
Mundtørhed og nedsat spytsekretion

ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN OG SIRI BEIER JENSEN

Indledning

Patienter med mundtørhed udgør et velkendt problem i den odontologiske klinik og kan være en udfordring hvad angår diagnostik og behandling. Den subjektive fornemmelse af mundtørhed benævnes xerostomi, og denne er ofte forbundet med en væsentlig reduktion af spytsekretionen. Xerostomi kan dog forekomme, uden at der objektivt, dvs. ved måling af spytsekretionshastigheden (sialometri), kan påvises nedsat spytsekretion. Mundtørhedsfølelsen kan således også være relateret til ændringer i spyttets sammensætning og især til reduktion af spyttets indhold af muciner (1,2). Spyttet har talrige funktioner, og dets betydning for opretholdelse af sunde forhold i mundhulen opdages ofte først, når spytsekretionen reduceres, fx ved systemisk sygdom og indtagelse af visse lægemidler (Tabel 1).

Nedsat spytsekretion og ændringer i spyttets sammensætning medfører øget risiko for caries, tanderosion, orale infektioner, især candidose, samt sår i mundslimhinden. Også orale og faryngeale funktioner kan blive påvirket, idet der kan opstå problemer med at tale samt problemer med at synke, tygge og smage maden. Dette kan medføre betydeligt forringet livskvalitet for den enkelte og i værste fald kompromitteret fødeindtagelse og fejlernæring (1). Forekomsten af mundtørhed og nedsat spytsekretion forventes at stige i de kommende år, i takt med at

andelen af ældre i befolkningen stiger og dermed forekomsten af systemiske sygdomme, som kræver farmakologisk behandling. Det er således væsentligt, at tandlægen har indsigt i mekanismer bag mundtørhed/nedsat spytsekretion og kan bidrage til udredning herfor. I denne artikel redegøres for de mest almindelige årsager til xerostomi og nedsat spytsekretion samt de demografiske, diagnostiske og terapeutiske aspekter ved xerostomi og nedsat spytsekretion.

Tabel 1. Spyttets væsentligste funktioner (1).

Mekanisk rensning af tænder og slimhinder

Smøring af tænder og slimhinder

Holde slimhinderne intakte, bløde, fugtige

Forebygge demineralisering af tænder

Bufferkapacitet

Antibakterielle funktioner

Fungicide funktioner

Antivirale funktioner

Dannelse af fødebolle

Fremme tygning og synkning

Initial fordøjelse

Opløsning af smagssubstanser

Fremme tale

Demografiske aspekter

Xerostomi er et udbredt helbredsmæssigt problem verden over. Prævalensen af xerostomi i den voksne befolkning varierer fra 13 til 57 % og er hyppigere forekommende hos kvinder end mænd og hyppigst (dvs. fra 42 til 63 %) hos personer over 65 år, som er medicinerede og institutionaliserede (3). Den betydelige

spredning i prævalensen undersøgelserne imellem kan skyldes forskelle i de populationer, der er undersøgt, og den metode, der er anvendt til at belyse omfanget af xerostomi. Det er således langt fra alle af de adspurgte, der har et så markant og persistente problem med mundtørhed, at de søger behandling hos tandlæge eller læge. I en nyere dansk undersøgelse af 668 hjemmeboende personer mellem 65 og 95 år rapporterede 12 % at have betydelige, daglige mundtørhedsgener, og 38 % af disse havde også abnormt lave ustimulerede og tyggestimulerede hel-spytsekretionshastigheder (4). Dette understreger betydningen af at udrede personer, der klager over mundtørhed. Det skal bemærkes, at 4 % af de raske og 3 % af umedicinerede rapporterede mundtørhed, men at der hos disse rent faktisk kunne identificeres årsager til deres mundtørhedsfornemmelse, bl.a. i form af oral candidose og tidligere strålebehandling i hoved-hals-regionen (4).

Årsager til mundtørhed og nedsat spytsekretion

Lægemiddelindtagelse

Indtagelse af lægemidler er den hyppigste årsag til mundtørhed, nedsat spytsekretion og ændret sammensætning af spyttet. Det antages, at over 1.500 markedsførte lægemidler kan medføre mundtørhed i forskellig grad (for oversigt www.drymouth.org; 3). Lægemidler kan indvirke på mekanismerne bag spytdannelsen på flere forskellige måder. Nogle lægemidler, fx morfika og benzodiazepiner, påvirker således den nervøse regulering af spytsekretionen centralt, mens andre påvirker det perifere nervesystem, bl.a. via interaktion med neurotransmitteres og -peptiders binding til specifikke receptorer på spytkirtelcellernes

plasmamembraner. Det drejer sig fx om atropin, der binder sig til muskarinerge receptorer samt α - og β -blokkere (der bl.a. anvendes i behandling af hjerte-kar-sygdomme), som binder sig til adrenerge receptorer på spytkirtelcellernes plasmamembraner. Andre lægemidler, fx diuretika, har en indirekte effekt på spytdannelsen via påvirkning af organismens væske- og saltbalance eller en direkte effekt på elektrolyt- og væsketransportmekanismerne i spytkirtelcellerne. Den mest markante effekt på spytsekretionen og dermed på omfanget af mundtørhed udøves ikke overraskende af lægemidler, som har en antikolinerg virkning, og som kan inhibere spytsekretionen såvel perifert som centralt. Det drejer sig fx om antidepressiva, især de tricykliske, atropin og antimuskarinica mod overaktiv blære. Men også antihistaminer, som især indtages af den yngre del af befolkningen, og antihypertensiva samt centraltvirkende analgetika har en markant inhiberende effekt på spytsekretionen (3).

Endvidere forstærkes følelsen af mundtørhed og graden af nedsat spytsekretion, når der indtages flere forskellige lægemidler samtidig (2,3). Det skal bemærkes, at de lægemiddel-inducerede bivirkninger på spytdannelsen ophører, når lægemidlet sponeres, idet der er tale om reversible effekter.

Aldring

Der er fortsat nogen uenighed om, hvorvidt mundtørhed og nedsat spytsekretion er naturlige følger af en aldersbetinget degeneration af spytkirtelvævet eller snarere skal opfattes som konsekvenser af en øget forekomst af systemiske sygdomme og et mere omfattende lægemiddelforbrug blandt de ældre. Det er vist, at raske, umedicinerede ældre personer har normal funktion af glandula (gl.) parotidea og normal tyggestimuleret helspytsekretion, mens den ustimulerede helspytsekretionshastighed er lavere end hos yngre raske personer. Med hensyn til ustimulerede og stimulerede sekretionshastigheder fra gll. submandibularis/sublingualis (blandede serøse/mukøse kirtler) er undersø-

gelsesresultaterne modstridende. Der er påvist aldersrelaterede degenerative forandringer af gll. submandibularis/sublingualis og de små (mukøse) spytkirtler, hvilket sammen med en påvist reduceret koncentration af muciner i spytet kan forklare den reducerede ustimulerede helspytsekretionshastighed, idet bidraget fra gll. submandibularis/sublingualis er størst under ustimulerede forhold. Disse fund kan også bidrage til at forklare den øgede forekomst af xerostomi blandt ældre.

Lægemedlers inhibitoriske effekt på spytkirtelfunktionen synes at være mest udtalt hos ældre, hvilket kan skyldes, at visse aldersrelaterede forandringer indvirker på lægemidlers fordelings- og omsætningsforhold i organismen. Med alderen falder således serumalbuminkoncentrationen, hvilket indebærer reduceret proteinbinding af lægemidlet. Derved sker en forøgelse af den frie og den biologisk aktive del af lægemidlet, hvilket betyder, at lægemidlet ved samme dosering vil virke kraftigere hos ældre end hos yngre personer. Ydermere reduceres nyre- og leverfunktionen i et vist omfang med alderen, hvorved omsætningen og elimineringen af lægemidler fra organismen mindskes. Dette øger risikoen for bivirkninger, og egentlige toksiske reaktioner. Polyfarmaci bidrager også væsentligt til øget risiko for lægemiddelinteraktioner og dermed bivirkninger hos ældre (3).

Systemiske sygdomme

Kroniske inflammatoriske bindevævssygdomme

Sjögrens syndrom (SS) er en inflammatorisk autoimmun bindevævssygdom, karakteriseret ved tilstedeværelsen af lymfocytære infiltrater i de eksokrine kirtler. Det er hovedsageligt tåre- og spytkirtler, som afficeres, og nedsat tåre- og spyttsekretion anses for at være relateret til en progredierende lymfocytmediert destruktion af kirtelparenkymet (5). Kardinalsymptomerne ved SS er mund- og øjentørhed, udtalt træthed, intermitterende

feber samt muskel- og ledsmerter. SS kan optræde som en primær, selvstændig sygdom (primært SS) eller sekundært til andre inflammatoriske reumatiske sygdomme, hyppigst reumatoid arthritis (sekundært SS) (5). Kvinderne udgør 90 % af patienterne. Sygdommen kan forekomme i alle aldersgrupper, men diagnosticeres oftest i 40-50-års-alderen. Prævalensen er i følge en svensk epidemiologisk undersøgelse ca. 3 %. Årsagen til sygdommen kendes ikke, men den antages at være multifaktoriel (5). Der er endnu ikke påvist sygdomsspecifikke kliniske eller laboratoriemæssige markører for SS. Diagnosen er således baseret på en kombination af symptomatologi (spørgsmål vedrørende øjen- og mundtørhed), kliniske test til vurdering af tåre- og spytkirtelfunktionen, læbespytkirtelbiopsi samt serologisk undersøgelse for tilstedeværelse af serumautoantistofferne anti-SSA/-SSB (Tabel 2). De histopatologiske forandringer i læbespytkirtelvævet, som i øvrigt vægtes højt i klassifikationskriterier for SS, er karakteriseret ved tilstedeværelse af fokale, inflammatoriske infiltrater (hovedsageligt bestående af lymfocytter) organiseret omkring udførselsgangene (5).

Andre kroniske inflammatoriske bindevævssygdomme med autoimmun baggrund, såsom reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus, sarcoidosis, 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 (6). 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 Sjögrens syndrom. Nedsat spytsekretion, xerostomi og varierende grader af inflammatoriske forandringer i de små labiale spytkirtler er også hyppigt forekommende ved systemisk lupus erythematosus, sklerodermi og MCTD. Ved sarkoidose kan der også påvises nedsat spytsekretion, og histologisk er der

fundet epitelcellegranulomer i de små læbespytkirtler, og der er i nogle tilfælde observeret udtalt destruktion af acinusceller i spytkirtelvævet.

Tabel 2. De amerikansk-europæiske konsensus-klassifikationskriterier til diagnostik af den orale, okulære og serologiske komponent af Sjögrens syndrom (5).

Oral komponent:	
Kriterium II Symptomer på mundtørhed	Et positivt svar på mindst ét ud tre spørgsmål
Kriterium V Ustimuleret helspytsialometri	≤1,5 ml/15 min.
Parotis-sialografi	Tilstedeværelse af diffus sialektasi (punktat og destruktivt mønster)
Spytkirtelscintigrafi	Forsinket optagelse, reduceret koncentration og/eller forsinket sekretion af tracer.
Kriterium IV Læbespytkirtelbiopsi	Focus score ≥ 1
Okulær komponent:	
Kriterium I Symptomer på øjentørhed	Et positivt svar på mindst ét ud af tre spørgsmål
Kriterium III Schirmer I test	≤5 mm/5 min.
Rose Bengal score	≥4 points if. van Bijstervelds scoring system
Serologisk komponent:	
Kriterium VI	Tilstedeværelse af antistoffer mod Ro/SSA og/eller La/SSB

Eksklusionskriterier: tidligere strålebehandling i hoved-hals-regionen, hepatitis C-infektion, AIDS, tilstedeværende lymfom, sarkoidose, graft versus host disease, brug af antikolinergika.

Regler for klassifikation af primært SS: a) Tilstedeværelse af 4 ud af 6 kriterier, hvoraf kriterium IV (focus score ≥ 1) eller VI (antistoffer mod Ro/SSA og/eller La/SSB) skal være positive. b) Tilstedeværelse af 3 ud af 4 objektive kriterier, dvs. III, V, VI.

Endokrine sygdomme

Diabetes mellitus er en gruppe af stofskiftesygdomme karakteriseret ved hyperglykæmi på grund af insufficient insulinproduktion og/eller nedsat følsomhed for insulin. Type 1-diabetes skyldes en autoimmunt betinget destruktion af de insulinproducerende β -celler i pancreas, og efterfølgende udvikles en total insulinmangel. Sygdommen kræver daglig, livslang tilførsel af insulin. Type 1-diabetes debuterer hyppigst hos børn og unge, men kan optræde i alle aldre. Ved type 2-diabetes er cellernes følsomhed for insulin eller produktionen af insulin nedsat. Type 2-diabetes kontrolleres typisk ved diæt, motion og orale antidiabetika. I nogle tilfælde kan det dog være nødvendigt med insulinbehandling. Type 2-diabetes optræder hyppigst hos personer over 40 år, og de fleste tilfælde er relateret til overvægt. Xerostomi og nedsat spytsekretion forekommer hyppigt ved diabetes mellitus og især ved ikke-diagnostiseret diabetes eller hos dysregulerede diabetikere. Dysreguleret diabetes kan også medføre hævelse af de store spytkirtler, især gll. parotidaeae. Endvidere er der påvist fokal lymfocytinfiltration i læbespytkirtlerne hos børn med type 1-diabetes (for oversigt, se 3).

Hypertyroidisme (tyrotoksikose) dækker over en vifte af ofte autoimmune lidelser, der afficerer skjoldbruskkirtlen og medfører en overproduktion af hormoner fra skjoldbruskkirtlen, herunder diffus toksisk struma (Graves' sygdom), nodulær toksisk struma, Hashimotos thyroiditis og subakut thyroiditis (sandsynligvis virusbetinget). Hypertyroidisme forekommer hyppigst hos kvinder. Der er fundet øget spytsekretion hos personer med forhøjet stofskifte og ændret sammensætning af spyttet med forhøjede koncentrationer af urinsyre og kalium samt lavere koncentrationer af protein, calcium og lavere aktivitet af laktatdehydrogenase (for oversigt, se 3).

Hypothyroidisme er kendetegnet ved nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen, og den hyppigste årsag er Hashimotos thyroiditis (typisk sent i sygdomsforløbet). Andre årsager kan være kirur-

gisk resektion af dele af kirtlen eller strålebehandling (radioaktivt jod). Hævelse af de store spytkirtler, nedsat spyttsekretion og xerostomi kan forekomme i relation til hypothyroidisme (3).

Neurologiske sygdomme

Bells parese er en idiopatisk, unilateral affektion af nervus facialis, der også kan medføre nedsat spyttsekretion. Paresen optræder pludseligt og når et maksimum inden for et par døgn, hvorefter den typisk remitterer spontant inden for nogle få uger eller måneder. I nogle tilfælde vil lammelsen dog være permanent. Graviditet, diabetes mellitus og Sjögrens syndrom er prædisponerende faktorer. Facial parese kan også udløses af apopleksi, traume, tumor, influenza og forkølelse, herpes simplex-infektion, træk/kulde mod øreregionen eller mellemørebetændelse (for oversigt, se 3).

Morbus Parkinson er en degenerativ hjernesygdom kendetegnet ved muskelstivhed, rysten og nedsatte, langsomme bevægelser. Personer med Parkinsons sygdom kan have nedsat spyttsekretion, ligesom xerostomi er almindeligt forekommende, hvilket dog ofte skal tilskrives den medicinske behandling af sygdommen. Savlen, derimod, kan være et hyppigt problem for denne patientgruppe, hvilket skyldes nedsat synkerefleks (for oversigt, se 3).

Infektiøse sygdomme

Epidemisk parotitis (fåresyge) skyldes et paramyxovirus, og smittespredning sker via spytdråber. Sygdommen manifesterer sig ved feber, utilpashed, kvalme og øm uni- eller bilateral hævelse af de store spytkirtler, primært gl. parotidea, og de afficerede kirtler secernerer meget lidt spyt, så længe infektionen er på sit højeste. Epidemisk parotitis er sjælden i dele af verden, hvor der er indført MFR-vaccine (mæslinger, fåresyge og røde hunde) (3).

Symptomer på human immunodeficiency virus- (HIV-) infektion kan også manifestere sig som HIV-associeret spytkirtelsygdom, der manifesterer sig som uni- eller bilateral hævelse af de store spytkirtler, særligt gl. parotidea, nedsat spytsekretion og xerostomi. Dette skyldes lymfocytinfiltration i kirtelvævet og en øget mængde af lymfoidt væv i kirtlerne. Hvis en person er inficeret med HIV, så er virus til stede i spytten i lave koncentrationer, men der er ikke påvist tilfælde af smittespredning ved kontakt med spyt (for oversigt, se 3).

Lokal bakteriel spytkirtelinfektion kan være akut eller kronisk, og lav spytsekretion er en hyppig prædisponerende faktor pga. øget risiko for retrograd bakteriel kolonisering via udførselsgangen. Den akutte infektion viser sig ved en smertefuld hævelse af en enkelt kirtel, oftest gl. parotidea, og pus kan i nogle tilfælde eksprimeres fra kirtlen. Kronisk spytkirtelinfektion kan udvikles som følge af recidiverende, akutte infektioner, hvis prædisponerende faktorer ikke kan ændres (for oversigt, se 3).

Genetiske lidelser

Cystisk fibrose er en autosomal recessiv genetisk sygdom, der hovedsageligt afficerer lunger og fordøjelsessystem på grund af defekt natrium- og kloridtransport i eksokrine kirtler, samt ændret proteinsekretion, der fører til høj viskositet af sekreter. I lungerne medfører dette recidiverende lungebetændelser og kronisk obstruktiv lungesygdom, der er en hyppig årsag til mortalitet. Spytkirtlerne er også afficeret af cystisk fibrose, særlig de seromukøse gll. submandibulares, der har nedsat spytsekretion, højere viskositet af spytten, samt signifikant højere koncentrationer af calcium og fosfat. Histologisk manifesterer dette sig som mukøse ansamlinger, der kan obstruere udførselsgangene og forårsage kronisk inflammation i kirtelvævet. I modsætning hertil er sekretionshastigheden fra den serøse gl. parotidea ikke påvirket, mens der er fundet lignende ændringer i koncentrationerne af calcium og fosfat (for oversigt, se 3).

En anden genetisk lidelse er ektodermal dysplasi, der afficerer dannelsen af hår, hud, negle, tænder, svedkirtler og spytkirtler. Dette kan manifestere sig som hypoplasi eller aplasi af de store spytkirtler og lav spytkretionshastighed (3).

Spiseforstyrrelser

Bulimia nervosa er karakteriseret ved en sygelig frygt for at tage på i vægt og for fedme. Adfærden er karakteriseret ved tilbagevendende episoder med ukontrollabel trang til mad og spiseanfald efterfulgt af forsøg på vægtregulering, eksempelvis ved fremprovokeret opkastning, overdreven motion, misbrug af afføringsmidler, slankepiller eller vanddrivende lægemidler. Bulimia nervosa optræder hyppigst hos teenagere og yngre kvinder med en prævalens på 1-3 %, men kan også forekomme hos drenge. Bulimia nervosa kan påvirke spytkirtlerne, hvilket manifesterer sig som intermitterende, bilateral, uøm hævelse af de store parrede spytkirtler, særligt gl. parotideae. Hævelsen opstår typisk inden for få dage efter en periode med udtalt bulimisk adfærd. Omkring 60 % af personer med bulimia nervosa har en daglig følelse af xerostomi, men histologisk fremviser spytkirtelvævet ingen inflammatoriske forandringer, ej heller er der fundet specifikke ændringer i spyttets sammensætning. Ligeledes er der ikke fundet ændringer i koncentrationen af appetit- og metabolismeregulerende hormoner i blod og spyt hos personer med bulimia nervosa sammenlignet med raske kontrolpersoner (7). Endvidere kan nedsat spytkretion hos patienter med bulimia nervosa være relateret til dehydrering grundet hyppige opkastninger og overdreven motion eller være lægemiddelinduceret (diuretika, laksantia, antidepressiva).

Anorexia nervosa er karakteriseret ved en ekstrem frygt for at tage på i vægt, et selvfrankaldt vægttab og en følelse af at være for tyk på trods af undervægt. Sygdommen afficerer oftest teenagepiger og yngre kvinder med en prævalens omkring 1 %, men forekommer også blandt drenge. Xerostomi og nedsat spytkre-

tion forekommer relativt hyppigt hos personer med anorexia nervosa, ofte associeret til dehydrering på grund af udsultning, opkastning, overdreven motion eller som værende lægemiddelinduceret (diuretika, laksantia, antidepressiva) (for oversigt, se 3).

Hydreringstilstand og fejlernæring

Dehydrering er en hyppig årsag til nedsat spytsekretion og xerostomi, særligt blandt ældre personer, der indtager for lidt væske eller tager lægemidler, der influerer på kroppens vand- og saltbalance. Endvidere skal man være opmærksom på, at dehydrering kan skyldes alkoholisme, spiseforstyrrelser, nyresygdom eller diaré. Fejlernæring kan også medføre ændringer i spyttets mængde og sammensætning, særlig proteinmangel, hvilket kan give sig til udtryk i lavere koncentrationer af protein, sekretorisk IgA, kalium og klorid, samt nedsat bufferkapacitet (3).

Spytkirteldysfunktion relateret til cancerbehandling

Strålebehandling i hoved-hals-regionen

Ioniserende stråling inducerer celledød, ved at DNA beskadiges direkte ved ionisering eller indirekte ved dannelsen af frie radikaler, der efterfølgende forårsager beskadigelse af DNA. Dette vil i størst udstrækning afficere hurtigt delende celler, men spytkirtelceller er på trods af deres langsomme celledeling overraskende strålefølsomme, og de serøse acinusceller er mere følsomme end de mukøse. Hvis spytkirtlerne har været inkluderet i strålefeltet ved behandlingen af hoved-hals-cancer, kan det medføre varig skade på spytkirtlerne, afhængig af tumors lokalisation og stadie samt stråledosis til spytkirtelvævet. Strålebehandling af cancer i hoved-hals-regionen gives som daglige fraktioner på 2 Gy i 5-6 dage om ugen i 5-7 uger med en total stråledosis til tumorevævet op til 60-70 Gy. Typisk vil stråledoser over

26-39 Gy for gl. parotidea og 39 Gy for gl. submandibularis føre til irreversible skader på kirtelvævet og dermed permanent hyposalivation og xerostomi til stor gene for patienten resten af livet. Stråledosis til rask væv, der ligger inden for strålefeltet, som eksempelvis spytkirtlerne, kan dog modificeres og mindskes ved anvendelse af nyere udviklede metoder. Intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT) er hyppigt benyttet, hvor man ved hjælp af computerbaseret modellering før behandlingen kan indsætte en række blylameller, der kan blokere helt eller delvist for strålerne, og dermed skåne det raske væv, mens tumor stadig får en høj stråledosis med stor præcision.

Strålingens akutte virkning på spytkirtelvævet medfører en markant nedsat spytsekretionshastighed inden for den første uge af strålebehandlingen, hvilket er vedvarende under hele behandlingsforløbet. Dette efterfølges af en yderligere reduktion af spyt-mængden efter afslutning af strålebehandlingen. Spysammensætningen ændres også markant som følge af stråleskader på spytkirtelvævet i form af lavere pH, nedsat bufferkapacitet, ændret proteinkoncentration, øget viskositet og forhøjede koncentrationer af natrium og klorid, hvilket indikerer udsivning af interstitialvæske fra stråleskadede kirtelvæv eller beskadigelse af reabsorptionsmekanismerne i udførselsgangen. Afhængig af stråledosis til kirtelvævet kan der indtræde en delvis restituering af kirtelfunktionen inden for de første to år efter strålebehandlingen, dog vil majoriteten være plaget af hyposalivation og udtalt xerostomi livsvarigt, hvilket fører til en øget risiko for talekomplikationer, alvorlige tygge- og synkeproblemer, underernæring, høj cariesaktivitet, oral candidose og store gener ved at indgå i sociale sammenhænge på grund af eksempelvis spise- og taleproblemer, og dermed en væsentligt forringet livskvalitet (8,9).

Cancerkemoterapi

Kemoterapi hæmmer cellulære processer, primært i forbindelse med nukleinsyremetabolisme i både normale celler og cancer-celler. Det er ikke muligt at drage nogen entydige konklusioner

vedrørende kemoterapi og bivirkninger på spytkirtelfunktion. Dette kan delvist skyldes store variationer i studiedesign med inddragelse af forskellige kombinationer af kemoterapeutika og doser, forskellige underliggende cancersygdomme og eventuelt samtidigt medicinindtag, eksempelvis antiemetika eller morfika, der potentielt kan påvirke spytsekretionen. Tidspunktet for undersøgelse af patienten i forhold til indgift af kemoterapeutika og antallet af kemoterapicykler kan også influere på, i hvor høj grad spytkirtlerne kan være påvirket. Nogle studier har ikke fundet ændringer i hverken sekretionshastighed eller sammensætning af spyttet som følge af kemoterapi, mens andre har vist temporært nedsat spytsekretionshastighed, ændret sammensætning og xerostomi som følge af både høj og moderat dosis kemoterapi for hæmatologiske og solide cancertyper. Man skal dog være opmærksom på, at nedsat spytsekretion og xerostomi inden for de første dage efter indgivelse af kemoterapi kan skyldes kemoterapi såvel som samtidigt medicinindtag af eksempelvis antiemetika, der typisk har en antikolinerg virkning. Spyttets sammensætning er fundet ændret svarende til lavere indhold af sekretorisk IgA, forringet funktion af spyttets peroxidasesystem, lavere bufferkapacitet, lavere pH og ændrede koncentrationer af natrium, klorid, uorganisk fosfat og kalium. Endvidere er der fundet et øget albuminindhold i spyttet, hvilket peger i retning af indsvivning af interstitialvæske som følge af inflammation i spytkirtelvævet eller mundslimhinden (8,9).

Graft versus host disease (GVHD)

GVHD er en autoimmunlignende komplikation, der kan optræde hos stamcelletransplanterede patienter (allogen knoglemarv eller perifert blod), hvis donortransplantatet begynder at producere antistoffer mod værtsorganismen. GVHD kan være akut eller kronisk og kan afficere forskellige organer, hvoraf spytkirtlerne hyppigt er involveret. Dette medfører en signifikant nedsat

spytsekretion og udtalt xerostomi, og spytkirtelbiopsi viser lymfocytinfiltration, destruktion af parenkymet og fibrose. Spyttets sammensætning er også fundet ændret i form af lavere koncentrationer af IgA, urinsyre, uorganisk fosfat samt nedsat peroxidaseaktivitet og øgede koncentrationer af natrium, magnesium, epidermal growth factor (EGF), total protein, IgG og albumin. Nogle af ændringerne i spyttets sammensætning afspejler sandsynligvis indsvingning fra serum til spytet (8,9).

Fremskreden cancer/terminalt syge patienter

Patienter med fremskreden cancer og terminalt syge patienter lider hyppigt af nedsat spytsekretion og udtalt xerostomi. Mundtørhedsfølelsen kan være meget plagsom for disse patientgrupper og kan skyldes mange faktorer, eksempelvis dehydrering, stort medicinindtag af præparater med udtalte antikolinerge virkninger (opioider, kortikosteroider, antiemetika eller antidepressiva), og hvor det ikke er muligt at substituere eller seponere præparaterne. Da disse patientgrupper ofte kan have svært ved at give udtryk for, om de lider af generende mundtørhed, skal der vises særlig opmærksomhed omkring plejetiltag, der kan lindre tørhedsfølelsen og forebygge eventuelle følgevirkninger af nedsat spytsekretion, såsom oral candidose.

Diagnostik

Xerostomi er ofte ledsaget af en markant reduktion af den ustimulerede helspytsekretionshastighed, men kan forekomme uden at der objektivt kan påvises nedsat spytsekretion. Xerostomi synes således at være tæt relateret til spyttets sammensætning, især dets indhold af glykoproteiner (muciner), idet glykoproteinerne smørende effekt på mundslimhinden mindsker fornemmelsen af tørhed. Det er vist, at den ustimulerede helspytsekretionshastighed skal reduceres med over 50 % af den normale spytsekretionshastighed, før man oplever symptomer på mundtør-

hed. Udredning for nedsat spytksekretion bør derfor altid, ud over en grundig anamnese samt klinisk undersøgelse, indbefatte måling af spytksekretionshastigheden (sialometri) (2).

Anamnese

Udredning af patienter med mundtørhed indledes med en grundig anamnese vedrørende aktuelle symptomer (mundtørhed, smagsforstyrrelser, smerter i mundslimhinden mv.) med hensyn til intensitet, karakter, lokalisation, debut og forløb. Det kan være hensigtsmæssigt at anvende en række validerede og standardiserede spørgsmål vedrørende mundtørheden (10, Tabel 3) og en visuel analog skala til måling af patientens grad af mundtørhed. Der indhentes oplysninger om patientens aktuelle og tidligere helbredstilstand og medicinforbrug, herunder cancerbehandling.

Tabel 3. Spørgsmål til identifikation af patienter med nedsat spytksekretion (10).

Føles din mund tør om natten, eller når du vågner?
Føles din mund tør på andre tider af døgnet?
Har du et glas vand stående ved din seng?
Er det nødvendigt, at du drikker vand i forbindelse med indtagelse af tørre fødeemner?
Føles din mund tør, når du indtager et måltid mad?
Har du problemer med at synke maden?
Tygger du tyggegummi dagligt for at mindske mundtørheden?
Spiser du bolsjer, lakrids- og/eller mintpastiller dagligt for at lindre på mundtørheden?
Føles spytmængden i munden for lille, for stor, eller har du ikke bemærket nogen ændring?

Klinisk undersøgelse

Den rutinemæssige kliniske vurdering af spytkirtelfunktionen bør omfatte inspektion og palpation af de store spytkirtler og deres udførselsgang til mundhulen, vurdering af den tilstedeværende spytmængde i mundhulen, inspektion af mundslimhinden med henblik på hydreringstilstand samt form- og farveforan-

dringer. Derefter registreres lokalisation og omfang af aktive carieslæsioner samt omfanget af eventuel gingivitis. Tabel 4 viser symptomer og objektive tegn på nedsat spytsekretion.

Tabel 4. Symptomer og objektive tegn på langvarig nedsat spytsekretion (1).

Tørhed af læber, mund og svælg
Øget brug af bolsjer, pastiller og tyggegummi
Ømhed, svien og brænden i mundslimhinden
Problemer med at spise krydrede og syrlige fødeemner
Ændret/forringet smagsperception
Problemer ved tygning, synkning og tale
Sejgt og skummende spyt
Halsbrand
Halitose
Hyppig forekomst af sår i mundvige og i mundhulen
Vanskeligheder med at fastholde proteser
Øget cariesaktivitet med carieslæsioner lokaliseret cervikalt og incisalt
Papilatrosi og erytem på tungeryggen, evt. fissurering af tungeryggen
Mundslimhinden fremtræder atrofisk
Øget forekomst af oral candidose
Ømhed og eventuel hævelse af de store spytkirtler
Ændrede spisevaner, som kan kompromittere patientens ernæringstilstand

Endvidere kan patienten have tørhedssymptomer samt svien og brænden fra andre organer såsom øjne, næse, hud, vagina, mave-tarm-kanalen (bl.a. forstoppelse og reflux) og luftvejene (tør hoste).

Sialometri

Den mest anvendte metode til måling af spytsekretionen er den såkaldte "afløbsmetode", der udmærker sig ved at have høj reproducérbarhed og være enkel at udføre (2). I øvrigt indgår denne metode i det diagnostiske kriteriesæt for Sjögrens syndrom

(Tabel 2). Ved spytopsamlingen skal patienten sidde med hovedet foroverbøjet, holde øjnene åbne samt lave så få bevægelser som muligt, herunder synkebevægelser, og lade spyttet løbe ned i et forvejet plastbæger (Fig. 1). Patienten må ikke ryge, drikke, spise eller have børstet tænder to timer før måling af spytksekretionen. Måling af den ustimulerede spytksekretion foregår sædvanligvis over 15 min. (10 min. er dog også acceptabelt ved screening), og den stimulerede spytksekretion måles over 5 min. Som mastikatorisk stimulus kan anvendes paraffin (uden smag) eller sukkerfrit tyggegummi med en vis hårdhed.

Hos raske, umedicinerede personer er den gennemsnitlige ustimulerede (hvilesekretion) sekretionshastighed for helspyt 0,3 ml/min. og for den tyggestimulerede helspytksekretionshastighed 1,5 ml/min. Der er tale om abnorm lav spytksekretion, dvs. hyposalivation, når den ustimulerede spytksekretionshastighed er $\leq 0,1$ ml/min. og den tygge-stimulerede helspytksekretionshastighed er $\leq 0,7$ ml/min. Ved nedsat spytksekretion vil elimineringen af fødeemner og syre tage længere tid, hvilket kan resultere i, at miljøet i mundhulen, herunder i den dentale plak, bliver mere surt, og dermed øges risikoen for udvikling af henholdsvis tanderosion og caries. Det er vist, at den orale clearance reduceres betydeligt, når den ustimulerede spytksekretionshastighed er mindre end 0,2 ml/min. (2).

Selektiv måling af spytksekretionen fra gl. parotidea og gl. submandibularis/sublingualis giver værdifulde oplysninger om de enkelte spytkirtlers funktion og de enkelte sekreterers sammensætning (sialokemi), men er teknisk mere krævende end måling af helspytksekretionshastigheden, og anvendes derfor primært i forskningsmæssigt øjemed.



Figur 1. Sialometri udført ved hjælp af "afløbsmetoden". A. Afvejning af opsamlingsbæger før måling. B. Opsamling 15 min. for måling af den ustimulerede og 5 min. for den tygge-stimulerede spytsekretionshastighed. C. Afvejning af opsamlingsbæger efter spytopsamling og beregning af sekretionshastigheden.

Udredning for almen sygdom

Såfremt de anamnesticke oplysninger og måling af spytsekretionen peger i retning af dysfunktion af spytkirtlerne, skal der foretages yderligere undersøgelser. Lægemedelinduceret spytkirtelhypofunktion vil sædvanligvis medføre betydelig reduktion af den ustimulerede spytsekretion, mens den tyggestimulerede er normal. Ved systemisk sygdom med affektion af selve spytkirtelparenkymet vil begge helspytsekretionshastigheder som regel være reducerede. De videre undersøgelser kan foregå i hospitalsregi eller hos tandlæge med specialviden inden for området og kan foruden at indbefatte sialometri af helspyt, parotisspyt eller spyt fra gll. submandibularis/sublingualis tillige omfatte scinti-

grafi af de store spytkirtler, som er baseret på optagelse af og senere udskillelse af $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (technetiumpertechnetat), som transporteres over plasmamembranen som Cl^- . Spytkirtelscintigrafien udføres på nuklearmedicinske hospitalsafdelinger. Endelig kan der udføres sialografi af de store spytkirtler med retrograd infusion af kontraststof, som især er velegnet til vurdering af udførselsgangsystemet og ultrascanning, som kan være påkrævet til evaluering af inflammation, cyster og evt. spytsten. Endvidere bør der foretages histologisk undersøgelse af læbespytkirtelvæv ved mistanke om Sjögrens syndrom, og patienten skal henvises til oftalmolog med henblik på udredning for keratoconjunctivitis sicca samt til reumatolog til almen medicinsk vurdering og serologisk udredning for bl.a. serumautoantistoffer (Tabel 2).

Terapeutiske aspekter

Det er væsentligt at få klarlagt årsagen til patientens xerostomi og evt. hyposalivation for efterfølgende at kunne iværksætte adækvat behandling. Patienten informeres om sammenhængen mellem nedsat spytsekretion og risikoen for udvikling af sygdomme i mundhulen. Såfremt det drejer sig om lægemiddelinduceret xerostomi og nedsat spytsekretion, bør skift til et alternativt lægemiddel med færre bivirkninger på spytsekretion, men med samme kliniske effekt forsøges. Ændring af dosis af det aktuelle lægemiddel kan undertiden være tilstrækkeligt til at mindske bivirkningseffekten. Tidspunktet for indtagelse af lægemidlet kan tillige forsøges ændret, idet der tages hensyn til det tidspunkt, hvor mundtørheden er mest udtalt, som fx om natten. Det skal i denne forbindelse fremhæves, at enhver ændring af medicineringen altid skal ske i samråd med patientens læge. Såfremt substitution af lægemiddel eller ændring i dosis ikke er mulig, bør følgerne af den nedsatte spytsekretion forsøges mindsket, og mundtørhedsgenerne forsøges lindret.

På grund af den øgede risiko for udvikling af caries ved hyposalivation bør indtagelse af sukkerholdige fødeemner og læskekaffe begrænses. Patienten tilrådes hyppig indtagelse af vand (gerne vand på sprayflaske) for at holde mundslimhinden befugtet og for at lette tale, tygning og synkning. Det er ofte nødvendigt at følge et individuelt mundhygiejneprogram med regelmæssig kontrol hos tandlægen mindst hver tredje måned. Fluorbehandling (i form af mundskyl, gel til skinn, tyggegummi, tandpasta eller lak) kan være nødvendig i perioder.

Hvis patienten har resterende funktionelt spytkirtelvæv, skal lokal stimulation af spytsekretionsrefleksen forsøges, idet patienter med naturlige tænder anbefales at tygge sukkerfrit tyggegummi (evt. med fluorid) og at bruge sukkerfri pastiller, mens personer med helproteser anbefales syrlige bolsjer. En anden mulighed er stimulation af spytsekretionen ad farmakologisk vej i form af systemisk behandling med pilokarpin (muskarineragonist). Præparatet, der i Danmark kun kan ordineres af tandlæger/læger med licens, kan dog medføre bivirkninger i form af hovedpine, øget svedtendens, hyppig vandladning, øget mavesyreproduktion samt diaré. Hvis mastikatorisk og gustatorisk stimulation ikke bidrager til øget spytsekretion, kan mundtørhedsgenerne forsøges lindret med kommercielt tilgængelige spyterstatningsmidler, som har fugtbevarende egenskaber (spray, gel, mundskyllevæske). Endelig har behandling med akupunktur samt elektrostimulation af spytkirtlerne vist sig at kunne øge spytproduktionen og mindske fornemmelsen af mundtørhed.

Patienter med nedsat spytsekretion har øget risiko for udvikling af oral candidose. Denne disposition forstærkes yderligere, hvis patienten har aftagelige proteser. I tilfælde af symptomgivende svampeinfektion gives lokal antimykotisk behandling. Hvis patienten er protesebærer, er hyppig kontrol og instruktion i omhyggelig daglig protesehygiejne af stor betydning.

LITTERATUR

1. Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis* 2002;8:117-29.
2. Bardow A, Pedersen AML, Nauntofte B. Saliva. In: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P (eds.). *Clinical oral physiology*. Copenhagen: Quintessence;2004:17-51.
3. In: Sreebny LM, Vissink A (eds.): *Dry mouth. The malevolent symptom: A clinical guide*. London: Wiley-Blackwell Publishing; 2010: 3-10, 103-22, 176-7.
4. Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AML. Associations between labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medication in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010 oct; 38(5):422-35.
5. Pedersen AML, Nauntofte B. The salivary component of primary Sjögren's syndrome: diagnosis, clinical features and management. In: Columbus F (ed.): *Arthritis research 2005*. New York: Nova Science Publishers, 2005: Chapter V, 105-46.
6. Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axell T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:415-22.
7. Dynesen AW, Bardow A, Pedersen AML, Nauntofte B. Oral findings in anorexia nervosa and bulimia nervosa with special reference to salivary changes. *Oral Biosci Med* 2004;1:151-69.
8. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;11:207-25.
9. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN 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(8)1039-60.
10. Fox PC, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *J Am Dent Assoc* 1987 Oct; 115:581-4.