

Lægemeddelinduce- rede forandringer i spytet og udvikling af sygdom i mund- hulen

Allan Bardow, Bente Nyvad og Birgitte Nauntofte

En række lægemidler kan som bivirkning nedsætte mængden og ændre sammensætningen af spytet, hvilket ofte vil medføre mundtørhed. Som følge af ændringer i spytproduktionen og -kvaliteten har mundtørre patienter øget risiko for udvikling af caries og slimhindelidelser. Tandlægen må derfor ofte iværksætte særlige behandlingsstrategier. Formålet med artiklen er at kaste lys over hvilke lægemidler der bør udvises agtpågivenhed over for samt at opstille retningslinier for hvilke diagnostiske, profylaktiske og behandlingsmæssige tiltag læger og tandlæger kan tilbyde patienter med lægemiddelinduceret mundtørhed.

Artiklen bringes som parallelpublikation i Månedsskrift for Praktisk Lægegering.

Nedsat spytdannelse og mundtørhed er hyppigt forekommende tilstande og ses hos mere end 10% af den samlede befolkning. I den ældre del af befolkningen skønnes forekomsten af nedsat spytksekretion at være langt hyppigere (ca. 50% og op til 80% hos institutionaliserede ældre) (1-3), til trods for at der ikke har kunnet påvises en aldersbetinget nedsættelse af spytksekretionen hos raske individer (4, 5). Langt den mest almindelige årsag er lægeordineret medicinindtagelse (6, 5), men også systemiske sygdomme som Sjögrens syndrom og iatrogene skader ved strålebehandling i hoved-hals-regionen giver anledning til kompliceret spytkirtelfunktion (7, 8).

Nedsat spytksekretion og ændret sammensætning af spytet i mundhulen får ofte alvorlige konsekvenser i form af øget forekomst af caries (9-13), og mundslimhindelidelser (14). Udvikling af caries kan i visse tilfælde erkendes allerede inden for få måneder efter påbegyndt medicinering og optræder typisk på plakretentionssteder, fx langs gingivalranden og emalje-cement-grænsen, samt i relation til fyldningskanter og ujævnheder i rodoverfladen. I tilfælde af svært nedsat spytproduktion, som ved systemiske sygdomme eller strålebehandlinger i hoved-hals-regionen, inddrages desuden tandflader som normalt ikke angribes af caries (fx incisalkanter) (7, 8). Hvis cariesprogressionshastigheden er særlig stor og der ikke iværksættes adækvate cariesforebyggende foranstaltninger, kan rekonstruktion af tandsættet blive umulig og føre til tidligt tandtab. Tandinvaliditet er derfor en reel risiko for disse patienter. Hertil kommer at mundtørheden i sig selv vil opleves som stærkt generende, med deraf følgende nedsat livskvalitet og socialfunktionsevne for det enkelte individ (3).

Det er ikke ualmindeligt at patienter der behandles med lægemidler, ikke kan mærke forandringer i spytets mængde eller kvalitet. Fravær af subjektive gener i form af mundtørhed er dermed ikke ensbetydende med adækvat spytproduktion, idet undersøgelser har påvist at den normale spytksekretionshastighed skal nedsættes med omkring 50%, før der opstår erkendelse af mundtørhedsfornemmelse (15). På den anden side er det dog også vist at såfremt patienten klager over mundtørhed, er dette en god indikator for en udtalt reduktion af spytproduktionen, idet ni ud af 10 mundtørre patienter reelt lider af nedsat spytksekretion (16, 17).

Betegnelsen xerostomi anvendes for det subjektive symptom mundtørhed (fra græsk »tør mund«). Hvad angår oplevelsen af mundtørhed er det ikke muligt at fastsætte en værdi, hvor det enkelte individ vil få symptomer på mundtørhed. Dette skyldes at den individuelle variation i såvel spytproduktionen som spytets kvalitet, er meget stor, selv under normale omstændigheder (15).

Mængden af spyt i mundhulen kan beskrives med følgende udtryk: Tilgang af saliva – (fordampning+absorption+synkning) (18). Vandfordampning og absorption i mundhulen kan variere betragteligt fra individ til individ, fx i forbindelse med mundånding. Den objektive diagnose hyposalivation stilles når den ustimulerede sekretionshastighed for den totale spytproduktion til mundhulen – det såkaldte helspyt – andrager < 0,1 ml/min., og/eller den tyggestimulerede spytproduktion andrager < 0,7 ml/min. (19). Disse kriterier for diagnosen er arbitrært fastsat og baseret på gennemsnitsbetragtninger. Diagnostik af lægemiddelinducerede bivirkninger på spytkirtlerne kræver dermed at spytproduktionen måles (sialometri), og at spytprøven undersøges kemisk i laboratoriet (sialokemi). Det afgørende for patientens oplevelse af mundtørhed er reduktionen i forhold til den normale spytproduktion. Én patient med en normal produktion på 0,6 ml/min. kan altså opleve mundtørhed ved 0,3 ml/min. – en værdi som for en anden patient vil være helt normal (15).

I dag er det generelt svært for den praktiserende læge at indhente oplysninger om hvilke lægemidler der kan forventes at nedsætte spytsekretionen og ændre spyttets sammensætning. Således angiver Lægemiddelkataloget kun mundtørhed som bivirkning for relativt få præparater, og ydermere oplyses der ikke om lægemiddelinducerede ændringer i spyttets kvalitet. Dette er uheldigt og bidrager til at mange læger såvel som tandlæger, overser at informere den enkelte patient om lægemidlers bivirkninger i mundhulen og ikke mindst om de profylaktiske tiltag, der bør iværksættes for at bevare sunde mundforhold.

Nærværende artikel har derfor til formål at synliggøre de problemer som kan opstå i mundhulen hos patienter i et længerevarende behandlingsforløb med lægemidler der som bivirkning nedsætter den normale beskyttelse af tænder og mundslimhinde. En forbedret information af patienter om følgevirkninger af ændret spytdannelse og -kvalitet induceret af lægemidler, samt forbedret dialog mellem læger og tandlæger omkring disse forhold, vil være vigtige led i bestræbelser på at forhindre følgesygdomme i mundhulen.

Neurofysiologi

Selve dannelsen af spyttet beror på reflekser. Den afferente og sensoriske komponent modtager stimuli fra receptorer i mundhulen. Impulserne videresendes til det centrale salivationscenter i medulla oblongata, som også modtager impulser fra overordnede centre i centralnervesystemet. I salivationscentret sker herefter en formidling af signalerne til efferente sekretoriske parasympatiske og sympatiske nerver, der i synergi iværksætter nervøs stimulation af spytkirtlerne. Herved er spytkirtelfunktionen underlagt autonom regulation og båd

de spytsekretionshastigheden samt spyttets sammensætning styres netop uden om viljens kontrol.

Spytsekretionsrefleksens – Spytsekretionen igangsættes ved ubetingede eller betingede reflekser. De ubetingede reflekser kan udløses via smag og lugt samt via tygning, hvorimod de betingede er tillærte. Endvidere påvirkes spytkirtelfunktionen af impulser udgående fra overordnede centre i hjernen, som enten kan virke faciliterende eller inhiberende på spytsekretionen. Eksempelvis kan det mentale stemningsleje påvirke spytproduktionen. Den efferente og autonome del af refleksens består af nerver, der følger henholdsvis hjernenerverne (parasympatiske) og blodkarrene (sympatiske) til spytkirtlerne. Neurotransmitterne, som frigives fra de perifere nerveender er: acetylcholin, som er en muskarinerg agonist, der frigives fra de parasympatiske postganglionære nervefibre, og noradrenalin, som er en uspecifik adrenerg agonist der frigives fra de sympatiske postganglionære nervefibre. Dertil kommer at en rækkeuropeptider som udskilles fra nerveenderne også påvirker spytdannelsen. Selvom selektiv aktivering af spytkirtelvævet med ovennævnte neurotransmittere og -peptider udløser spytsekretion, er spyttets mængde og kvalitet afhængig af hvilke agonister der igangsætter sekretionen. Det er således karakteristisk at parasympatisk stimulation udløser maksimal spytsekretion, og at spyttet er tyndtflydende med højt vand- og enzymindhold (amylase) i modsætning til sympatisk stimulation, som medfører en mere sparsom spyt mængde med høj viskositet og højt indhold af proteiner (mucin) (for oversigt se 20).

Såvel acinus- som ductus-cellerne i spytkirtlerne besidder en lang række specifikke receptorer på den blodnære del af plasmamembranerne. Fx er der i spytkirtlerne påvist muskarinerge, alfa-1 adrenerge, beta-adrenerge, samt peptiderge receptortyper. Disse receptorsystemer er hver især koblet til en række intracellulære signaleringsveje, som kan aktivere spytdannelsen på forskellig vis. Enhver lægemiddelinteraktion med de forskellige receptortyper på spytkirtelvævet vil således udmøntes i ændringer i spytsekretionshastigheden og/eller spyttets sammensætning.

Spytkirtlerne

Spyttet produceres af de tre store parrede spytkirtler: gl. parotis, gl. submandibularis og gl. sublingualis, samt de små submukøst beliggende kirtler: gl. labiales, gl. buccales, gl. palatinae, gl. palatinae og gl. linguales. Parotis-kirtlen producerer et rent serøst og enzymrigt sekret, hvorimod de submandibulære og sublinguale kirtler producerer et blandet serøst og mukøst sekret. Endelig producerer de små spytkirtler et overvejende mukøst sekret.

Spyttets mængde og sammensætning

Under normale omstændigheder andrager den ustimulerede spyttsekretionshastighed for helspyt gennemsnitligt omkring 0,3 ml/min. og den tygge- og/eller smagsstimulerede omkring 1,5 ml/min. Imidlertid er spytproduktionen afhængig af en række faktorer: Innervation af kirtelvævet, blodforsyning til kirtlen og størrelsen af selve spytkirtlen (21). Kvinder producerer gennemsnitligt mindre spyt end mænd (22). Spyttproduktionen afhænger af hydreringstilstanden (23); spyttproduktionen er formindsket i liggende tilstand, i mørke og specielt under søvn (24); og depression kan resultere i formindsket spyttproduktion (25).

De store spytkirtler producerer ca. 90% af væskefasen, og de små producerer ca. 70% af proteinindholdet, hvilket giver spyttet dets karakteristiske viskositet og smørende effekt (for oversigt se 26). Spyttets sammensætning er ikke konstant, men afhænger i høj grad af den hastighed hvormed det udskilles fra spytkirtlerne (27), samt af arten af det nervøse stimulus som igangsætter sekretionen (28). Spyttet består af ca. 99% vand, resten er tørstof som proteiner og elektrolytter. I mundhulen besidder spyttet en mekanisk såvel som rensende effekt på tænder og slimhinder. Således er spyttsekretionshastigheden afgørende for hvor hurtigt fødeemner og bakterielle affaldsprodukter (syre) fjernes fra mundhulen – det såkaldte orale *clearance*. Særlig vigtig er det orale sukker *clearance*, da indtagelse af sukker og andre mono- og disakkarider får mundhulebakterierne til at producere forskellige organiske syrer, som lokalt kan opløse tandemaljen (for oversigt se 29). Ved lave sekretionshastigheder ses en væsentlig forsinket udvaskning af sukker (30), hvilket medfører at en større del af det indtagne sukker bliver tilgængeligt for bakterierne som har koloniseret tandoverfladerne (31-33). Er det ustimulerede flow reduceret til <0,1 ml/min., er udvaskningstiden forøget med mere end tre gange (34, 35). Tænderne vil altså blive udsat for syrepåvirkninger i væsentligt længere tid, med deraf følgende risiko for stigning af cariesaktiviteten (36).

Spyttets proteiner omfatter bl.a. muciner, enzymer og anti-stoffer. Mucinerne er store glykoproteiner, som giver spyttet dets viskositet og smørende effekt på vævet i mundhulen, idet de er vandbindende og danner et netværk som gør spyttet sammenhængende. Spyt mucinerne er i stand til at aggregere almindeligt forekommende mundhulebakterier in vitro, og denne mekanisme anses for at fremme elimineringen af bakterier fra mundhulen, idet større aggregater af bakterier lettere synkes (37, 38). Endvidere indgår selektivt adsorberede glykoproteiner i den film (pellikel) som beklæder tænderne og hvorpå bakterierne koloniserer (39). Denne film beskytter også tænderne mod slid og udefrakommende syrebelastninger fra føden (40). Såfremt indhol-

det af glykoproteiner i spyttet nedsættes, kan det derfor teoretisk set få følgende konsekvenser: 1) bakteriekolonisationen på tandoverfladerne påvirkes, 2) den bakterielle *clearance* fra mundhulen reduceres, 3) den smørende effekt på mundslimhinden nedsættes.

Spytamy lasen spalter en del stivelse i mundhulen og gør herved mono- og disakkarid tilgængeligt for bakterierne. Undersøgelser af bakteriebelægningernes syreproduktion har imidlertid vist at pH-faldet efter indtagelse af stivelse er signifikant mindre end efter indtagelse af glukose, fruktose og sukrose, idet disse sukkerarter er mere direkte tilgængelige for bakterierne (41).

Elektrolytter som bikarbonat og fosfat er også vigtige buffere i spyttet. Et stort bikarbonatindhold som under normale omstændigheder ses ved høje stimulerede spyttsekretionshastigheder, forskyder pH i basisk retning og kan derved medvirke til at neutralisere syreangreb. Bikarbonatbuffersystemet udgør således under normale omstændigheder den væsentligste buffer i stimuleret spyt. I ustimuleret spyt er derimod både bikarbonat og fosfat vigtige buffersystemer. Også proteinerne vil ud over deres specifikke funktioner kunne virke som buffere i spyttet og i tandbelægningerne i kraft af deres ladede sidekæder. Effekten af denne buffering gør sig især gældende ved lave pH-værdier <5 (for oversigt se 42). Herudover har spyttproteinerne betydning for at spyttet kan indeholde overmættede koncentrationer af kalciumfosfat. Kalciumfosfat er bundet til følgende proteiner i spyttet: Stateriner, prolinrige proteiner og histidiner. Dette forhold bevirker, at kalciumfosfat ikke udfældes spontant i spytkirtlerne og deres udførselsgange. I mundhulen absorberes proteinerne hurtigt til tændernes overflader og indgår i pellikelen, hvor kalciumfosfat kan modvirke udfældning af mineral fra tandoverfladen under bakteriernes syreangreb (35). Histidinrige proteiner har direkte fungistatisk effekt på gærsvampen *Candida albicans*. Histidinerne er således vist at kunne hæmme væksten af *Candida* in vitro (43), hvilket i klinikken er foreneligt med mundtørre patienters gentagne problemer med *Candida*-infektioner i mundhulen. Der er endvidere fundet vækstfaktor og antistof samt et stort antal antimikrobielle faktorer i humant spyt.

Lægemidler

De lægemidler der hyppigt angives at give anledning til mundtørhed, er antidepressiva, antihypertensiva, diuretica, sedativa, antihistaminer, centralt virkende analgetica, neuroleptica og antiparkinson-midler (6, 44). Tabel 1 er en oversigt over forbruget i Danmark i 1996 af en række lægemidler som kunne tænkes at have bivirkninger i form af nedsat spyttsekretion og/eller ændret spyttkvalitet. Lægemiddelstatistikken angiver

Tabel 1. Oversigt over det danske forbrug i 1996 af nogle lægemidler som kan forårsage xerostomi og hyposalivation. Forbruget er angivet i den tekniske måleenhed DDD som er definerede døgn doser per 1.000 indbyggere per døgn. Betegnelsen DDD skal forstås som en promilleangivelse.

<i>Hjerte og kredsløb</i>	
Antihypertensiva med effekt på Alfa-receptoren	1,2
Antihypertensiva med effekt på Beta-receptoren	16,0
Diuretica	100,2
<i>Centralnervesystemet</i>	
Neuroleptica	6,7
Antidepressiva	21,3
Midler mod neuroser, bl.a. sedativa og anxiolytica	25,7
Stærke smertestillende midler	12,1
Midler mod parkinsonisme	4,0
<i>Åndedrætsorganer</i>	
Antihistaminer	11,2
Midler mod astma, adrenerge til inhalation	26,6
<i>Fordøjelsesorganer og stofskifte</i>	
Midler mod ulcus, antihistaminer	13,7

forbruget i definerede døgn doser per 1.000 indbyggere per døgn, dvs. både børn og voksne er inkluderet. Tallene forudsætter at de solgte lægemidler også bliver indtaget. Såfremt der fokuseres på forbruget hos de ældre, må der således forventes langt højere forbrug, især for visse præparat typer (45).

Lægemidler kan påvirke spytdannelsen på forskellig vis, fx via påvirkning af den nervøse regulation centralt, eller perifert via interaktioner med det autonome nervesystem. Lægemidler kan endvidere udøve bivirkning på spytdannelsen via forskydning af kroppens salt- og væskebalance, samt via hæmning af transportmekanismer for elektrolyt-, vand- og proteinsekretion i spytkirtelvævet.

De hyppigste lægemiddelinducerede påvirkninger af spytdannelsen er knyttet til perifere interaktioner, og specielt lægemidler med antikolinerge effekter kan hæmme spytdannelsen. Generelt kan det siges at bivirkningerne på spytdannelsen og spyttets kvalitet opstår ved at en lang række af de lægemidler, der angriber specifikke receptortyper i nervesystemet også påvirker disse receptorer perifert i spytkirtelvævet. Således vil lægemidler som virker blokerende på receptorsystemer, fx de muskarinerge, alfa-adrenerge og beta-adrenerge receptorer, kunne udøve bivirkning i form af reduceret spytdannelse og ændret spytkvalitet.

Hjerte og kredsløb

Alfa-1-receptoren på spytkirtelvævet regulerer elektrolyt- og vandsekretion fra acinus-cellerne ved aktivering med noradrenalin. Lægemidler med alfa-1-receptor-antagonistisk effekt (terazosin, prazosin) udøver hæmning på receptorkomplekset således at den normale noradrenalinaktivering reduceres, hvorved elektrolyt- og vandtransporten fra spytkirtlerne nedsættes. Følgelig er der rapporteret om mundtørhed ved brug af lægemidler med en antagonistisk effekt på alfa-1-receptoren (46, 47).

Alfa-2-receptoren er placeret præsynaptisk på den sympatiske nerveende. Denne receptor udøver negativ feedback på frigivelsen af noradrenalin til synapsen. Den nedsatte frigivelse af noradrenalin virker således indirekte aktivitetsnedsættende på både de alfa- og beta-adrenerge receptorer postsynaptisk på kirtelvævet. Et lægemiddel som er agonistisk på denne receptor er clonidin. Dette lægemiddel har flere ret alvorlige bivirkninger, heraf forekommer mundtørhed hyppigt hos de medicinerede (48). Dyreforsøg viser at der kan ses en 50% reduktion i spytmængden ved indgift af clonidin (49). Ud over den perifere effekt har clonidin en central effekt som også kan påvirke salivationen (49).

Beta-1- og -2-receptorerne er lokaliseret postsynaptisk på selve spytkirtlen, og regulerer proteinindholdet i spytet. Denne gruppe af præparater kan inddeles i selektive og non-selektive betablokkere. De selektive, fx praktolol, virker overvejende på beta-1-receptoren, hvorimod de non-selektive, fx propranolol, hæmmer både beta-1- og beta-2-receptoren. Både de non-selektive og de selektive udmærker sig ved gode behandlingsresultater, få bivirkninger og et højt terapeutisk indeks. Subjektiv mundtørhed forekommer dog hos ca. 20% af de patienter som er medicinerede med beta-blokkere, et fund som ikke er statistisk signifikant i forhold til en umedicineret kontrolgruppe. Seponeres lægemidlet i en fireugersperiode hos hypertensive patienter, vil det ustimerede salivaflyd øges (50). Derimod er der hos raske ikke fundet forandringer i spyttets mængde ved kortvarig brug af beta-blokkere (51). Hos både syge og raske medicinerede er det totale proteinindhold i helspyttet formindsket ca. 15% (52, 53). I selektivt opsamlet stimuleret parotis-spyt er det påvist at beta-1-blokkere kan reducere amylasen med 70%, histidinerne med 30% og statherinerne med 90% (for oversigt se 54). Det er desuden vist at mængden af supragingival tandsten er mindre hos patienter i behandling med beta-blokkere i forhold til raske kontrolpersoner, hvilket måske kan tilskrives den ændrede spytsammensætning (55).

Diuretica er meget brugt i behandling af hypertension i Danmark (100 DDD). Da diuretica generelt virker vanddrivende, er det meget sandsynligt at de også påvirker spytdannelse.

dannelsen, idet kroppens hydreringstilstand er af betydning for salivationen (23). De hyppigst anvendte diuretica udgøres af loop-diuretica og tiazider. Loop-diuretica virker på saltreabsorptionen i det ascenderende ben af Henles slynge, hvorimod tiazider virker på salttransporten i distale tubuli. Diuretica kan påvirke salt- og vandtransporten lokalt i spytkirtelcellerne, ved hæmning af cotransportsystemerne for salt både i acinus- og ductus-cellerne. Ved to ugers behandling af raske forsøgspersoner med tiazider er der rapporteret om en reduktion i det stimulerede flow af halspyt på 10%, hvorimod det ustimulerede flow var uforandret. Koncentrationen af Na⁺ i det stimulerede spyt var endvidere signifikant reduceret med 15% til 30% (56). På den anden side er det ved en lignende undersøgelse vist at forandringer i spyttets mængde og elektrolytindhold ikke kan måles hos raske med enkeltdosismedicinering med loop-diureticum/et furosemid (57).

Centralnervesystemet

Neuroleptica – Disse lægemidler, fx klorpromazin og haloperidol, har det til fælles at de generelt hæmmer den dopaminerge receptor i CNS (specielt dopamin-D2-receptorer). Desuden hæmmer de den alfa-1-adrenerge receptor både centralt og perifert, og den muskarinerge receptor perifert (58). Dette er sandsynligvis grunden til at disse lægemidler hyppigt inducerer mundtørhed (59).

Antidepressiva – De tricykliske antidepressiva er nok de bedst kendte lægemidler med bivirkninger på spytkirtelfunktionen. Mekanismen for de tricykliske antidepressiva, fx amitriptylin, er en postsynaptisk kompetitiv hæmning af acetylcholins binding til spytkirtlernes muskarinerge receptorer. Ydermere hæmmer amitriptylin også spytkirtelvævets alfa-1-adrenerge receptor (60). De muskarinerge og den alfa-1-adrenerge receptor regulerer spyttets mængde af vand og elektrolytter. Således er det vist at nogle af de tricykliske antidepressiva, fx amitriptylin, i terapeutiske doser reducerer spytflowet med mere end 60%. Andre antidepressiva, fx imipramin, reducerer spytflowet noget mindre (30-60%) (for oversigt se 61). Undersøgelser viser at op til 80% af patienterne som er medicineret med amitriptylin, føler sig mundtørre (61-63). Graden af den lægemiddelinducerede hyposalivation korrelerer ofte med antallet af nye cariesangreb hos disse patienter (10, 64). Serotonin *reuptake*-hæmmere forkortet SSRI, fx fluoxetin, er en ny gruppe af antidepressive lægemidler, som øger serotonin-koncentrationen i synapser i CNS. Flere undersøgelser viser at også disse lægemidler har mundtørhed som bivirkning, dog i mindre grad end de tricykliske antidepressiva (65, 66). Om mundtørheden skyldes forandringer i spyttets kvalitet er ikke undersøgt, men patienter i

behandling med fluoxetin er vist at have et signifikant reduceret stimuleret spytflow (3). SSRI adskiller sig fra de cykliske antidepressiva ved kun at have minimale interaktioner med muskarinerge, adrenerge og histaminerge receptorer. At disse lægemidler alligevel kan give mundtørhed antyder at andre mekanismer og måske overordnede faktorer påvirker salivationen. Lithium, der er et forebyggende lægemiddel mod depressioner og mani-depressive episoder, er også rapporteret at give mundtørhed (67). Det er vist at lithium-induceret mundtørhed hos patienterne er et symptom på en reel hyposalivation (68). Cariesfrekvensen er ligeledes set forøget hos denne gruppe patienter (68). Dyreeksperimentelle undersøgelser af lithiums effekt på spytkirtlerne har vist at lithium hæmmer den intracellulære signalering i acinus-cellerne igangsæt af muskarinerg receptoraktivering (69).

Sedativa – Benzodiazepinerne virker på specifikke receptorer kortikalt og i det limbiske system i CNS. Virkningsmekanismen er en forøgelse af effekten af gammaaminosmørsyre (GABA), hvilken er generel inhibitorisk på en stor del af CNS's neuronsystemer. Lægemidlet har ingen egentlig interaktion med de for spytsekretionen relevante perifere receptorer (70). Alligevel klager en stor del patienter over mundtørhed (44). En undersøgelse viser at benzodiazepinet diazepam kan reducere spytflowet signifikant, hvilket kan forventes som følge af den centrale hæmning (3).

Centrale analgetika – Morfin og de syntetisk fremstillede morfinpræparater virker på centrale opioidreceptorer. Dette virker en aktivering af en stor gruppe inhibitoriske neuronbaner af betydning for smerteoplevelsen i CNS. Som følge af den generelle centrale aktivitetshæmning er mundtørhed en hyppig gene ved indtagelse af opioider (71, 72).

Midler mod parkinsonisme – De dopamintilførende og de enzymhæmmende lægemidler som bruges i behandlingen af parkinsonisme, angives ikke at give mundtørhed. Derimod bruges antikolinergica i kombination med dopaminpræparater til behandling af visse parkinsonpatienter senere i sygdomsforløbet (73). Dette fordi der ved parkinsonisme består en ubalance med funktionel overvægt af de kolinerge neuronsystemer i forhold til de dopaminerge neuronsystemer i basalganglierne og de hermed forbundne strukturer og descenderende ledningsbaner (73). Ved brug af antikolinergica forekommer mundtørhed hyppigt (6, 74).

Åndedrætsorganer

Antihistaminer – Antihistaminer med effekt på histaminreceptoren af H1-typen bruges mod allergiske lidelser i åndedræts-

organerne, nældefeber samt mod kvalme ved fx søsyge. Lægemidlerne har ofte en sederende effekt centralt og en antikolinerg effekt perifert. Som følge af den antikolinerge effekt forekommer mundtørhed hyppigt ved brug af disse lægemidler (75).

Midler mod astma – De bronkieudvidende lægemidler som bruges i dag, er primært inhalationspræparater indeholdende selektive beta-2-agonister, fx isoprenalin og salbutamol. En del af præparaterne indeholder tillige steroid i kombination med beta-2-agonisterne (76). Mundtørhed er en almindelig klage hos en stor gruppe patienter i regelmæssig behandling med disse lægemidler (3). Mundtørheden skyldes ikke en reduktion i spyttflowet, tværtimod er der set et forøget spyttflow fra de små spytkirtler i mundslimhinden ved brug af beta-2-agonister som inhalationsspray (3). Mundtørheden kan måske skyldes ændringer i perceptionen fra mundslimhinden samt steroidinducerede ændringer i mundhulens mikroflora.

Fordøjelsesorganer og stofskifte

Midler mod ulcus, antihistaminer – De syresecernerende parietalceller i ventriklen har receptorer for acetylcholin, gastrin og histamin. Blokering af en eller flere af disse receptorer medfører således en reduktion i syresekretionen. De antihistaminer som har effekt mod ulcus virker primært H₂-receptorblokerende (cimetidin, nizax). Antihistaminer med H₂-blokerende effekt har tillige antikolinerg virkning. Derfor er mundtørhed en hyppig bivirkning ved brug af disse lægemidler (71, 77). Sjældent eller i kombination med andre lægemidler mod ulcus kan antikolinergica (atropin, egazil) anvendes, hvilket medfører mundtørhed (77).

Polyfarmaci

Når patienterne er medicineret med flere lægemidler samtidigt (polyfarmaci), øges antallet af bivirkninger med antallet af lægemidler. Undersøgelser har vist at polyfarmaci er den mest signifikante parameter ved udvikling af lægemiddelinduceret mundtørhed (78). Mundtørheden er ofte en så generende bivirkning at patienterne ligefrem ophører den medicinske behandling.

Dysfunktioner og oral sygdom

Dysfunktionerne vil være relateret til tale-, tygge- og synkefunktionerne og kan virke invaliderende på patienten. For at undgå smerter fra udtørrede slimhinder vil en stor del af patienterne i deres anamneser oplyse at foretage mundtørhedsrelaterede handlinger dagligt. De fem hyppigste af disse er anført i Tabel 2.

Tabel 2. De fem hyppigste mundtørhedsrelaterede handlinger

1. Behov for at have et glas vand stående ved sengekanten.
2. Behov for vand ved synkning af mad.
3. Behov for at tygge tyggegummi mange timer dagligt mhp. at øge spytmængden.
4. Behov for indtagelse af syrlige bolcher og pastiller mhp. at øge spytmængden.
5. Protesebærere tager ofte proteserne ud af munden pga. gener fra slimhinden.

Større epidemiologiske undersøgelser har vist at op til 79% af de patienter som føler sig mundtørre i forbindelse med lægemiddelindtagelse, vil foretage en eller flere af ovennævnte handlinger dagligt (1, 13).

Smagssansen – Mundtørre patienter angiver ofte at lide af smagsforstyrrelser og undgår ofte krydderier pga. smerter fra tunge og mundslimhinde. Mekanismen bag smagsforstyrrelserne er ikke kendt, men såvel mængden som kvaliteten af spyttet der omgiver smagsløgene har betydning for smagsoplevelsen (79).

Halitose – Dårlig ånde er et andet stort problem for de mundtørre. Halitose skyldes primært svovlbrinter som dannes ved bakteriel nedbrydning af svovlholdige proteiner. Årsagen skal findes i mundhulen i ca. 90% af alle tilfælde. Problemet hidrører oftest fra tungen, specielt den bageste tredjedel, da denne har en bakterieadhærerende anatomi, og kun i ringe grad kan selvrenses mod den bløde gane (80, 81). Desuden ses en høj hyppighed af belagt tunge hos mundtørre (82). Den næsthypigste årsag til halitose (ca. 1/3 af tilfældene) skyldes parodontose (80).

Sygdomme i mundslimhinden – I mundslimhinden ses en øget forekomst af *Candida*-infektioner, til tider med tilstødende angulær chelitis. Candidosen opstår sandsynligvis fordi spyttets normale indhold af fungistatiske stoffer er reduceret (43), og fordi et nedsat spyttflow giver et signifikant øget antal gærsvampe i mundhulen (83). Mundslimhinden vil synes tør og have et blegt eller ildrødt udseende. Tungen vil være lobuleret eller fissureret, med et tab af de filiforme papiller (14). De udtørrede slimhinder vil være disponeret for lokale traumer. Således er der rapporteret om øget forekomst af ulcerationer på tunge og mundslimhinden ved brug af tricykliske antidepressiva hos ældre (84).



Fig. 1. Yngre mand som gennem otte mdr. har indtaget det tricykliske antidepressivum amitriptylin. Patienten angiver ved forespørgsel ikke at lide af mundtørhed. Objektivt findes hyposalivation. Patienten har udviklet rodcaries i forbindelse med medicineringen. A: Tandsættet frontalt fra; bemærk multiple gullig-brune rodcariesangreb langs tandkødsranden. B: Nærbillede af venstre sides kindtænder viser at cariesangrebene er overgået til inaktivt stadium efter at patienten er begyndt at børste tandhalsene omhyggeligt med fluortandpasta og har fået medicinen seponeret. Der er ikke indikation for fyldningsterapi.

Fig. 1. Young male in treatment for eight months with the antidepressive amitriptyline. The patient does not complain of dry mouth when questioned. The diagnosis hyposalivation is made after measuring the whole salivary flow rate. Note that this patient has developed multiple root caries lesions. A: Note the multiple yellow-brown root caries lesions along the gingival border. B: A lateral close-up of the left side molar region. The carious lesions are in an inactive phase due to improved dental hygiene. For medical reasons the patient has also stopped taking the medication. Conservative treatment is therefore not indicated.

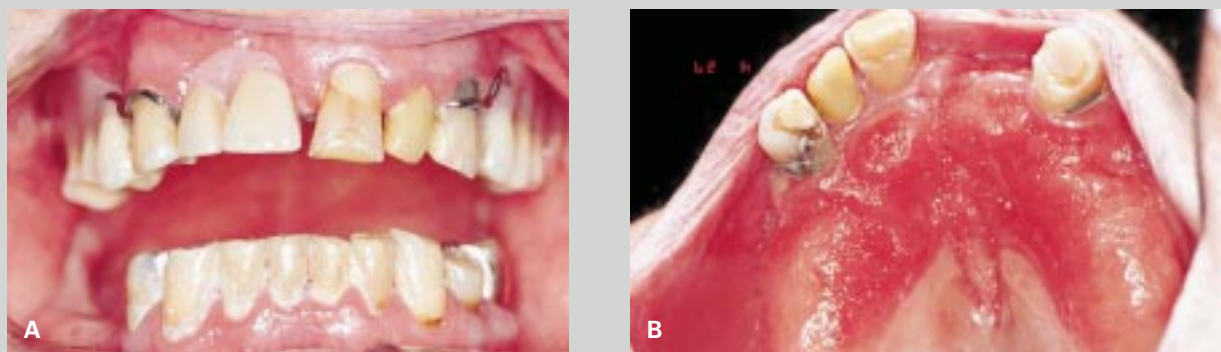


Fig. 2. Ældre mand i behandling med diureticum'et furosemid gennem ét år klager over mundtørhed og ubehag fra ganeslimhinden. Objektivt findes hyposalivation. A: Patienten set frontalt fra med temporær delprotese; bemærk den dårlige tandhygiejne langs gingivalranden i underkæben og aktive rodcariesangreb på ÷2 og ÷3. B: Ganeslimhinden fremstår erytematos, og der findes ved skrab positivt svar for Candida.

Fig. 2. Older male medicated with the diuretic furosemide. Complaints concerning dry mouth and discomfort from the oral mucosa are recorded. The diagnosis hyposalivation is made by measuring the salivary flow rate. A: A frontal view of the dentition including a partial denture. Note the poor dental hygiene along the gingival border, especially in the lower jaw. Note the root caries lesions at 32 and 33. B: Note a chronic atrophic candidiasis in the palatal mucosa.

Caries – Ved caries forstås tab af hårdt tandvæv som følge af bakteriel syreproduktion i tandbelægningerne. Adskillige undersøgelser har vist en direkte sammenhæng mellem hyposalivation og caries. Således er både cariesforekomsten og cariestilvæksten signifikant større hos personer med nedsat spyttsekretion i forhold til personer med normal spyttsekretion (9-13, 36). Denne sammenhæng er især tydelig hos patienter som har modtaget strålebehandling i hoved-hals-regionen med involvering af spytkirtlerne (8). Der er derimod ikke nogen entydig sammenhæng mellem lægemiddelindtagelse og caries, idet lægemidlers påvirkning af spyttsekretionshastigheden kan variere fra næsten ingen hyposalivation ved brug af visse diuretika, til udtalt hyposalivation i forbindelse med brug af fx tricykliske antidepressiva. Derfor er der et stort behov for at undersøge, under klinisk kontrollerede betingelser, i hvilket omfang forskellige lægemidler med potentiel effekt på spyttsekretionen fremmer cariesaktiviteten.

Årsagen til at lægemidler med spyttsekretionsnedsættende egenskaber kan fremme cariesaktiviteten skal søges i det forhold at lav oral *clearance* hæmmer udvaskningen af syre fra tandbelægningerne efter kulhydratindtagelse (31). Den derved opståede forøgelse af bakteriebelægningernes surhedsgrad fremkalder et skift i bakteriebelægningernes økologi til fordel for aciduriske bakteriearter, fx mutans streptokokker og laktobaciller (85-87). Da disse bakteriearter samtidig er i stand til at vedligeholde høj syreproduktion ved lave pH-værdier, etableres en ond cirkel som resulterer i tab af tandmineral.

Erosioner – Ved erosion forstås tab af hårdt tandvæv som følge af kemisk proces uden involvering af mikroorganismer. Erosion er en almindelig bivirkning i forbindelse med excessiv indtagelse af fødemidler med lav pH (fx citrusfrugter, juice og sure læskedrikke). Epidemiologiske undersøgelser har vist at risikoen for erosion er fem gange større hos patienter med et ustimeret spyttflow på <0,1 ml/min. (88). Størstedelen af de mundtørre patienter har netop et spyttflow i denne størrelsesorden (16). Den øgede tendens til erosion hos mundtørre skyldes sandsynligvis en lav oral *clearance* hos denne patientgruppe. Dertil kommer at når den stimulerede spyttsekretionshastighed reduceres, reduceres også spyttets buffereffekt, idet bikarbonatindholdet er formindsket (27).

Lægens og tandlægens rolle

Indberetning

For tiden indberettes mellem 1.500 og 2.000 bivirkninger af lægemidler årligt til Bivirkningsnævnet under Lægemiddelstyrelsen, men kun få af disse vedrører mundtørhed (89, 90). Lægemiddelstyrelsen oplyser at tandlægerne i de sidste fem

år kun har stået for ca. 1% af de samlede indberetninger. Mhp. en reel vurdering af omfanget af lægemiddelinduceret mundtørhed og nedsat spytdannelse i den danske befolkning er det en nødvendighed at såvel læger som tandlæger foretager indberetning af patienter med mundtørhedsproblemer. Blanketter til formålet kan rekvireres fra Lægemiddelstyrelsen, tlf. 44 88 91 11. Hvad angår de tandlægelige indberetninger vil det være ønskeligt at der i det mindste også foreligger et mål for den ustimerede spyttsekretionshastighed. Sådanne tiltag vil være af stor betydning for en kortlægning af hvilke præparater der inducerer mundtørhed og hyposalivation. Dette vil også betyde at Lægemiddelkataloget kan ajourføres for så vidt angår dette. På længere sigt vil der således åbnes mulighed for at der kan foretages relevante patientinformationer om forventede bivirkninger også i mundhulen, allerede ved den lægelige ordinerings af lægemidlerne.

Lægens information til patienten

Det er naturligt at lægen vælger det relevante lægemiddel med de færreste bivirkninger og den bedste terapeutiske effekt. Ved længerevarende medicinering med et lægemiddel som kan mistænkes for at påvirke spytdannelsen, bør lægen informere patienten om betydningen af en god mundhygiejne, set i lyset af den øgede risiko for caries og mundslimhindelidelser. Desuden bør lægen tilråde patienten at foretage tandlægebesøg snarest, således at der kan tilrettelægges en plan for individuelle cariesforebyggende foranstaltninger.

Tandlægen (betandede patienter)

Den største og vanskeligste tandlægefaglige udfordring i forbindelse med mundtørhed er at kontrollere patienternes cariesudvikling. Cariesforebyggelsen bør primært fokusere på at indøve en høj kvalitet af den daglige tandhygiejne. Imidlertid har mange mundtørre af forskellige årsager vanskeligt ved at gennemføre adækvat mundhygiejne. Hertil kommer at mundtørre patienter ofte indtager en kariogen kost og søde læskedrikke for at lindre symptomerne fra mundtørheden. Instruktion i mundhygiejne bør derfor ledsages af en kostinstruktion mhp. at justere eventuelle uhensigtsmæssige kostvaner.

Som grundregel bør mundhygiejnen foretages som tandbørstning med brug af fluortandpasta. Hvis spyttsekretionsnedsættelsen er moderat, vil nogle patienter kunne kontrollere cariesudviklingen alene vha. dette hjælpemiddel. Ved mere udtalte grader af nedsat spyttsekretion samt i forbindelse med systemiske sygdomme og strålebehandling på hoved/hals suppleres med professionel fluoridbehandling. Det er selvfølgelig ikke lige meget hvilken fluoridterapi der vælges. En gennemgang af litteraturen viser at de bedste resultater opnås hvis fluoridbehandlingen kombineres med eller forudgås af

afpudsning af tænderne (91, 92). I disse undersøgelser blev der anvendt enten tandbørstning med specialfremstillet fluoridgel én gang dagligt, eller lokal pensling med 1% NaF-opløsning én gang ugentligt. Forebyggelsesprogrammer baseret på daglige mundskylninger med fluoridopløsning (0,05% F) har ligeledes vist en carieshæmmende effekt (93, 94), men effekten af mundskylninger kan ikke forventes at være så stor som ved de førnævnte metoder (91), hvor fluoridionen appliceres i direkte kontakt med tandflader med aktiv cariesudvikling. Der er ikke foretaget kliniske undersøgelser af hvorvidt regelmæssig tygning af fluortyggegummi hæmmer cariesudviklingen hos mundtørre patienter, og indtil sådanne måtte foreligge bør fluortyggegummi ikke anbefales som det eneste supplerende fluorprofylaktiske tiltag hos denne patientgruppe. Det er dog vist at mundtørre patienter i kraft af lav oral *clearance* har en langsommere eliminering af fluorid fra mundhulen efter tygning af fluortyggegummi end patienter med normal spytskretionshastighed (95, 96), hvilket teoretisk set må formodes at have cariesforebyggende effekt. Fluoridholdigt tygegummi ordineres på recept efter udlevering B. Doseringsforslag til voksne og børn over 12 år: Op til 6 stk. dagligt.

Generelt gælder det at intensiteten af fluoridbehandlingen bør afstemmes efter patientens cariesaktivitet. Det er derfor ikke muligt at give faste retningslinier for hvor ofte patienter med vedvarende mundtørhed bør indkaldes til professionel fluoridterapi. I Danmark, hvor der typisk anvendes 2% NaF-opløsning eller Duraphat fluorlak til pensling, er det normalt ikke nødvendigt at gentage behandlingen mere end én gang hver anden til hver tredje måned. I ekstreme tilfælde, hvor patienten har svært ved at gennemføre tilstrækkelig effektiv tandhygiejne, kan det være nødvendigt at supplere fluoridbehandlingen med professionel plakkontrol hver anden uge (97). Hos patienter med god mundhygiejne kan kontrolintervallerne øges og en del af fluoridbehandlingen uddelegeres til patienten selv ved ordinerings af 2% NaF-gel til påføring med tandbørste én gang ugentlig (magistrel ordination; 100 g indeholder: 2 g NaF, 1 g sorbitol, 40 g metylpara-oxibenzoat, 4 g oxipropylmethylcellulose 4000, og rensed vand). Hvis den daglige tandbørstning med fluortandpasta forårsager svie fra slimhinderne, kan patienten rådes til at prøve en tandpasta uden detergenten natriumlaurylsulfat, idet denne forbindelse kan virke stærkt irriterende på mundslimhinden (98). Evt. kan tandpasta erstattes af 0,1% NaF-opløsning til børstning.

Overordnet bør man tilstræbe at foretage så få operative cariesbehandlinger som muligt for ikke at svække patientens tandsæt unødigt.

Tandlægen (patienter med protese)

Behandling med hel- og delprotese kan være problematisk

hos de mundtørre, idet mundtørhed giver dårlig proteseretention som ofte kan resultere i smerter fra mundslimhinden ved brug af protese. Til disse patienter kan overvejes implantatbaserede proteser. Disse proteser er i nogen grad understøttet af implantaterne (knoglen), og yder derfor mindre belastning på slimhinderne, hvilket erfaringsmæssigt giver en tilfredsstillende protesefunktion. Endvidere har protesebærere ofte forøget hyppighed af oral candidiasis (99). Oral candidiasis behandles indledningsvist med en forbedret protesehygiejne, evt. kan ganen børstes med blød tandbørste. Disse tiltag vil ofte være en sufficient behandling til en stor gruppe af patienterne.

I de tilfælde hvor forbedret hygiejne i sig selv ikke er nok kan følgende anbefales: Miconazol (Brentan), der fås som sugetabletter ($\frac{1}{4}$ tablet \times 4 dgl.) og 2% oral gel (en teskefuld \times 4 dgl.) eller med amfotericin B (Fungilin), der kun fås som sugetablet (1 \times 4 dgl.). Til behandling af angulær cheilitis anbefales Mycostatin- eller Brentan-salve. Generelt kan følgende retningslinier anbefales: Gel til patienter med meget ringe spytskretion og protese i overkæben, og sugetabletter til patienter med nogen spytskretion. Behandlingen bør fortsættes 4-6 uger, herefter en uge efter symptomfrihed. Så længe den antimykotiske behandling varer, bør patienterne tage proteserne ud om natten. Erfaringsmæssigt bør tobak undgås, og protesepatienterne instrueres i altid at foretage grundig renholdelse af proteserne for at undgå reinfektioner (100).

Gode råd til patienten

Hos mundtørre patienter er spyttets evne til at neutralisere, bortskylle og fortynde syre væsentligt reduceret. Dette kan få alvorlige følger for de betandede patienter, idet risikoen for caries øges. Kosten til betandede med utilstrækkelig mundhygiejne bør derfor ikke indeholde større mængder af sukker, specielt ikke hvis sukkeret indtages mellem hovedmåltiderne. Betandede mundtørre patienter kan tilrådes at tygge sukkefrit tygegummi umiddelbart efter måltider (101, 102). Tygegummitygning vil i sig selv fremme neutraliseringen af syre i tandbelægningerne (103, 104), via et øget spytflow med deraf følgende øget oral *clearance* og buffereffekt. Det er desuden påvist at hyppig brug af tygegummi over en tougersperiode øger både det stimulerede og det ustimulerede spytflow (105, 106), især hos patienter med dårlig spytfunktion (106). Ubetandede patienter kan frit indtage både sukker og syrligt slik.

Mundtørre patienter bør hyppigt drikke vand, gerne som dansk vand pga. kulsyreindholdet. Vand øger mundslimhindens hydreringstilstand, samt letter evnen til at tygge, synke og tale. En del patienter bliver dog trætte af at bruge vand og vælger i stedet sure læskedrikke i form af sodavand, juice el.

lign. Dette må kraftigt frarådes de betandede, da indtagelse af juice eller andre syrlige og sukkerholdige produkter vil øge risikoen for henholdsvis erosion og caries. Undtaget fra denne regel er kalciumfosfatberiget juice, der nyligt er introduceret på det danske marked, som et alternativt mineraltilskud til mælkeallergikere. Denne juice har i laboratorietest vist sig ikke at fremkalde erosion (107). Som alternativ til vand kan det anbefales at drikke mælk. Undersøgelser har vist at mælk har en god smertelindrende effekt på tørre slimhinder. Hertil kommer at mælk har et lavt kariogent potentiale (108, 109). Da kroppens generelle hydreringstilstand er afgørende for spyttproduktionen, bør kaffe, te og alkohol frarådes, da disse produkter har generel vanddrivende effekt.

Endvidere markedsføres salivasubstitutter med spytlignende egenskaber. Undersøgelser viser at disse substitutter har signifikant bedre slimhindelindrende effekt end vand, omend effekten kun er kortvarig (110). De markedsførte produkter har dog ikke bedre effekt end den af Giftforeningen fremstillede opskrift baseret på lige dele vand og glycerol, tilsat citronsaft (111). Denne blanding er billig og kan hurtigt fremstilles af patienten selv. Citronsaften må dog ikke tilsættes blandingen til betandede patienter af risiko for erosioner. Blandingen skal kun bruges som mundskyllevæske og spyttes ud igen efter et par minutter. Modsat må de markedsførte salivasubstitutter gerne synkes.

Behandlingen af halitose skal fokusere på mundhygiejnen, herunder børstning af tungen med blød tandbørste. Hvis problemet hidrører fra parodontiet, skal der foretages professionel tandrensning regelmæssigt. Desuden bør patienten informeres om ikke at have for lange intervaller mellem måltiderne, idet indtagelse af et måltid reducerer halitosen væsentligt (81).

Tilskud til tandbehandlingen

Der kan, uafhængig af patientens indkomst, søges om offentlig hjælp til skader opstået på tyggeorganet efter nødvendig lægelig eller tandlægelig behandling (112).

Der er dog i den sociale ankestyrelse skabt præcedens for følgende: *Der ydes ikke hjælp til almindelig cariesbehandling. Kun hvor der er tale om ekstremt omfattende tandbehandlingsarbejde, dvs. en behandling der omfatter et »hjælpemiddel« (krone, bro, aftagelig protese) kan bistandslovens §58 bringes i anvendelse.* Patienterne skal altså for tiden selv betale for cariesforebyggelse og kontrol, parodontalbehandlinger og simple tandfyldningsarbejder. Dette afslører en mangelfuld justering af tilskudsreglerne idet professionel cariesforebyggelse og tandbørstningskontrol netop er hovedhjørnesteinen i behandlingen af disse patienter.

English summary

Drug-induced changes in saliva and development of disease in the oral cavity

Many of the prescribed medications induce as a side-effect a feeling of oral dryness (xerostomia). Xerostomia might be caused by a reduced production of saliva (hyposalivation) or by compositional changes in the saliva secreted to the oral cavity.

Drug-induced xerostomia is a common problem, especially among the elderly who use proportionally more medication than other age groups. It appears that medicated patients suffering from salivary gland dysfunctions have an increased risk of developing dental caries and candidosis. Among the types of medication which induce xerostomia are antidepressants, tranquilizers, antihypertensives, strong pain killers, and antihistamines. The present paper deals with specific advice on how to manage the dry mouth patient in the dental clinic. A number of actions on how to diagnose drug-induced xerostomia as well as on how to plan treatment strategies for these patients are outlined.

Litteratur

1. Gilbert GH, Heft MW, Duncan RP. Mouth dryness as reported by older Floridians. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993; 21: 390-7.
2. Närhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994; 73: 20-5.
3. Loesche WJ, Bromberg J, Terpenning MS, Bretz WA, Dominguez BL, Grossman NS, et al. Xerostomia: xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 401-7.
4. Ship JA, Baum BJ. Is reduced salivary flow normal in old people? *Lancet* 1990; 336: 1507.
5. Baum BJ. Salivary gland function during aging. *Gerodontology* 1986; 2: 61-4.
6. Sreebny LM. Reference guide to drugs and dry mouth. *Gerodontology* 1986; 5: 75-99.
7. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 571-89.
8. Dreizen SA, Brown LR, Handler S, Levi BM. Radiation induced xerostomia in cancer patients. *Cancer* 1976; 38: 273-8.
9. Bahn SL. Drug-related dental destruction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 49-54.
10. Bassuk E, Schoonover S. Rampant dental caries in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1978; 39: 163-5.
11. Hede B. Oral health in Danish hospitalized psychiatric patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995; 23: 44-8.
12. Papas AS, Joshi A, MacDonald SL, Maravelis-Splagounias L, Pretara-Spanedda P, Curro FA. Caries prevalence in xerostomic individuals. *J Can Dent Assoc* 1993; 59: 171-9.
13. Saunders RH, Handelsman SL. Effects of hyposalivatory medications on saliva flow rates and dental care in adults aged 65 and older. *Spec Care Dentist* 1992; 12: 116-21.

14. Bertram U. Xerostomia: Clinical aspects, pathology and pathogenesis (thesis). *Acta Odontol Scand* 1967; 25 (Suppl 49).
15. Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough? *J Am Dent Assoc* 1991; 122 (March): 63-9.
16. Sreebny LM, Valdin A. Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 451-8.
17. Sreebny LM, Valdin A, Yu A. Xerostomia. Part II: Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 419-27.
18. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987; 66 (Spec Iss): 648-53.
19. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992; 71: 1363-9.
20. Pedersen AM, Thorn JJ, Reibel J, Nauntofte B. Spytkirtlernes sekretionsmekanismer. *Tandlægebladet* 1994; 98: 371-8.
21. Ericson S. The variability of the human parotid flow rate on stimulation with citric acid, with special reference to taste. *Arch Oral Biol* 1971; 16: 9-19.
22. Heintze U, Birkhed D, Björn H. Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed Dent J* 1983; 7: 227-38.
23. Shannon IL. Climatological effects on human parotid gland function. *Arch Oral Biol* 1966; 11: 451-3.
24. Shannon IL, Feller RP, Wescott WB. Environmental lighting and human salivary gland function. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 148: 758-61.
25. Bolwig TG, Rafaelsen OJ. Salivation in affective disorders. *Psychol Med* 1972; 2: 232-8.
26. Nielsen PA. Ny indsigt i mundens muciner. *Tandlægebladet* 1997; 101: 2-7.
27. Thaysen JH, Thorn NA, Schwartz IL. Excretion of sodium, potassium, chloride and carbon dioxide. *Am J Physiol* 1954; 178: 155-9.
28. Garret JR, Kidd A. Effects of autonomic nerve stimulation on submandibular acini and saliva in cats. *J Physiol* 1976; 263: 198-9.
29. Nyvad B, Fejerskov O. Development, structure and pH of dental plaque. In: Thylstrup A, Fejerskov O, editors. *Textbook of clinical cariology*. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1994. p. 89-110.
30. Dawes C. A mathematical model of salivary clearance of sugar from the oral cavity. *Caries Res* 1983; 17: 321-34.
31. Hase JC, Birkhed D. Salivary glucose clearance, dry mouth and pH changes in dental plaque in man. *Arch Oral Biol* 1988; 33: 875-80.
32. Lindfors B, Lagerlöf F. Effect of sucrose concentration in saliva after a sucrose rinse on the hydronium ion concentration in dental plaque. *Caries Res* 1988; 22: 7-12.
33. Lingström P, Birkhed D. Plaque pH and oral retention after consumption of starchy snack products at normal and low salivary secretion rate. *Acta Odontol Scand* 1993; 51: 379-88.
34. Meurman JH, Rytömaa I, Kari K, Laakso T, Murtomaa H. Salivary pH and glucose after consuming various beverages, including sugar-containing drinks. *Caries Res* 1987; 21: 353-9.
35. Tenovuo J, Rekola M. Some effects of sugar-flavored acid beverages on the biochemistry of human whole saliva and dental plaque. *Acta Odontol Scand* 1977; 35: 317-30.
36. Lundqvist C. Oral sugar clearance. Its influence on dental caries activity (thesis). *Odontol Revy* 1952; 3 (Suppl 1).
37. Magnusson I, Ericson T, Pruitt K. Effect of salivary agglutinins on bacterial colonization of tooth surfaces. *Caries Res* 1976; 10: 113-22.
38. Liljemark WF, Bloomquist CG, Ofstehage JC. Aggregation and adherence of streptococcus sanguis: role of human salivary immunoglobulin A. *Infect Immun* 1979; 26: 1104-10.
39. Nyvad B. Microbial colonization of human tooth surfaces. *APMIS* 1993; 101 (Suppl 32).
40. Zahradnik RT, Moreno EC, Burke EJ. Effect of salivary pellicle on enamel subsurface demineralization in vitro. *J Dent Res* 1976; 55: 664-70.
41. Neff D. Acid production from different carbohydrate sources in human plaque in situ. *Caries Res* 1967; 1: 78-87.
42. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc* 1989; 119: 298-304.
43. Pollock JJ, Denepitiya L, MacKay BJ, Iacono VJ. Fungistatic and fungicidal activity of human parotid salivary histidine-rich polypeptides on candida albicans. *Infect Immun* 1984; 44: 702-7.
44. Smith RG. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist* 1994; 14: 96-102.
45. Lægemeddelstyrelsen: Lægemeddelstatistik 1996 Danmark. Schultz Information; 1997.
46. Gregoire JR, Sheps SG. Newer antihypertensive drugs. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 445-9.
47. Croog SH, Elias MF, Colton T, Baume RM, Leiblum SR, Jenkins CD, et al. Effects of antihypertensive medications on quality of life in elderly hypertensive women. *Am J Hypertens* 1994; 7: 329-39.
48. Webster J, Koch HF. Aspects of tolerability of centrally acting antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 49-54.
49. Green GJ, Wilson H, Yates MS. The effect of clonidine on centrally and peripherally evoked submaxillary salivation. *Eur J Pharmacol* 1979; 53: 297-300.
50. Nederfors T, Dahlöf C. Effects on salivary flow rate and composition of withdrawal of and re-exposure to the β -1-selective antagonist metoprolol in a hypertensive patient population. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 262-8.
51. Nederfors T, Ericsson T, Twetman S, Dahlöf C. Effects of the β -adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human parotid and submandibular-sublingual salivary secretion. *J Dent Res* 1994; 73: 5-10.
52. Nederfors T, Dahlöf C, Twetman S. Effects of the β -adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human unstimulated whole saliva flow rate and protein composition. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 235-7.
53. Nederfors T, Dahlöf C. Effects of the β -adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human whole saliva flow rate and composition. *Arch Oral Biol* 1992; 37: 579-84.
54. Jensen JL. Saliva i allmennpraksis. *Nor Tannlegeforen Tid* 1995; 4: 168-74.
55. Breuer MM, Mboya SA, Moroi H, Turesky SS. Effect of selected

- beta-blockers on supragingival calculus formation. *J Periodontol* 1996; 67: 428-32.
56. Nederfors T, Twetman S, Dahlöf C. Effects of the thiazide diuretic bendroflumethiazide on salivary flow rate and composition. *Scand J Dent Res* 1989; 97: 520-7.
 57. Atkinson JC, Shiroky JB, Macynski A, Fox PC. Effects of furosemide on the oral cavity. *Gerodontology* 1989; 8: 23-26.
 58. Hyttel J, Larsen JJ, Christensen AV, Arnt J. Receptor-binding profiles of neuroleptics. *Psychopharmacology* 1985; Suppl 2: 9-18.
 59. Molander L, Birkhed D. Effect of single oral doses of various neuroleptic drugs on salivary secretion rate, pH, and buffer capacity in healthy subjects. *Psychopharmacology* 1981; 75: 114-8.
 60. Dissing S, Hansen HJ, Undén M, Nauntofte B. Inhibitory effects of amitriptyline on the stimulation-induced Ca increase in parotid acini. *Eur J Pharmacol* 1990; 177: 43-54.
 61. Clemmensen L. Anticholinergic side-effects of antidepressants: Studies of the inhibition of salivation. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 345: 90-3.
 62. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 1996; 8: 459-76.
 63. Andrews JM, Memeroff CB. Contemporary management of depression. *Am J Med* 1994; 97: 24-32.
 64. Rundegren J, van Dijken J, Mörnstad H, von Knorring L. Oral conditions in patients receiving long-term treatment with cyclic antidepressant drugs. *Swed Dent J* 1985; 9: 55-64.
 65. Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, Tournoux A, Prost JF. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 41-6.
 66. Fabre L, Birkhimer LJ, Zaborny BA, Wong LF, Kapik BM. Fluvoxamine versus imipramine and placebo: a double-blind comparison in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 119-27.
 67. Chacko RC. Lithium side effects in elderly bipolar outpatients. *Hillside J Clin Psychiatry* 1987; 9: 79-88.
 68. Markitzu A, Shani J, Avni J. Salivary gland function in patients on chronic lithium treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 551-7.
 69. Downes CP, Stone MA. Lithium-induced reduction in intracellular inositol supply in cholinergically stimulated parotid gland. *Biochem J* 1986; 234: 199-204.
 70. Geisler A. Anxiolytika og hypnotika. I: Kampmann JP, Gram LF, Hansen JM, Nielsen-Kudsk F, Schou JS, red. Basal og klinisk farmakologi. København: FADL's forlag; 1994.
 71. Rosell S, Danielsson B. Morfinanalgetika. Farmakologiska principer. Stockholm: Tandläkarförlaget; 1984.
 72. Zacny JP, Lichtor JL, Flemming D, Coalson DW, Thompson WK. A dose-response analysis of intravenous morphine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1-9.
 73. Pakkenberg H. Parkinsonisme, tremor og myoklonier. I: Kampmann JP, Gram LF, Hansen JM, Nielsen-Kudsk F, Schou JS, red. Basal og klinisk farmakologi. København: FADL's forlag; 1994. p. 436-41.
 74. Thomson WH, Brown RH, Williams SM. Medication and perception of dry mouth in a population of institutionalised elderly people. *NZ Med J* 1993; 106: 219-21.
 75. Monroe EW, Bernstein DI, Fox RW. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Arzneimittelforschung* 1992; 24: 1119-21.
 76. Norn S, Kampmann JP, Lomholt N. Midler mod respirationsvejssygdomme. I: Kampmann JP, Gram LF, Hansen JM, Nielsen-Kudsk F, Schou JS, red. Basal og klinisk farmakologi. København: FADL's forlag; 1994. p. 279-90.
 77. Lauritsen K, Tage-Jensen U. Ulcusmidler. I: Kristensen MB, Friis H, Rassing MR, red. Lægemiddelkataloget. København: Dansk Lægemiddel Information København; 1997. p. 91-3.
 78. Nederfors T. Xerostomia: Prevalence and pharmacotherapy, with special reference to beta-adrenoceptor antagonists. *Swed Dent J* 1996 (Suppl 116).
 79. Spielman AI, d'Abundo S, Field RB, Schmale H. Protein analysis of human von ebner saliva and a method for its collection from the foliate papillae. *J Dent Res* 1993; 72: 1331-5.
 80. Spielman AI, Bivona P, Rifkin BR. Halitosis. A common oral problem. *N Y Dent J* 1996; 62 (10): 36-42.
 81. Wåler SM. Dårlig ånde fra munnhulen. *Tidsskr Nor Legeforen* 1997; 117: 1618-21.
 82. Yaegaki K, Sanada K. Biochemical and clinical factors influencing oral malodor in periodontal patients. *J Periodontol* 1992; 63: 783-9.
 83. Parvinen T, Larmas M. The relation of stimulated salivary flow rate and pH to lactobacillus and yeast concentrations in saliva. *J Dent Res* 1981; 60: 1929-35.
 84. Hall MRP. Drugs and the elderly. In: Davies DM, editor. Adverse Drug Reaction Bulletin 35. Regional Postgraduate Institute for Medicine and Dentistry. Newcastle upon Tyne 1972.
 85. Ooshima T, Yoshida T, Hashida T, Izumitani A, Sobue S, Hamada S. Effects of hyposalivation on the oral microflora of rats fed sucrose or wheat flour diets. *Caries Res* 1992; 26: 124-31.
 86. Llory H, Dammron A, Gioanni M, Frank RM. Some population changes in oral anaerobic microorganisms, Streptococcus mutans and yeasts following irradiation of the salivary glands. *Caries Res* 1972; 6: 298-311.
 87. Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston DA. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res* 1975; 54: 740-50.
 88. Järvinen VK, Rytömaa II, Heinonen OP. Risk factors in dental erosion. *J Dent Res* 1991; 70: 942-7.
 89. Petersen JK. Lægemiddelinformation: Det nytter at indberette bivirkninger. *Tandlægebladet* 1993; 97: 762-3.
 90. Petersen JK. Orale bivirkninger af farmaka på det danske marked. *Tandlægebladet* 1995; 99: 688-92.
 91. Katz S. The use of fluoride and chlorhexidine for the prevention of radiation caries. *J Am Dent Assoc* 1982; 104: 164-70.
 92. Shannon IL. Fluoride treatment programs for high-caries risk patients. *Clin Prev Dent* 1982; 4: 11-20.
 93. Meyerowitz C, Featherstone JD, Billings RJ, Eisenberg AD, Fu J, Shariati M, et al. Use of an intra-oral model to evaluate 0.05% sodium fluoride mouthrinse in radiation-induced hyposalivation. *J Dent Res* 1991; 70: 894-8.
 94. Joyston-Bechal S, Hayes K, Davenport ES, Hardie JM. Caries

- incidence, Mutans Streptococci and Lactobacilli in irradiated patients during a 12-month preventive programme using chlorhexidine and fluoride. *Caries Res* 1992; 26: 384-90.
95. Sjögren K, Birkhed D, Persson LG, Norén JG. Salivary fluoride clearance after a single intake of fluoride tablets and chewing gums in children, adults, and dry mouth patients. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 274-8.
 96. Sjögren K, Lingström P, Lundberg A-B, Birkhed D. Salivary fluoride concentration and plaque pH after using a fluoride-containing chewing gum. *Caries Res* 1997; 31: 366-72.
 97. Axelsson P, Lindhe J. Effect of fluoride on gingivitis and dental caries in a preventive program based on plaque control. *Community Dent Oral Epidemiol* 1975; 3: 156-60.
 98. Herlofson BB, Barkvoll P. Desquamative effect of sodium lauryl sulfate on oral mucosa. A preliminary study. *Acta Odontol Scand* 1993; 51: 39-43.
 99. Budtz-Jørgensen E, Mojon P, Banon-Clement JM, Baehni P. Oral candidosis in long-term hospital care: comparison of edentulous and dentate subjects. *Oral Dis* 1996; 2: 285-90.
 100. Axéll T, Budtz-Jørgensen E, Oksala E, Olsen I, Skoglund LA. Noen synspunkter på diagnostikk og behandling av oral candidose. *Nor Tannlegeforen Tid* 1989; 99: 156-60.
 101. Imfeld T. Oligosialie und Xerostomie II: Diagnose, Prophylaxe und Behandlung. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1984; 94: 1083-96.
 102. Imfeld T, Birkhed D, Lingström P. Effect of urea in sugar-free chewing gums on pH recovery in human dental plaque evaluated with three different methods. *Caries Res* 1995; 29: 172-80.
 103. Jensen ME. Effects of chewing sorbitol gum and paraffin on human interproximal plaque pH. *Caries Res* 1986; 20: 503-9.
 104. Higham SM, Edgar WH. Effects of parafilm and cheese chewing on human dental plaque pH and metabolism. *Caries Res* 1989; 23: 42-8.
 105. Dodds MWJ, Hsieh SC, Johnson DA. The effect of increased mastication by daily gum-chewing on salivary gland output and dental plaque acidogenicity. *J Dent Res* 1991; 70: 1474-8.
 106. Jenkins GN, Edgar WM. The effect of daily gum-chewing on salivary flow rates in man. *J Dent Res* 1989; 68: 786-90.
 107. Larsen MJ, Nyvad B. The erosive capacity of soft drinks and orange juice relative to enamel solubility. *Proc Annual Meeting of Scand Assoc Dent Res (NOF)* 1997; Reykavik Island (Abstract 114).
 108. Reynolds EC, Storey E. A review of the effect of milk on dental caries. *Aus J Dairy Tech* 1979; 20: 175-80.
 109. Bowen WH, Pearson SK, VanWuyckhuysen BC, Tabak LA. Influence of milk, lactose-reduced milk, and lactose on caries in desalivated rats. *Caries Res* 1991; 25: 283-6.
 110. Donatsky O, Johnsen T, Holmstrup P, Bertram U. Effect of Saliment on parotid salivary gland secretion and on xerostomia caused by Sjögren's syndrome. *Scand J Dent Res* 1982; 90: 157-62.
 111. Wiesenfeld D, Stewart AM, Mason DK. A critical assessment of oral lubricants in patients with xerostomia. *Br Dent J* 1983; 155: 155-7.
 112. Bistandsloven. §58: KTF-INFO »hvem betaler for behandlingen«. *Københavns Tandlægeforening* 1997.

Forfattere

Allan Bardow, tandlæge, kandidatstipendiat

Afdeling for Bidfunktionslære og Oral Fysiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Bente Nyvad, lektor, dr. odont.

Afdeling for Tandsygdomslære, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

Birgitte Nauntofte, lektor, dr. odont.

Afdeling for Bidfunktionslære og Oral Fysiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet