. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1591-5.
  59. Prause JU, Oxholm P, Schiødt M. Sjögrens syndrom: historiske aspekter, diagnostiske kriterier og epidemiologiske forhold. *Tandlægebladet* 1992; 10: 429-31.
  60. Jacobsson LTH, Axell TE, Hansen BU, Madsen SP. Dry eyes or mouth – an epidemiological study in Swedish adults, with special

- reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989; 2: 521-7.
61. Talal N. How to recognize and treat Sjögren's syndrome. *Drug Ther Hosp* 1984; 9: 80-7.
  62. Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ, Schiødt M. Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjögren's syndrome. *Acta Odontol Scand* 2001 (in press).
  63. Schiødt M, Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ. Periodontal disease in primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2000 (in press).
  64. Shannon IL, Starcke EN, Wescott WB. Effect of radiotherapy on whole saliva flow. *J Dent Res* 1977; 56: 693.
  65. Jensen JL, Uhlig T, Kvien TK, Axéll T. Characteristic of rheumatoid arthritis patients with self-reported sicca symptoms: evaluation of medical, salivary and oral parameters. *Oral Dis* 1997; 3: 254-61.
  66. Schiødt M, Bjerrum K, Oxholm P, Prause JU. Sjögrens syndrom: orale manifestationer. II. Strategi for behandling samt tværfagligt samarbejde. *Tandlægebladet* 1992; 10: 447-50.
  67. Segerberg-Konttinen M, Konttinen YT, Bergroth V. Focus score in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 47-51.
  68. Arrago JP, Rain JD, Brocheriou C, Rocher F. Scintigraphy of the salivary glands in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol* 1987; 40: 1463-7.
  69. Saito I, Nishimura S, Tsubota K, Miyasaka N. Comparison of diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome in Japan and United States. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 673-82.
  70. Bjerrum K, Prause JU. Socialmedicinske aspekter af primært Sjögrens syndrom. *Ugeskr Læger* 1990; 152: 2113-6.
  71. Schiødt M, Bols B, Schifter S. Bromhexin and pilocarpine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. Scandinavian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' 28th Annual Meeting. Abstract 15. Copenhagen, June 4-7, 1998.
  72. Epstein JB, Schubert MM. Synergistic effect of sialogogues in management of xerostomia after radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 179-82.
  73. Zachariae H. Renal toxicity of long-term ciclosporin. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 65-68.
  74. Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. Sjögrens syndrom: sygdomsmekanismer, kliniske manifestationer og systemisk medikamentel behandling. *Tandlægebladet* 1992; 10: 432-7.
  75. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, Fox RI. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year, double-blind cross-over trial. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 360-4.
  76. Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Int Med* 1999; 12: 938-43.
  77. Skopouli FN, Jagiello P, Tsiftaki N, Guarrasi V. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 555-8.
  78. Pedersen A, Gerner N, Palmvang I, Høier-Madsen M. Longovital in the treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 533-8.
  79. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Brenner W, Mester J, Henze E, Clausen M. Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine treatment. Result of a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3542-9.
  80. Schonekas KG, Wagner W, Prott FJ. Amifostine – a radioprotector in locally advanced head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 27-9.
  81. Djeu JY, Stocks N, Zoon K, Stanton GJ, Timoment T, Herberman RB. Positive self regulation of cytotoxicity in human natural killer cells by production of interferon upon exposure to influenza and herpes viruses. *J Exp Med* 1982; 156: 1222-34.
  82. Pfeffer LM, Dinarello CA, Herberman RB, Williams BR, Borden EC, Bordens R, et al. Biological properties of recombinant alpha-interferon: 40th anniversary of the discovery of interferons. *Cancer Res* 1998; 58: 2489-99.
  83. Shiozawa S, Morimoto I, Tanaka Y, Shiozawa K. A preliminary study on the interferon- $\alpha$  treatment for xerostomia of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 52-4.
  84. Konttinen YT, Kemppinen P, Koski H, Tian-Fang L, Jumppanen M, Hietanen J, et al. T<sub>H</sub>1 cytokines are produced in labial salivary glands in Sjögren's syndrome, but also in healthy individuals. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 106-12.
  85. Shiozawa S, Tanaka Y, Shiozawa K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN- $\alpha$  for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 255-62.
  86. Ferraccioli GF, Salaffi F, De vita S, Casatta C, Carotti M, Beltrami CA, et al. Interferon alpha-2 (IFN $\alpha$ 2) increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 367-71.
  87. Brookes SM, Price EJ, Venables PJW, Maini RN. Interferon-gamma and epithelial cell activation in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 226-31.
  88. Halse AK, Tengnèr P, Wahren-Herlenius M, Haga HJ, Jonsson R. Increased frequency of cells secreting interleukin-6 and interleukin-10 in peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 1999; 49: 533-8.
  89. Ship JA, Fox PC, Michalek E, Michalek JE, Cummins Mj, Richards AB, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose natural human interferon- $\alpha$  administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 943-51.
  90. Singhal S, Mehta J, Rattenbury H, Treleaven J, Powles R. Oral Pilocarpine Hydrochloride for the treatment of refractory xerostomia associated with chronic Graft-Versus Host Disease. *Blood* 1995; 85: 1147-8.
  91. Fox PC, van der Ven PF, Baum BJ, Mandel ID. Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 243-8.
  92. Kimura I, Miyamoto H, Chen FJ, Kimura M. The Streptozocin-diabetic state depresses saliva secretion stimulated by Pilocarpine and Noradrenaline in mice. *Biol Pharm* 1996; 19: 384-7.
  93. Rees JL, Pal B. Stimulated eccrine gland function in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1988; 14: 191-3.
  94. Iwabuchi Y, Masuhara T. Sialogogic activities of SNI-2011 compared with those of pilocarpine and McN-A-343 in rat salivary glands: identification of a potential therapeutic agent for treat-

- ment of Sjögren's syndrome. *Gen Pharma* 1994; 25: 123-9.
95. Aromdee C, Fawcett JP, Ferguson MM, Ledger R. Serum Pilocarpine esterase activity and response to oral Pilocarpine. *Biochem Mol Med* 1996; 59: 57-61.
  96. Lockhart PB, Fox PC, Gentry AC, Acharya R, Norton HJ. Pilot study of controlled-release pilocarpine in normal subjects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 517-24.
  97. Rhodus NL. Oral Pilocarpine HCl stimulate labial (minor) salivary gland flow in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 1997; 3: 93-8.
  98. Kim KH, Kim JY, Sung MW, Kim CW. The effect of Pilocarpine and Atropine administration on radiation-induced injury of Rat submandibular glands. *Acta Otolaryngol* 1991; 111: 967-73.
  99. Martinez-Gomis J, Planas ME, Planelles X, Bartrons R, Sánchez S. Fluoride and pilocarpine reduce the risk of caries produced by chronic clomipramine treatment in rats. *Caries Res* 1997; 31: 155-60.
  100. O'Connell AC, Pearson SK, Bowen WH. Pilocarpine alters caries development in partially-desalivated rats. *J Dent Res* 1994; 73: 637-43.
  101. Greer JE, Eltorky M, Robbins KT. A feasibility study of salivary gland autograft transplantation for xerostomia. *Head Neck* 2000; 22: 241-6.
  102. Jha N, Seikaly H, McGaw T, Coulter L. Submandibular salivary glands transfer prevents radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 44: 7-11.
  103. Baum BJ, O'Connell BC. In vivo gene transfer to salivary glands. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999; 10: 276-83.
  104. Mason DK, Chrisholm DM. Salivary glands in health and disease. Philadelphia: Saunders; 1975. p. 157-70.
  105. Schiødt M, Greenspan D, Daniels ET. Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV-infected patients. *J Autoimmun* 1989; 2: 415-21.
  106. Niedermeier W, Matthaues C, Meyer C, Staar S, Müller R-P, Schulze H-J. Radiation-induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 541-9.
  107. Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, Maulard-Durdux C, Bensadoun RJ, Ardiet JM, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol* 2000, 55: 233-9.
  108. Aldershvile J, Hansen MS, Kampmann JP, Vej-Hansen B, red. Lægeforeningens Medicinfortegnelse. 23. udg. København: Lægeforeningens forlag; 2000.

### Forfattere

Dan Sebastiansen, tandlæge, og Morten Schiødt, overtandlæge, dr.odont.

Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling Z, KAS Glostrup