

Abstract

Forekomst og årsager til xerostomi og nedsat spyttsekretion

Xerostomi er defineret som den subjektive følelse af mundtørhed og er som oftest en følge af nedsat eller manglende spyttsekretion. Xerostomi kan dog også forekomme uden objektiv dysfunktion af spytkirtlerne. De grundlæggende årsager til nedsat spyttsekretion og xerostomi er en bred vifte af systemiske sygdomme og medicinske tilstande, lægemiddelindtagelse, herunder polyfarmaci og bivirkninger af kræftbehandling, særlig strålebehandling af hoved-halskræft og cercemoterapi. Xerostomi er således hyppigt forekommende i befolkningen, mest udtalt i ældrepopulationen, hvor op til 20 % er afficeret. Xerostomi er dog ikke relateret til aldersforandringer per se, men til den kendsgerning, at ældre mennesker lider af flere sygdomme og som følge heraf har en større indtagelse af lægemidler, der potentielt kan fremkalde mundtørhed.

Emneord:
Salivary gland diseases;
hyposalivation;
xerostomia;
medication;
systemic diseases

Xerostomi og nedsat spyttsekretion: demografiske aspekter og årsager

Siri Beier Jensen, adjunkt, ph.d., tandlæge, Fagområdet Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Anja Weirsøe Dynesen, adjunkt, ph.d., cand.odont. et scient. i human ernæring, Fagområdet Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Anne Marie Lynge Pedersen, lektor, ph.d., tandlæge, Fagområdet Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Systemiske sygdomme og/eller deres farmakologiske behandling er de grundlæggende årsager til nedsat spyttsekretion og xerostomi (1-4). Heraf er indtagelsen af lægemidler den hyppigste årsag til nedsat spyttsekretion, ændret sammensætning af spyttet og xerostomi, og særlig samtidigt indtag af flere lægemidler (polyfarmaci) kan forstærke følelsen af mundtørhed og graden af nedsat spyttsekretion (5-7). Patienterne er forståeligt ikke opmærksomme på, at en systemisk sygdom kan reducere spyttsekretionen. Endvidere nævnes hæmning af spyttsekretionen og xerostomi kun sjældent som bivirkning i præparat- og produktbeskrivelsen for de enkelte lægemidler eller i farmakologisk litteratur i øvrigt. Patienterne er således ofte uvidende om, at indtagelse af visse lægemidler kan medføre bivirkninger på spytkirtelfunktionen. Endvidere vil xerostomi og nedsat spyttsekretion som følge af systemisk sygdom og/eller lægemiddelindtagelse i mange tilfælde udvikles gradvist over en længere periode og vil derfor først blive diagnosticeret, når de orale sequelae relateret til forringelse af spyttets talrige funktioner viser sig.

Det er således vigtigt, at tandlægen har indsigt i mekanismer bag xerostomi og nedsat spyttsekretion og dermed kan bidrage til tidlig diagnostik og behandling. I denne sammenhæng skal det holdes for øje, at lægemiddel-induceret xerostomi og nedsat spyttsekretion er reversible, og bivirkningerne på spytkirtelfunktionen ophører, hvis lægemidlet seponeres, eller i nogle tilfælde vil bivirkningerne kunne reduceres ved ændret dosering eller substitution af præparatet i samråd med patientens praktiserende læge. I denne artikel

redegøres for demografi og ætologi af xerostomi og nedsat spytksekretion. Der er foretaget søgning i den elektroniske artikeldatabase PubMed med følgende ord (MeSH terms) enkeltvis eller i kombination: xerostomia, hyposalivation, salivary gland diseases, etiology, epidemiology, disease, adverse effects samt relevante specifikke lægemidler og sygdomsbetegnelser.

Demografiske aspekter

I de seneste årtier har omfanget af epidemiologiske undersøgelser, der belyser forekomsten af xerostomi og spytkirtelhypofunktion, været stigende. Disse undersøgelser dokumenterer, at xerostomi er et udbredt helbredsmæssigt problem verden over. I den voksne del af befolkningen varierer prævalensen af xerostomi fra 13-57 %. Det skønnes, at gennemsnitlig 20 % af alle voksne lider af xerostomi i mere eller mindre grad. Det er imidlertid overraskende, at omkring 10-20 % i aldersgruppen 20-30 år rapporterer mundtørhed, når de bliver adspurgt (8). En undersøgelse af Thomson et al. (2006) blandt 950 mænd og kvinder i 32-års-alderen viste, at 10 % havde en konstant følelse af mundtørhed (9). Tilstedeværelsen af mundtørhed var associeret til indtagelse af medicin, bl.a. antidepressiva og medicinske sygdomstilstande som anæmi, arthritis og kardiovaskulær sygdom (9). I aldersgruppen over 65 år stiger prævalensen til 30-40 %, heri indgår dog også studier af institutionaliserede og hospitaliserede ældre personer. I hovedparten af eksisterende studier er der påvist sammenhæng mellem forekomst af xerostomi og hyposalivation og tilstedeværelse af almsygdomme og medicinforbrug (4,8). Det er således ikke overraskende, at prævalensen af xerostomi stiger med alderen. En lang række studier har endvidere vist, at xerostomi er hyppigere forekommende hos kvinder end mænd. Dette kan ikke alene forklares ved menopause og post-menopause, men kan tilskrives, at kvinder generelt har et større medicinforbrug end mænd (4). Som anført er der en betydelig spredning i prævalensværdierne undersøgelserne imellem, hvilket i høj grad er betinget af de forskelligartede spørgsmåls, der anvendes til at belyse tilstedeværelsen og omfanget af xerostomi. I en nyere dansk undersøgelse af 668 hjemmeboende ældre personer mellem 65 og 95 år viste det sig, at 12 % havde markante daglige mundtørhedsgener, og 36 % af disse havde også betydeligt reducerede ustimulerede hjælpssekretionshastigheder, dvs. $\leq 0,10$ ml/min, og 6 % havde lave tyggestimulerede hjælpssekretionshastigheder, dvs. $\leq 0,70$ ml/min (4). Omkring 5 % havde både lav ustimuleret og tyggestimuleret hjælpssekretion. Lav læbespytkirtelsekretion blev også fundet associeret til høj sygdomsforekomst og lægemiddelindtagelse og især kardiovaskulær sygdom og farmakologisk behandling heraf, bl.a. med hjertemagnyl og statiner (4). Som i andre tidligere studier var xerostomi hyppigere forekommende hos kvinderne (16 %) end hos mændene (7 %), og dette afspejlede sig også i forekomsten af hyposalivation, idet 41 % af kvinderne og 29 % af mændene havde lave ustimulerede hjælpssekretionshastigheder, og hhv. 8 % af kvinderne og 3 % af mændene havde lave tyggestimulerede

hjelpssekretionshastigheder. Der er generelt konsensus om, at xerostomi og lave hjælpssekretionshastigheder hos ældre hovedsageligt er forbundet med forekomst af stort antal sygdomme og indtagelse af stort antal lægemidler og ikke med alder og køn i sig selv. I de kommende år forventes forekomsten af xerostomi og hyposalivation at stige i takt med den stigende gennemsnitlige levealder og dermed en forventet øget forekomst af systemiske sygdomme og øget lægemiddelforbrug. Det skal imidlertid også understreges, at hjælpssekretionen fra de små spytkirtler har betydning for fornemmelsen af mundtørhed. Således kan aldersbettinget degeneration af de små spytkirtler medføre nedsat sekretion af muciner og dermed bidrage til at forklare den øgede forekomst af xerostomi i den ældre del af befolkningen, selv i tilfælde af normal hjælpssekretion (4,10).

Lægemiddel-induceret spytkirteldysfunktion

Ud fra kliniske undersøgelser, bivirkningsindberetninger og indberetninger fra medicinalindustrien formodes det, at mere end 1.800 markedsførte lægemidler fra over 80 forskellige terapeutiske grupper potentielt kan medføre xerostomi (Faktaboks) (11).

Lægemidler kan indvirke på mekanismerne bag spytdannelsen på flere forskellige måder. Overordnet kan lægemidler hæmme den nervøse regulering af hjælpssekretionen i centralnervesystemet eller i det perifere nervesystem ved direkte indvirkning på elektrolyt- og væsketransportmekanismerne i spytkirtelcellerne eller indirekte ved forskydning af kroppens vand- og saltbalance (11,12).

Den mest markante effekt på hjælpssekretionen og dermed på svarhedsgraden af xerostomi udøves af lægemidler, som har en direkte antikolinerg virkning, og som kan inhibere hjælpssekretionen såvel perifert som centralt. Lægemidler, som fx antimuskarinika/antikolinergika mod overaktiv blæresyndrom, samt -, - og calciumkanal-blokkere (antihypertensiva), binder sig til receptorer på spytkirtelcellernes plasmamembraner eller påvirker det perifere nervesystem bl.a. ved interaktion med neurotransmitters og -peptiders binding til specifikke membranreceptorer på spytkirtelcellerne (6,13). Også antidepressiva, særlig de tricykliske, har antikolinerge effekter (14). De selektive serotoninogenoptagshæmmere kan også fremkalde mundtørhed, dog ikke så udtalt som de tricykliske antidepressiva (15). Andre lægemidler som fx centralt virkende analgetika (opioider), antipsykotika og anxiolytika (bl.a. benzodiazepiner) påvirker den nervøse regulering af hjælpssekretionen centralt (11,16). Lægemidler, som fx diuretika, har en indirekte effekt på spytdannelsen via påvirkning af kroppens vand- og saltbalance eller en direkte effekt på elektrolyt- og vandtransportmekanismerne i spytkirtelcellerne (17,18). Også antihi-staminer, som især indtages af den yngre del af befolkningen, og eksempelvis syrepumpehæmmere indiceret ved ulcus sygdom eller gastrooesophageal reflux sygdom kan have en markant inhiberende effekt på hjælpssekretionen. For antihistaminernes vedkommende er det hovedsagelig første generations antihistaminer, der virker mundtørhedsfremkaldende, da de binder til H₁-histaminerge receptorer både centralt og perifert, hvorimod andengenerati-

Indvirkning på spytkirtelfunktion

	Spytsekretions- hastighed	Ændret spytsammensætning	Xerostomi
Kroniske inflammatoriske bindevævssygdomme			
Sjögrens syndrom	↓	+	+
Sklerodermi	↓	?	+
Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)	↓	?	+
Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme			
Crohns sygdom	→	+	+
Colitis ulcerosa	→	+	-
Endokrine sygdomme			
Diabetes mellitus	↓	+/-	+
Hyperthyroidisme	↑	+	-
Hypothyroidisme	↓	?	+
Infektiøse sygdomme			
HIV/AIDS	↓	+/-	+
Neurologiske lidelser			
Bells parese	↓	?	?
Parkinsons sygdom	↓	+	+
Genetiske lidelser			
Cystisk fibrose	↓	+	?
Ektodermal dysplasi	↓	+	-
Metaboliske forstyrrelser			
Vand- og saltbalance	↓	+	+
Spiseforstyrrelser			
Bulimia nervosa	↓	+/-	+
Anorexia nervosa	↓	+	+
Cancerassocierede forstyrrelser			
Strålebehandling i hoved-hals-regionen	↓	+	+
Cancerkemoterapi	↓	+/-	+
Graft-versus-host sygdom	↓	+	+
Fremskreden cancer/terminalt syge patienter	↓	?	+

↓ Lavere spytsekretionshastighed, ↑ højere spytsekretionshastighed, → uændret spytsekretionshastighed, + ja, - nej, +/- manglende konsensus mellem forskellige undersøgelser, ? ukendt.

Tabel 1. Eksempler på systemiske sygdomme og tilstande, der kan indvirke på spytkirtelfunktion.

Table 1. Examples of systemic diseases and conditions that may affect salivary gland function.

onspærparaterne er selektive for de perifere H₁-histaminerge receptorer og har mindre udtalt antikolinerg effekt (19).

Systemiske sygdomme og kroniske inflammatoriske bindevævssygdomme

Sjögrens syndrom

Sjögrens syndrom (SS) klassificeres som en kronisk inflammato-

risk, autoimmun bindevævssygdom karakteriseret ved lymfocytær infiltration af de eksokrine kirtler. Den rammer hovedsagelig tåre- og spytkirtler, og nedsat tåre- og spytsekretion anses for at være relateret til den progredierende inflammatoriske kirtelstruktion, der resulterer i øjen- og mundtørhedssymptomer (Tabel 1). Ud over symptomer fra de eksokrine kirtler som mund- og øjentørhed, tør hoste, vaginal tørhed og tør hud har patienterne

også non-eksokrine symptomer som udtalt træthed, artralgi, myalgier, neuropatier, autoimmun thyroiditis og Raynauds fænomen (20). Overordnet er mortaliteten ved SS ikke øget i forhold til baggrundsbeholdningen, men morbiditeten kan være betydelig, og patienterne har en øget risiko for udvikling af malignt B-cellelymfom. Livskvaliteten er påvirket i mindst lige så alvorlig grad som ved reumatoid arthritis og systemisk lupus erythematosus. Endvidere kan der forekomme anæmi, leukocytopeni og trombocytopeni, og andre karakteristiske serologiske forandringer omfatter hypergammaglobulinæmi og forekomst af serum autoantistoffer mod SSA (Ro) og/eller SSB (La) (20,21). Der findes to former for SS: primært Sjögrens syndrom og sekundært Sjögrens syndrom. Den primære form er karakteriseret ved tilstedeværelsen af »tørre øjne«, keratoconjunctivitis sicca og hyposalivation uden samtidig forekomst af anden inflammatorisk bindevævslidelse. Sekundært Sjögrens syndrom er derimod defineret som tilstedeværelse af keratoconjunctivitis sicca og/eller hyposalivation med samtidig forekomst af en anden inflammatorisk bindevævslidelse, hvilket hyppigst er reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus og sklerodermi. Prævalensen af SS varierer fra 0,3 til 4,8 %, hvilket især skal tilskrives, at forskellige klassifikationskriterier for år tilbage dannede baggrund for at stille diagnosen SS. Således viste en svensk epidemiologisk undersøgelse af en befolkningsgruppe på 705 tilfældigt udvalgte personer i alderen 52-72 år, at primært SS (diagnosticeret efter de såkaldte Københavnerkriterier) forekom med en prævalens på 2,7 %. Dette gør primært SS til en af de mest almindelige bindevævssygdomme. Sygdommens ætiologi er ukendt, og kendskabet til patogenesen og sygdomsforløbet er begrænset. Følgelig findes der ingen kausal behandling af SS (20).

Diagnosen stilles i dag på grundlag af de amerikansk-europæiske konsensusklassifikationskriterier, hvori indgår symptomer, kliniske sygdomsmanifestationer samt parakliniske undersøgelser (22). De histopatologiske forandringer i læbespytkirtelvævet, som i øvrigt vægtes højt i klassifikationskriterierne for SS, er karakteriseret ved tilstedeværelse af fokale, inflammatoriske lymfocytinfiltrater organiseret omkring udførselsgangene. Diagnosen SS kræver tilstedeværelse af disse fokale lymfocytære infiltrater i læbespytkirtler og/eller serumautoantistoffer som tegn på autoimmun aktivitet tillige med opfyldelse af en række andre enkeltkriterier (22).

Andre kroniske inflammatoriske bindevævssygdomme med autoimmun baggrund, såsom reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus, sarkoidosis, sklerodermi og mixed connective tissue disease (MCTD) har mange fællestræk, herunder en prædilektion for at afficere spytkirtelvæv. En undersøgelse af 636 patienter med reumatoid arthritis (heraf minimum 7 % med sekundært Sjögrens syndrom) fandt, at 50 % oplevede en daglig følelse af mundtørhed, og ca. 17 % havde nedsat hvilespytsekretion (23). Histologisk er der fundet inflammatoriske forandringer i form af lymfocytinfiltrationer i de små labiale spytkirtler hos patienter med reumatoid arthritis i lighed med billedet hos personer med SS. Nedsat spytsekretion, xerostomi og varierende grader af inflam-

KLINISK RELEVANS

Spytkirtelsekretion og sammensætningen af spyttet hænger tæt sammen med menneskets fysiologiske tilstand. Derfor vil en række systemiske sygdomme og medicinske tilstande kunne føre til nedsat spytsekretion, ændringer i spyttets sammensætning og mundtørhed, ligesom lokale spytkirtelsygdomme vil påvirke kirtelfunktionen. Behandlingen af systemiske sygdomme kan også føre til dysfunktion af spytkirtlerne, hvoraf indtagelse af lægemidler er den hyppigste årsag til xerostomi og nedsat spytsekretion. I denne sammenhæng har tandlægen en vigtig rolle i forhold til tidlig diagnostik, forebyggelse, behandling eller henvisning til relevante specialister. Derfor er det nødvendigt med et bredt kendskab til forekomst og årsager til xerostomi og nedsat spytsekretion.

matoriske forandringer i de små labiale spytkirtler er også hyppigt forekommende ved systemisk lupus erythematosus, sklerodermi og MCTD (Tabel 1).

Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (Tabel 1)

Morbus Crohn er en kronisk, inflammatorisk granulomatøs tarmsygdom, der primært afficerer overgangen mellem tynd- og tyktarm, og symptomer kan være diarré, mavesmerter, blodig afføring, appetitløshed, kvalme, opkastninger og vægttab samt betændelse, bylder eller fistler omkring endetarmsåbningen. Ved morbus Crohn kan der ses epitelcellegranulomer i spytkirtelvæv. Der kan være mundtørhedsgener, og der er fundet ændret spytsammensætning med forhøjede koncentrationer af protein og immunoglobuliner, men der er ikke påvist lavere spytsekretion (24). Ved colitis ulcerosa, som er en kronisk inflammation af tyktarmen med sår dannelse og blødning til følge, er der fundet ændringer i spyttets sammensætning.

Endokrine sygdomme

Diabetes mellitus (DM) er en gruppe af stofskiftesygdomme kendetegnet ved hyperglykæmi pga. insufficient insulinproduktion og/eller nedsat følsomhed for insulin. Type 1-DM er kendetegnet ved total insulinmangel betinget af en autoimmun-medieret destruktion af de insulinproducerende β -celler i bugspytkirtlen og kræver derfor daglig tilførsel af insulin ved subkutan injektion. Ved type 2-DM er cellernes følsomhed for insulin eller produktionen af insulin nedsat, og sygdommen kan ofte kontrolleres ved diæt, motion og evt. orale antidiabetika. Spytkirteldysfunktion er en hyppig gene ved DM manifesteret ved nedsat spytsekretion, xerostomi eller hævelse af gll. parotidea, særlig udtalt ved ikke-diagnosticeret DM eller hos ikke-velregulerede diabetikere (Tabel 1) (25).

Hyperthyroidisme (thyreotoksikose) dækker over en vifte af ofte autoimmune lidelser, der medfører en overproduktion af

hormoner fra skjoldbruskkirtlen. Der er fundet øget spytksekretion og ændret spyttsammensætning hos personer med forhøjet stofskifte. Hypothyroidisme er kendetegnet ved nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen og kan være forårsaget af autoimmunmedieret thyroiditis, kirurgisk resektion af dele af kirtlen eller strålebehandling for thyroidea-cancer med radioaktivt jod. Hævelse af de store spytkirtler, nedsat spytksekretion og xerostomi kan forekomme i relation til hypothyroidisme (Tabel 1) (26,27).

Infektiøse sygdomme

Symptomer på human immunodeficiency virus (HIV) infektion kan manifestere sig som HIV-associeret spytkirtelsygdom med uni- eller bilateral hævelse af de store spytkirtler, særlig gl. parotidea, nedsat spytksekretion og xerostomi (Tabel 1) (28). Dette skyldes en øget mængde af lymfoidt væv og lymfocytinfiltration i kirtlerne. Virus vil være til stede i spyttet i lave koncentrationer, hvis en person er HIV-inficeret, men der er ikke påvist tilfælde af smittespredning ved kontakt med spyt.

Andre systemiske infektioner, der kan afficere spytkirtelfunktionen, er epidemisk parotitis, kronisk infektion med hepatitis C virus, Epstein-Barr virus og tuberkulose (29).

Neurologiske lidelser

Bells parese er en idiopatisk, unilateral affektion af n. facialis, der i nogle tilfælde kan medføre nedsat spytksekretion fra gl. submandibularis/sublingualis i den afficerede side (Tabel 1). Graviditet, diabetes mellitus og Sjögrens syndrom er prædisponerende faktorer. Facial parese kan også udløses af træk/kulde mod ørere regionen, influenza og forkølelse, mellemørebetændelse, herpes simplex-infektion, apopleksi, traume eller tumor.

Parkinsons sygdom er en degenerativ hjernesygdom kendetegnet ved muskelstivhed, rysten og nedsatte, langsomme bevægelser. Personer med Parkinsons sygdom kan have nedsat spytksekretion, ligesom xerostomi er almindeligt forekommende, hvilket dog også kan skyldes indtag af antiparkinson-lægemidler (Tabel 1) (30). Imidlertid kan savlen også være et problem for denne patientgruppe, hvilket kan tilskrives en nedsat synkereflex.

Andre neurologiske affektioner som kraniocerebrale traumer, herunder hjerneblødning, blodprop i hjernen, ødem eller kirurgisk traume, kan beskadige spytksekretionscentret i hjernestammen samt højere kortikale centre med indvirkning på spytksekretionen. Ligeledes er der fundet nedsat spytksekretion og ændringer i spyttsammensætningen hos børn med cerebral parese, der dækker over en række forskellige handicap, hvor hjernens evne til at styre musklerne er unormal, hvilket manifesteres ved manglende muskelkoordination, spasticitet og/eller lammede muskler. Savlen er hyppigt en stor gene i sidstnævnte gruppe, hvilket kan tilskrives synkeproblemer pga. manglende koordinering af muskelbevægelser.

Genetiske lidelser

Cystisk fibrose er en autosomal recessiv genetisk sygdom, der

fører til en defekt natrium- og kloridtransport i eksokrine kirtler og ændret proteinsekretion, der fører til høj viskositet af sekreter, hvilket medfører hyppige lungebetændelser og kronisk obstruktiv lungesygdom. Spytkirtlerne er også afficeret af cystisk fibrose, særlig de seromukøse gll. submandibulares, resulterende i nedsat spytksekretion, øget viskositet af spyttet samt højere koncentrationer af calcium og fosfat, hvorimod de serøse gll. parotidea ikke er påvirket i samme grad (Tabel 1) (31). Den højere viskositet af sekretet fra gll. submandibulares kan føre til mukøse ansamlinger, der obstruerer udførselsgangene og forårsager kronisk inflammation i kirtelvævet.

Ektodermal dysplasi afficerer dannelsen af hår, hud, negle, tænder, svedkirtler og spytkirtler. Sidstnævnte kan manifestere sig som hypoplasi eller aplasi af de store spytkirtler og dermed lav spytksekretionshastighed (Tabel 1) (32).

Spiseforstyrrelser

De mest kendte spiseforstyrrelser er bulimia nervosa og anorexia nervosa. Adfærden hos personer med bulimi er karakteriseret ved tilbagevendende episoder med ukontrollabel overspisning efterfulgt af forsøg på vægtregulering, eksempelvis ved fremprovokeret opkastning, overdreven motion, misbrug af afføringsmidler eller vanddrivende lægemidler. Bulimi optræder hyppigst hos teenagere og yngre kvinder med en prævalens på 1-3 %. Anoreksi er karakteriseret ved et selvfrekaldt vægttab resulterende i en vægt under 85 % af det forventede samt en sygelig frygt for at tage på i vægt og blive for tyk trods undervægt. Anoreksi debuterer ofte tidligere end bulimi og afficerer således oftest teenagepiger med en prævalens omkring 1 %. Begge spiseforstyrrelser kan forekomme blandt drenge. Anoreksi og bulimi kan påvirke spytkirtlerne, hvilket manifesterer sig som intermitterende, bilateral, uøm hævelse af de store parrede spytkirtler, særlig gll. parotidea. Hævelsen opstår typisk inden for få dage efter en periode med fremprovokeret opkastning og/eller overspisning. Histologisk er der ikke påvist inflammatoriske forandringer i spytkirtelvæv, og ud over forhøjet spytamylaseaktivitet ved anoreksi er der ikke fundet markante ændringer i spyttets sammensætning (33,34).

Således er der ikke fundet ændringer i koncentrationen af appetit- og metabolismeregulerende hormoner i blod og spyt hos personer med bulimi sammenlignet med raske kontrolpersoner (35). Xerostomi og nedsat spytksekretion er dog hyppigt forekommende hos både personer med anoreksi og bulimi ofte associeret til dehydrering på grund af opkastning, udsultning overdreven motion eller indtag af lægemidler (diuretika, laksantia, antidepressiva) (Tabel 1) (33).

Metaboliske forstyrrelser

Kroppens vand- og saltbalance – Dehydrering er en hyppig årsag til nedsat spytksekretion og xerostomi, særlig blandt ældre personer, der indtager for lidt væske eller tager lægemidler, der influerer på kroppens vand- og saltbalance (Tabel 1) (36). Endvidere skal man

være opmærksom på, at dehydrering kan skyldes alkoholisme, spiseforstyrrelser, nyresygdom eller diarré.

Cancerassocieret spytkirteldysfunktion

Strålebehandling i hoved-halsregionen – Ioniserende stråling inducerer celledød ved at beskadige DNA direkte ved ionisering eller excitering af DNA-molekylet eller indirekte ved at danne frie radikaler. Hvis spytkirtlerne er inkluderet i strålefeltet ved behandlingen af hoved-hals-cancer, kan det medføre varig skade på spytkirtlerne afhængigt af tumors lokalisation og stadie samt total stråledosis til kirtelvævet. Strålebehandling af cancer i hoved-hals-regionen gives som daglige fraktioner på 2 Gy (Gray = Joule/kg) i 5-6 dage om ugen i 5-7 uger med en total stråledosis til tumorevævet op til 60-70 Gy. Typisk vil en gennemsnitlig total stråledosis over 39 Gy for gl. parotidea og gll. submandibularis føre til irreversible skader på kirtelvævet og dermed permanent hyposalivation og xerostomi (Tabel 1) (37,38). Spyttets sammensætning ændres også som følge af stråleskader på spytkirtelvævet i form af lavere pH, nedsat bufferkapacitet, ændret proteinkoncentration og øget viskositet (Tabel 1) (39). Stråledosis til rask væv kan dog mindskes ved anvendelse af nyere udviklede strålemetoder, som intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT), hvor man ved hjælp af computerbaseret modellering kan indsætte en række blylameller, der kan blokere helt eller delvis for strålerne, og dermed skåne det raske væv, mens tumor stadig får nødvendig stråledosis (40). Strålingens akutte virkning på spytkirtelvævet medfører en markant nedsat spytkirtelskæbthastighed inden for den første uge af strålebehandlingen, der er vedvarende under hele behandlingsforløbet og efterfølges af en yderligere reduktion af spytmængden efter afsluttet strålebehandling. Dog kan der, afhængigt af stråledosis til kirtelvævet, indtræde en delvis restitution af kirtelfunktionen inden for to år efter strålebehandlingen, og der vil ofte forekomme en reduktion i sværhedsgraden af xerostomi, hvilket også vil kunne tilskrives delvis adaptation.

Også strålebehandling med radioaktivt jod for thyroidea-cancer kan medføre nedsat spytkirtelskæbthastighed og xerostomi, da radioaktivt jod optages og akkumuleres i spytkirtelvæv. Behandling med radioaktivt jod kan dermed inducere stråleskader i spytkirtelvævet, dog i mindre udstrækning end konventionel strålebehandling (27,37).

Ligeledes vil helkropsbestråling (4 Gy x 3) i forbindelse med konditionering til knoglemarvstransplantation også kunne medføre spytkirteldysfunktion, men da total stråledosis til spytkirtlerne er lav, vil kirtelvævet ofte kunne restituere efterfølgende (37,41).

Cancerkemoterapi – Kemoterapi hæmmer cellulære processer, primært i forbindelse med nukleinsyremetabolisme. Det betyder, at kemoterapeutika ikke kun virker på maligne tumorceller i deling, men også har bivirkninger på normale celler med en hurtig celledeling (eksempelvis knoglemarv, oral og gastrointestinal slimhindeepitel og hårfollikler). Nogle studier har ikke fundet

Faktaboks

Den hyppigste årsag til xerostomi og/eller nedsat spytkirtelskæbthastighed er lægemiddelindtag, eksemplvis fra følgende terapeutiske grupper:

- Antihypertensiva
- Diuretika
- Bronkodilatorer
- Syrepumpehæmmere
- Sedativa/hypnotika
- Anxiolytika
- Antidepressiva
- Antipsykotika
- Antihistaminer
- Muskelrelaksantia
- Antikolinergika/antispasmodika (gastrointestinal, blære)
- Centralt virkende analgetika
- Antiepileptika
- Migrænemidler
- Antiemetika (kvalmestillende)
- Antineoplastiske midler

For information om specifikke lægemidlers xerostomi-inducerende potentiale se WWW.DRYMOUTH.INFO, klik »Search for drugs that may cause dry mouth«, søg på lægemidlets aktive indholdsstof.

ændringer i spytkirtelfunktion, mens andre har vist temporært nedsat spytkirtelskæbthastighed og xerostomi som følge af høj- og moderat dosis kemoterapi for hæmatologiske og solide cancer typer (Tabel 1) (37,39). Nogle af undersøgelsesresultaterne kan muligvis tilskrives samtidigt indtag af lægemidler med antikolinergt potentiale, eksemplvis antiemetika. Spyttets sammensætning er også fundet ændret, eksemplvis lavere mængde af sekretorisk IgA (42,43).

Graft-versus-host sygdom – Graft-versus-host sygdom er en autoimmun-lignende komplikation, der kan optræde hos stamcelletransplanterede patienter, hvis donortransplantatet (allogen knoglemarv eller perifert blod) begynder at producere antistoffer mod værtsorganismen. Graft-versus-host sygdom kan være akut eller kronisk og kan afficere forskellige organer, herunder hyppigt spytkirtlerne. Histologisk i spytkirtelvævet ses lymfocytinfiltration, destruktion af parenkymet og fibrose, og patienterne vil have nedsat spytkirtelskæbthastighed og udtalt xerostomi (Tabel 1). Spyttets sammensætning kan også være ændret fx i form af lavere koncentrationer af IgA og forringet funktion af spyttets peroxidasesystem (Tabel 1) (44).

Fremskreden cancer/terminalt syge patienter – Patienter med fremskreden cancer og terminalt syge patienter lider hyppigt af nedsat spyttsekretion og xerostomi, og prævalenser op til 82 % for hyposalivation og 88 % for xerostomi er rapporteret (45,46). Mundtørhedsfølelsen kan være meget plagsom for disse patienter og kan være relateret til dehydrering, indtagelse af lægemidler med antikolinerg effekt, typisk opioider, antiemetika og/eller antidepressiva, eller mundånding pga. almen svækkelse, intubering eller bevidstløshed. Som følge af almen svækkelse kan disse patienter have svært ved at give udtryk for, at de er generet af mundtørhed, og der bør derfor drages særlig omsorg for plejetiltag, der kan lindre tørhedsfølelsen samt forebyggelse og hurtig behandling af tørhedsrelaterede orale infektioner, fx oral candidose og spytkirtelinfektion.

Lokale spytkirtelsygdomme

Spytsten (sialolithiasis) dannes som følge af udfældning af salte (calciumfosfater) i en organisk matrix, sædvanligvis spytproteiner, deskvamert duktalt epitel og bakterier i intra- og ekstraglandulære udførselsgange, sandsynligvis sekundært til lokal kronisk obstruktiv sialadenitis (47). Spytsten forekommer i alle de store parrede spytkirtler, hyppigst i gl. submandibularis, og kan også forekomme i de små spytkirtler, hvilket dog diagnosticeres sjældnere. Ved obstruktion af udførselsgangen hindres spyttsekretionen, hvilket kan føre til yderligere inflammation i spytkirtelvævet og smerter, som typisk udløses ved fødeindtagelse.

Lokal bakteriel spytkirtelinfektion kan være akut eller kronisk, og lav spyttsekretion er en hyppig prædisponerende faktor pga. øget risiko for retrograd bakteriel kolonisering via udførselsgangen (48). Den akutte infektion viser sig ved en smertefuld hævelse af en enkelt kirtel, oftest gl. parotis, og pusflåd kan i nogle tilfælde eksprimeres fra kirtlen. Hvis prædisponerende faktorer ikke kan ændres, kan der udvikles kronisk spytkirtelinfektion som følge af recidiverende, akutte infektioner.

Benigne og maligne spytkirteltumorer er sjældne. Symptomer er oftest en knude i spytkirtelvævet, der kan være mobil eller fikseret i forhold til underliggende strukturer, i nogle tilfælde fulgt af smerter i området, men vævsforandringen kan også være uømt ved

palpation, og der kan forekomme perifer facialisparesse (49). De lokale vævsforandringer, obstruktion og inflammation i relation til spytkirteltumorer kan indvirke på spytkirtelfunktionen.

Afsluttende bemærkninger

Som det fremgår af ovenstående gennemgang, kan ætiologien til nedsat spyttsekretion og xerostomi være vidt facetteret, hvilket kan vanskeliggøre diagnostik. Det kan være særlig problematisk at skelne, om det er underliggende systemisk sygdom per se, der er årsag til xerostomi og/eller nedsat spyttsekretion, eller om det er behandlingen af sygdomme, som er årsagen (50). Det er således vigtigt, at tandlægen har bredt kendskab til, hvilke sygdomme, lægemidler og øvrige iatrogene faktorer der kan føre til nedsat spyttsekretion og xerostomi for dermed at kunne informere patienterne, bidrage til tidlig diagnostik og behandling af spytkirteldysfunktion samt forebygge de alvorlige orale konsekvenser, der kan være relateret til nedsat spyttsekretion (50-52).

Abstract (English)

Xerostomia and reduced salivary secretion: demographic aspects and causes

Xerostomia is defined as the subjective sensation of dry mouth and is usually associated with reduced or absent salivary secretion. However, it may occur in the absence of salivary gland hypofunction. The principal causes of xerostomia and salivary gland hypofunction are various systemic diseases and medical conditions, the intake of a wide range of medications as well as adverse effects of cancer therapies, e.g. head and neck radiotherapy and cancer chemotherapy.

Hence, xerostomia is a common complaint, particularly among elderly adults, affecting approximately 20 percent in this group. Thus, xerostomia does not appear to be related to age per se but rather to the fact that elderly people suffer from a higher number of diseases and thus have a higher intake of xerogenic medications.

Litteratur

1. von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 (Suppl):S1-15.
2. Närhi TO, Meurman JH, Ainamo A. Xerostomia and hyposalivation: causes, consequences and treatment in the elderly. *Drugs Aging* 1999;15:103-16.
3. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003;9:165-76.
4. Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B et al. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010. doi: 10.1111/j.1600-0528.2010.00588.x. (Epub ahead of print).
5. Bertram U. Xerostomia. Clinical aspects, pathology and pathogenesis. *Acta Odontol Scand* 1967;25 (Suppl 49):S1-126.
6. Nederfors T. Xerostomia: prevalence and pharmacotherapy. With special reference to beta-adrenoceptor antagonists. *Swed Dent J Suppl* 1996;116:1-70.
7. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth – 2nd edition. *Gerodontology* 1997;14:33-47.
8. Sreebny LM. The enigma of dry mouth. Dry mouth: a common worldwide tormentor. In: Sreebny LM, Vissink A, eds. Dry mouth – The malevolent symptom: a clinical guide, 1st ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010:3-9.
9. Thomson WM, Poulton R, Broadbent JN et al. Xerostomia and medications among 32-year-olds. *Acta Odontol Scand* 2006;64:249-54.
10. Eliasson L, Carlén A. An update on minor salivary gland secretions. *Eur J Oral Sci* 2010;118:435-42.
11. Sreebny LM. Drugs, dry mouth, and dentistry. In: Sreebny LM,

- Vissink A, eds. Dry mouth – The malevolent symptom: A clinical guide, 1st Edition. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010; 89-127.
12. Dynesen AW, Jensen SB, Pedersen AML. Spytktirlernes normale struktur og funktion. *Tandlægebladet* 2011; 115:356-64.
 13. Hattori T, Wang PL. Calcium antagonists cause dry mouth by inhibiting resting saliva secretion. *Life Sci* 2007;8:683-90.
 14. Hunter KD, Wilson WS. The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* 1995;40:983-9.
 15. Trindade E, Menon D, Topfer LA et al. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998;159:1245-52.
 16. Götrick B, Åkerman S, Ericson D et al. Oral pilocarpine for treatment of opioid-induced oral dryness in healthy adults. *J Dent Res* 2004;83:393-7.
 17. 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.
 18. Atkinson JC, Shiroky JB, Macynski A et al. Effects of furosemide on the oral cavity. *Gerodontology* 1989;8:23-6.
 19. Tinkelman DG, Bucholtz GA, Kemp JP et al. Evaluation of the safety and efficacy of multiple doses of azelastine to adult patients with bronchial asthma over time. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:569-74.
 20. Pedersen AML, Nauntofte B. The salivary component of primary Sjögren's syndrome: diagnosis, clinical features and management. In: Columbus F, ed. *Arthritis Research*, New York: Nova Science Publishers, Inc., 2005;105-46.
 21. Pedersen AM, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: oral aspects on pathogenesis, diagnostic criteria, clinical features and approaches for therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1415-36.
 22. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
 23. Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL et al. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:415-22.
 24. Katz J, Shenkman A, Stavropoulos F et al. Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Oral Dis* 2003;9:34-40.
 25. Pedersen AML. Diabetes mellitus and related oral manifestations. *Oral Biosci Med* 2004;1:229-48.
 26. Changlai SP, Chen WK, Chung C et al. Objective evidence of decreased salivary function in patients with autoimmune thyroiditis (chronic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis). *Nucl Med Commun* 2002;23:1029-33.
 27. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med* 2002;7:767-71.
 28. Navazesh M, Mulligan R, Barrón Y et al. A 4-year longitudinal evaluation of xerostomia and salivary gland hypofunction in the Women's Interagency HIV Study participants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:693-8.
 29. Jensen SB, Pedersen AML, Nauntofte B. Dry mouth: diseases and conditions. Other causes of dry mouth: the list is endless. In: Sreebny LM, Vissink A, eds. *Dry mouth – The malevolent symptom: a clinical guide*, 1st ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010;158-81.
 30. Tumilasci OR, Cersosimo MG, Belforte JE et al. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:660-7.
 31. Aps JK, Delanghe J, Martens LC. Salivary electrolyte concentrations are associated with cystic fibrosis transmembrane regulator genotypes. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:345-50.
 32. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM et al. Whole saliva in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent* 2007;17:155-62.
 33. Dynesen AW, Bardow A, Pedersen AML et al. Oral findings in anorexia nervosa and bulimia nervosa with special reference to salivary changes. *Oral Biosci Med* 2004;1:151-69.
 34. Dynesen AW, Bardow A, Petersen B et al. Salivary changes and dental erosion in bulimia nervosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:696-707.
 35. Dynesen AW, Bardow A, Astrup A et al. Meal-induced compositional changes in blood and saliva in persons with bulimia nervosa. *Am J Clin Nutr* 2008;87:12-22.
 36. Ship JA, Fischer DJ. The relationship between dehydration and parotid salivary gland function in young and older healthy adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52:M310-9.
 37. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1039-60.
 38. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:199-212.
 39. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J et al. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2003;11:207-25.
 40. Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head – and – neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:983-91.
 41. Dahlöf G, Bågesund M, Ringdén O. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:479-83.
 42. Monsson-Rahemtulla B, Techanitiswad T, Rahemtulla F et al. Analyses of salivary components in leukemia patients receiving chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:35-46.
 43. Jensen SB, Mouridsen HT, Reibel J et al. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. *Oral Oncol* 2008;44:162-73.
 44. Nagler RM, Nagler A. The molecular basis of salivary gland involvement in graft-vs.-host disease. *J Dent Res* 2004;83:98-103.
 45. Davies AN, Broadley K, Beighton D. Xerostomia in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:820-5.
 46. Davies AN, Broadley K, Beighton D. Salivary gland hypofunction in patients with advanced cancer. *Oral Oncol* 2002;38:680-5.
 47. Harrison JD. Causes, natural history, and incidence of salivary stones and obstructions. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:927-47.
 48. Fox PC. Bacterial infections of salivary glands. *Curr Opin Dent* 1991;1:411-4.
 49. Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR et al. Tumours of the salivary glands. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC, 2005;209-81.
 50. Pedersen AML, Dynesen AW, Jensen SB. Udredning af xerostomi og hyposalivation. *Tandlægebladet* 2011; 115:374-82.
 51. Jensen SB, Dynesen AW, Pedersen AML. Behandlingsmuligheder ved xerostomi og nedsat spytsekretion. *Tandlægebladet* 2011; 115:384-9.
 52. Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB et al. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis* 2002;8:117-29.