

ABSTRACT

Lægemidler, der påvirker spytksekretionen

Baggrund – Medicininduceret spytkirteldysfunktion (MISGD), xerostomi (fornemmelse af mundtørhed) og subjektiv sialoré medfører betydelig morbiditet og nedsat livskvalitet. Imidlertid findes der ingen evidensbaseret liste over lægemidler, der kan forårsage disse tilstande.

Formål – At udarbejde en liste over lægemidler, der kan påvirke spytkirtelfunktionen og fremkalde xerostomi eller subjektiv sialoré.

Datasøgning – Elektroniske databaser blev gennemført for relevante artikler publiceret frem til juni 2013.

Datasyntese – I alt 269 artikler ud af 3.867 fundne var acceptable med hensyn til relevans, metodologisk kvalitet og evidensstyrke. Vi fandt 56 kemiske stoffer med høj grad af evidens og 50 med moderat grad af evidens for fremkaldelse af de nævnte tilstande. På første niveau i the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) var ni ud af 14 anatomiske grupper repræsenteret, fortrinsvis fordøjelsessystemet, det kardiovaskulære system, det urogenitale system, nervesystemet og respirationssystemet. Blandt strategierne til håndtering af bivirkningerne kan nævnes substitution eller seponering af lægemidlet, hvis dette er muligt, lokal eller systemisk behandling med spytstimulerende midler, anvendelse af spyterstatningsprodukter og brug af elektrostimulerende apparatur.

Begrænsninger – Xerostomi var et hyppigt angivet symptom, mens der sjældent blev rapporteret om objektivt målt spytkretionshastighed. Endvidere blev xerostomi for det meste betragtet som en bivirkning snarere end det primære resultat af medicineringen. Det er tænkeligt, at denne oversigtsartikel ikke har registreret enkelte lægemidler, som kan forårsage xerostomi, når de gives sammen med andre præparater, eller som ikke i litteraturen er angivet som årsager til xerostomi eller af andre grunde ikke er blevet opfanget under litteratursøgningen.

Konklusioner – Der er udarbejdet en omfattende liste over lægemidler, som har dokumenteret virkning på spytkirtlernes funktioner, eller som giver symptomer på medicin-induceret spytkirteldysfunktion. Listen kan være til nytte for klinikere under udredning af patienter, der klager over mundtørhed i forbindelse med medicinsk behandling, og kan endvidere være et hjælpemiddel til at forudse orale bivirkninger og dermed spore klinikere ind på alternativer til en påtænkt behandling.



Korresponderende femteforfatter:
Anne Marie Lyng Pedersen
E-mail adresse: amlp@sund.ku.dk

Medicin-induceret spytkirteldysfunktion og subjektiv sialoré: Et systematisk review sponsoreret af the World Workshop on Oral Medicine VI

Andy Wolff, DMD, Tel-Aviv Sourasky Medical Center and Saliwell Ltd., Israel

Revan Kumar Joshi, DDS, Teaching Faculty, Department of Oral Medicine & Radiology, DAPMRV Dental College, Bangalore, Indien

Jörgen Ekström, professor, ph.d., Department of Pharmacology, Institute of Neuroscience and Physiology, The Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Sverige

Doron Aframian, professor, The Hebrew University, Jerusalem, Israel

Anne Marie Lyng Pedersen, associate professor, ph.d., Department of Odontology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Danmark

Gordon Proctor, professor, ph.d., Mucosal & Salivary Biology Division, Dental Institute, King's College London, England

Nagamani Narayana, associate professor, Department of Oral Biology, UNMC College of Dentistry, USA

Alessandro Villa, associate surgeon, Division of Oral Medicine and Dentistry, Brigham and Women's Hospital, and Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine, USA

Ying Wai Sia, DDS, McGill University, Faculty of Dentistry, Canada

Ardita Aliko, DDS, ph.d., Faculty of Dental Medicine, University of Medicine, Tirana, Albanien Broegelmann Research Laboratory, Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norge

Richard McGowan, associate curator, MLS, New York University, USA

Ross Kerr, clinical associate professor, New York University, USA

Siri Beier Jensen, associate professor, ph.d., Department of Odontology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Danmark, and Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Danmark

Arjan Vissink, professor, ph.d., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Groningen and University Medical Center Groningen, Groningen, Holland

Colin Dawes, professor emeritus, MSci, Department of Oral Biology, University of Manitoba, Canada

Artiklen er oprindeligt publiceret i *Drugs in R&D* 2017;17:1-28.
Publiceret on-line November 16, 2016.

Højere levealder, voksende ældrebefolkning og deraf følgende behov for polyfarmaci er emner, der har været i fokus de seneste årtier. The World Health Statistics, der offentliggøres på WHO's hjemmeside, opgav i 2014 en forventet levetid i medlemslandene på 55-87 år, og levealderen er hastigt stigende også i de fattigste lande. Desværre følger der en mængde skavanker med den højere alder, hvilket igen medfører et øget forbrug af lægemidler.

Lægemidler til behandling af diverse sygdomme kan også forårsage bivirkninger, herunder symptomer fra mundhulen som følge af påvirkning af spytkirtlerne. Når vi ser bort fra lægemidler, som anvendes i behandling af spytkirtelsygdomme, kan lægemidler have følgende bivirkninger: spytkirteldysfunktion (SGD), enten hypofunktion (SGH) (objektivt påvist hyposalivation) eller objektivt påvist sialoré (hypersalivation), xerostomi (subjektiv fornemmelse af mundtørhed) eller subjektiv sialoré (fornemmelse af at have for meget spyt). Medicin-induceret SGH og objektiv sialoré samles under fællesbetegnelsen medicininduceret spytkirteldysfunktion (MISGD). Blandt de bivirkninger, der kan relateres til disse tilstande, især SGH, er caries, dysgeusi, slimhindeømhed og oral candidiasis.

EMNEORD

Medication; salivary gland, dysfunction; xerostomia; sialorrhoea

Der er meget få kliniske retningslinjer for ordination af lægemidler, som også redegør for bivirkninger på spytkirtlerne. De fleste

publikationer, der forsøger at opregne de relevante præparater, er enten producentkompendier, narrative oversigter eller kasuistikker (1-10). Der har hidtil manglet en systematisk evidensbaseret liste, som opregner de lægemidler, der objektivt kan associeres til medicininduceret spytkirteldysfunktion (MISGD), xerostomi eller subjektiv sialoré. MISGD-gruppen under World Workshop on Oral Medicine VI (WWOM VI) har derfor haft til formål at gennemgå den relevante litteratur om emnet og på et grundlag af høj evidens udarbejde en liste over lægemidler og deres objektive effekter på spytkirtelfunktioner.

Faktaboks

Forkortelser

ATC-systemet – Anatomical Chemical Classification System
 DDD – Defineret Daglig Dosis
 SGD – Spytkirteldysfunktion
 SGH – Spytkirtelhypofunktion
 MISGD – Medicininduceret spytkirteldysfunktion

Materialer og metoder (Se Appendix til sidst i artiklen).

Resultater

Et flowdiagram, der viser udvælgelsen af artikler, ses i Fig. 1.

Artikelselektionsproces

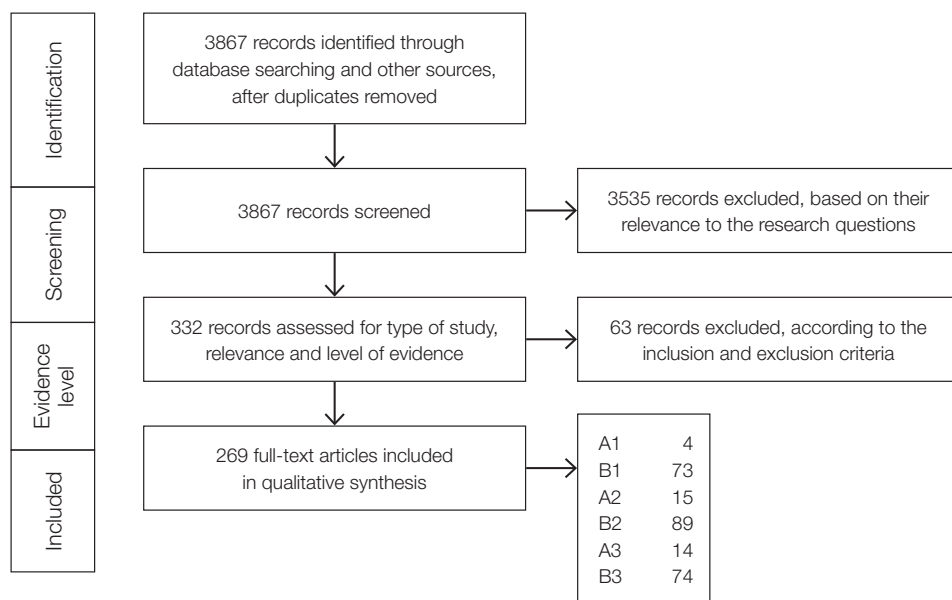


Fig. 1. Adapteret PRISMA flowdiagram over procedure for udvælgelse af artikler.

Fig. 1. Adapted PRISMA flow chart of the paper selection process.

ATC's klassifikation af lægemidler (Tabel 1)

WHO's Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology har udviklet The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD) som et system til klassifikation af lægemidler, der inddeles i forskellige grupper efter det organ eller organsystem, de virker på, samt efter deres kemiske, farmakologiske og terapeutiske egenskaber. Vi har anvendt dette system, der klassificerer lægemidler på fem forskellige niveauer. Første niveau indeholder 14 hovedgrupper efter anatomiske virkningsområde, andet niveau angiver terapeutiske undergrupper, tredje og fjerde niveau er henholdsvis farmakologiske og kemiske undergrupper, og femte niveau er selve det kemiske stof.

I undersøgelsen fandt vi blandt de 14 grupper på første niveau ni grupper, der med stærk eller moderat evidensstyrke var associeret til spytkirteldysfunktion (SGD), xerostomi eller subjektiv sialoré, nemlig fordøjelse og stofskifte, kardiovaskulære system, urogenitale system og kønshormoner, systemiske antiinfektive midler, antineoplastiske og immunmodulerende midler, muskulo-skeletale system, nervesystemet, respirations-systemet samt sanseorganerne. Blandt de 94 undergrupper på andet niveau var der 26, som rummede præparater, der var associeret til SGD, heraf 22 med høj evidensstyrke; det drejede sig om lægemidler mod funktionelle gastrointestinale forstyrrelser, antiemetika og midler mod kvalme, midler mod fedme, antihypertensiva, diuretika, beta-blokkere, calciumkanalblokkere, urologika, antineoplastiske midler, muskelrelaksantia, midler til behandling af knoglesygdomme, analgetika, anti-epileptika, anti-Parkinsonmidler, psykoletika, psykoanaleptika, andre neurofarmaka, antimuskariner midler mod obstruktive luftvejslidelser, systemiske antihistaminer samt oftalmologiske præparater. Tredje niveau er ikke repræsenteret i Tabel 1, da det kun ville tilføje begrænset ekstrainformation. Af de 882 undergrupper på fjerde niveau i ATC/DDD-systemet var der 64 lægemiddelgrupper, som var associeret til SGD, heraf 37 med høj evidensstyrke. På femte niveau var der 106 ud af de 4.679 nævnte stoffer, der var associeret til SGD med høj eller moderat evidensstyrke, heraf 56 med høj evidensstyrke (se Tabel 2).

Lægemidler med høj evidensstyrke (Tabel 2)

56 lægemidler havde høj evidensstyrke for påvirkning af spytkirtelfunktion. Disse lægemidler kunne kategoriseres til følgende otte ud af 10 anatomiske hovedgrupper (første niveau i ATC-systemet): fordøjelse og stofskifte (A), kardiovaskulære system (C), urogenitale system og kønshormoner (G), antineoplastiske og immunmodulerende stoffer (L), muskulo-skeletale system (M), nervesystemet (N), respirations-systemet (R) og sanseorganer (S). Mere end halvdelen hører i ATC-systemet til hovedgruppen nervesystemet, og de i litteraturen hyppigst citerede er oxybutynin (21 artikler), tolterodin (19 artikler), duloxetin (19 artikler), quetiapin (14 artikler), bupropion (12 artikler), olanzapin (11 artikler), solifenacin (11 artikler), clozapin (9 artikler), fluoxetin (9 artikler) og venlafaxin (8 artikler). Oxy-

butynin, tolterodin og solifenacin er urologika, mens de øvrige virker på nervesystemet. Alle præparater på denne liste bortset fra alendronat, bendroflumethiazin og clonidin angives at forårsage xerostomi, mens spytkirtelhypofunktion (SGH) er dokumenteret (ved sialometri) for alendronat, amitriptylin, atropin, bendroflumethiazid, clonidin, fluoxetin, furosemid, oxybutynin, paroxetin, propiverin, skopolamin, sertralin, solifenacin og tolterodin. Sialoré blev registreret som objektivt konstateret bivirkning (hypersalivation) ved clozapin, olanzapin og venlafaxin og som et symptom ved quetiapin og risperidon. Den tveæggede virkning (mundtørhed og sialoré) af clozapin er nærmere belyst i dyreeksperimentelle undersøgelser (63,120). Dysgeusi blev rapporteret efter indtagelse af amitriptylin, bevacizumab, buprenorphin, fluoxetin, loxapin, quetiapin og sertralin. Caries var associeret til klorpromazin og litium, oral candidiasis til olanzapin og brændende fornemmelse i munden til amitriptylin (ikke omtalt i Tabel 2). De egenskaber ved de forskellige lægemidler, der opregnes i søjle 3 i Tabel 2 og Tabel 3 er hovedsagelig hentet i lærebogen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12 ed. (202).

Lægemidler med moderat evidensstyrke (Tabel 3)

50 lægemidler havde moderat evidensstyrke for påvirkning af spytkirtlerne. Disse lægemidler tilhørte følgende syv ud af 10 anatomiske hovedgrupper (første niveau i ATC-systemet): fordøjelse og stofskifte, kardiovaskulære system, urogenitale system og kønshormoner, systemiske antiinfektive midler, nervesystemet og respirations-systemet. Lægemidler under ATC-kategorien "nervesystemet" var også de hyppigst citerede i Tabel 3. Xerostomi er en bivirkning ved alle præparater i Tabel 3 undtagen clobazam, mens spytkirtelhypofunktion blev rapporteret ved darifenacin og metoprolol. Enalapril, haloperidol og methyl-dopa blev associeret til subjektiv fornemmelse af sialoré. Objektivt konstateret sialoré blev kun fundet ved clobazam. Tre lægemidler (azelastin, enalapril og fluvoxamin) fandtes associeret med dysgeusi og ét præparat (haloperidol) med caries (ikke nævnt i Tabel 3).

Lægemidler med svag evidensstyrke (Tabel 4)

I alt var der 48 lægemidler, der blev forbundet med en række orale bivirkninger såsom xerostomi, spytkirtelhypofunktion, sialoré, brændende fornemmelse, dysgeusi og caries.

Diskussion

Spyttet spiller en nøglerolle i vedligeholdelse af mundhulens funktion og sundhedstilstand. Spyttets funktioner omfatter bl.a.: (1) opretholdelse af en fugtig mundslimhinde, (2) mørende effekt af spyttets muciner på mund og svælg, (3) bidrag til smagsoplevelsen ved at virke som opløsningsmiddel for smagsstoffer, (4) nedbrydning af stivelse ved hjælp af amylase, (5) syrebuffering i mund og spiserør ved hjælp af bikarbonat, (6) beskyttelse af tænderne mod syrer gennem overmætning med tandmineral og gennem pelliceldannelse, (7) ændringer i



det orale mikrobiom ved hjælp af antimikrobielle komponenter, som rammer både bakterier, virus og svampe samt (8) fremme af sårheling i mundhulen (272). Lægemedler kan påvirke centralnervesystemet (CNS) og/eller den neuroglandulære forbindelse i spytkirtlerne, hvilket kan forklare patogenesen til MISGD. De secernerende celler er forsynet med muscarine M1- og M3-receptorer, α 1- og β 1-adrenerge receptorer samt peptiderge receptorer, som er involverede i spyttsekretionen (273). Det er derfor forståeligt, at lægemedler, der har antagonistisk virkning på autonome receptorer, men anvendes til behandling af dysfunktioner forskellige steder i det autonome nervesystem, også kan påvirke spytkirtlernes funktion og dermed forårsage mundtørhed. I nogle tilfælde er årsagen til mundtørheden dog mindre åbenlys som fx ved bisfosfonatpræparatet alendronat, der synes at reducere den ustimulerede spyttsekretion (13).

Det er velkendt, at antimuskarine lægemedler fremkalder mundtørhed ved at forhindre den parasympatiske (kolinerge) innervation i at aktivere de secernerende celler; men overraskende nok er der kun få undersøgelser, der direkte fokuserer på spyttsekretion i forbindelse med det klassiske antimuskarine stof, atropin. Til gengæld er der talrige dyreeksperimentelle studier fra spytkirtelfysiologiens barndom i 1870'erne og frem til nutiden.

Såvel antallet af patienter, der oplever bivirkninger med et givet lægemiddel, som alvorligheden af bivirkningerne er dosisafhængige; men disse forhold har vi valgt ikke at gå nærmere ind på i denne undersøgelse. Mangel på spyt vil ofte medføre fornemmelse af mundtørhed (xerostomi). En undersøgelse har peget på en sammenhæng mellem incidensen af xerostomi og antallet af lægemedler, der ordineres, samt dosis af lægemedlerne (274). Samme undersøgelse har også diskuteret sekundære effekter af MISGD i relation til fremkaldelse af caries og slimhindeforandringer.

Behandlingen af MISGD har været præget af tilfældig prøven sig frem. Der har været anvendt intraoral lokalbehandling med fx malinsyrespray (æblesyre), sukkerfrit tyggegummi eller slik, spyterstatningsmidler og alkoholfrie mundskyllevæsker med henblik på at smøre eller fugte mundslimhinden.

Parasympathomimetika med kraftige muscarinerge egenskaber, fx pilokarpin og cevimeline, og antikolinesteraser, som reducerer hastigheden på metabolismen af acetylkolin, har været anvendt som systemiske spytstimulerende midler. Disse lægemedler øger spyttsekretionen signifikant; men deres øvrige bivirkninger er så omfattende, at de kun sjældent anvendes i behandling af patienter med MISGD. Lokal applikation af disse midler på det orale epitel med henblik på aktivering af de underliggende små spytkirtler kunne imidlertid være en mulighed. Det er også vigtigt at sikre kirtlens funktionsdygtighed før administrering af lægemedlerne. Nyere behandlingsmetoder inddrager brug af elektrostimulation. Blandt andre strategier for håndtering af MISGD kan nævnes mulig reduktion i antal eller dosis af de lægemedler, patienterne tager, eller skift til andre præparater med mindre udtalte bivirkninger. Der er dog begrænset viden om dette vigtige emne; men når der opstår behov

KLINISK RELEVANS

Forfatterne har udarbejdet en omfattende liste over lægemedler, der har dokumenteret effekt på spytkirtlernes funktion eller på symptomer, der kan relateres til ændret spytkirtelfunktion. Listen kan være til nytte for klinikere under ud-

redning af patienter, der klager over mundtørhed i forbindelse med medicinsk behandling, og kan endvidere være et hjælpemiddel til at forudsæ orale bivirkninger og dermed spore klinikerne ind på alternativer til en påtænkt behandling.

for tandbehandling, tjener det patienten bedst, hvis der er god kommunikation mellem tandlægen (som skal håndtere bivirkningerne) og den ordinerende læge (275).

Formålet med denne artikel var at udarbejde en evidensbaseret fortegnelse over lægemedlers virkninger på spytkirtelfunktioner ud fra den aktuelle videnskabelige litteratur. Der blev foretaget en omfattende søgning efter litteratur med relation til MISGD, efterfulgt af en temmelig tidskrævende omhyggelig nærlæsning og analyse af artiklerne. Alligevel kan det tænkes, at enkelte lægemedler er overset i processen, så listerne i Tabel 2 og Tabel 3 er muligvis ikke helt udtømmende. Der blev lagt stor vægt på vurdering af hver enkelt artikels evidensstyrke og relevans, og derfor er antallet af lægemedler med høj eller moderat evidensstyrke for relation til SGD og xerostomi mindre end i tidligere publicerede lister (1-6,9). Det er endvidere muligt, at nogle artikler er blevet overset, fordi forfatterne kun har anført bivirkninger fra spytkirtlerne i en bivirkningstabel, og disse oplysninger ville ikke blive opfanget i vores søgeprocedure. Man bør også bemærke, at vores undersøgelse ikke inkluderer lægemedler, der indeholder mere end ét aktivt stof; men ethvert stof i listerne kan forårsage bivirkninger fra spytkirtlerne, hvis det indgår i et kombinationspræparat. Endvidere er det vigtigt at påpege, at visse stoffer, som ikke i sig selv har bivirkninger og derfor ikke figurerer på listerne, kan medføre bivirkninger ved interaktion med andre præparater, som de indgives sammen med i polyfarmaci. Endelig kan det forekomme, at spytkirtelbivirkninger for visse lægemedlers vedkommende ikke er publiceret i tidsskrifter med peer-review, men kun i fabrikantens produktinformation.

Nærværende oversigtsartikel tyder på, at lægemedler, der ordineres mod tilstande overalt i kroppen, kan have bivirkninger i relation til spyttsekretionen. På de højere niveauer i klassifikationssystemet synes analysen at give mere specifikke detaljer om lægemedlerne og deres virkemåde, som fører til SGD og xerostomi. Det er således muligt ud fra listen at finde et alternativt lægemiddel med lignende effekt på det ønskede system, men med færre spytkirtelbivirkninger. Det er dog muligt, at andre stoffer på samme niveau, især på fjerde niveau i ATC/DDD klassifikationen, kan have lignende virkning på spytkirtlerne som det stof, man ønsker erstattet.



Der er kun få undersøgelser, der har anvendt objektive målinger af spytkretionshastigheden i angivelser af bivirkninger ved lægemidler (13,48), og endnu færre synes at have korreleret resultaterne af sådanne objektive målinger med patienternes subjektive oplevelser. Der har været udført flere dyreeksperimentelle studier, som har kunnet påvise nedsat spytkretionshastighed som følge af behandling med lægemidler; men den subjektive følelse af mundtørhed (xerostomi) kan selvsagt ikke registreres på dyr, og der har derfor hersket nogen tvivl om sammenhængen mellem ændringer i spytkretion og den subjektive fornemmelse af tørhed eller excessivt spytflåd (104,120,138-140,148).

Det har været rapporteret, at sunde individer ikke oplever xerostomi, før den ustimerede sekretionshastighed er faldet til 40-50 % af det normale (27). Det er endvidere ikke afklaret, om spyttets sammensætning også påvirker patienternes subjektive oplevelse af spyt mængden. Det største problem er imidlertid, at der mangler undersøgelser, hvor spyttets sekretionshastighed og sammensætning rent faktisk blev målt før og efter påbegyndelsen af den ordinerede behandling. Endvidere er der praktisk taget ingen tilgængelige data for ustimerede spytkretionshastigheder hos patienter, inden de får behov for medicin. Tilsyneladende er det kun i Sverige, at tandlægestuderende bliver undervist i rutinemæssige målinger af spytkretion hos deres patienter. Dette er et værdifuldt tiltag, og vi anbefaler kraftigt, at det også indføres i andre lande.

Lægemidler kan også forårsage andre orale bivirkninger. Aliko et al. (274) påpeger, at selv om der er rapporter, der kæder brændende fornemmelse i mundslimhinden og/eller dysgeusi sammen med MISGD, er sammenhængen ikke understøttet af objektive iagttagelser. Enkelte artikler (omend med moderat eller svag evidensstyrke) nævner, at candidiasis og caries kan være associeret med brug af visse lægemidler. Ingen af disse undersøgelser har dog forsøgt at relatere fundene til stoffets farmakodynamik, dets effekt på spytkirtlerne eller forekomsten af andre orale bivirkninger (274). Dawes et al. (272) rapporterede, at komponenter i spyt har hæmmende egenskaber over for bakterier, virus og svampe, hvilket indikerer, at spyt bidrager til at kontrollere den orale mikrobiota, og korrelerer spytkirtelhypofunktion (SGH) med forekomsten af oral candidiasis. Sammenhængen mellem SGH, caries og candidiasis er velkendt og vel-dokumenteret, men er ikke undersøgt i forbindelse med MISGD.

Denne artikel kan hjælpe klinikere og forskere i deres overvejelser om, hvorvidt et lægemiddel, de ordinerer eller undersøger, vil føre til SGD eller xerostomi. Forskellige scenarier tegner sig:

- a. En kliniker har brug for at vurdere, hvilke præparater på patientens medicinliste der kan give anledning til spytkirtelbivirkninger. Klinikeren kan foretage følgende handlinger:
 - i. Søg i Tabel 2 og Tabel 3, hvor lægemidlerne er opstillet i alfabetisk orden.

- ii. Hvis lægemidlet ikke står der, er der sandsynligvis ikke publiceret evidens for, at det har spytkirtelbivirkninger.
- iii. Hvis lægemidlet står der, og man ønsker at vide mere om medicineringstypen: Søg i Tabel 1 ved hjælp af ATC-koderne, som står i søjle 2 i Tabel 2 og Tabel 3. Disse koder er opstillet i den sidste søjle i Tabel 1 i alfabetisk og numerisk orden.
- b. Før klinikerens ordinerer et lægemiddel, ønsker han/hun at bedømme præparatets mulige spytkirtelbivirkninger. Ovenstående beslutningstræ anbefales.
- c. Klinikeren konsulteres af en medicineret patient, som klager over fx mundtørhed, men kan ikke finde nogen af patientens præparater i Tabel 2 eller Tabel 3. Det er imidlertid sandsynligt, at andre lægemidler, der ikke står på listen, også har effekt på spytkirtlerne, hvis de tilhører samme ATC-kategori på et eller andet niveau. En patient kan fx være i behandling med et antifedmemiddel som fenfluramin, amfepramon, mandola, etilamfetamin, cathin, clobenzorex, mefenorex eller lorcaserin. Alle disse præparater er "centralt virkende antifedmemidler", ATC A08AA (276) og har tilsvarende virkning som dexfenfluramin, som patienten ikke tager, men som hører til samme kategori og står i Tabel 3. En sådan association kan give en forklaring på patientens symptomer.
- d. Klinikeren har brug for at ordinere et lægemiddel til en patient, der lider af Sjögrens syndrom eller har fået stråleterapi på hoved-hals-regionen, og ønsker at undgå en forværring af patientens xerostomi. Hvis der fx er indikation for et muskelrelaxerende middel, kan klinikeren søge på ATC's website (277) under "muscle relaxants" og derefter krydstjekke undergrupperne og Tabel 1. Man vil således finde ud af, at "other centrally acting agents" kan have spytkirtelbivirkninger, og kan derefter vælge et præparat fra en af de andre undergrupper.
- e. En forsker ønsker at vide, om et bestemt lægemiddel har spytkirtelbivirkninger, og hvor stærk evidensen herfor er.
 - i. Forskeren kan begynde med at søge efter lægemidlet i Tabel 1 under anatomisk virkningsorgan (første niveau), terapeutisk virkning (andet niveau), kemiske karakteristika (fjerde niveau) eller generisk navn (femte niveau);
 - ii. Hvis man ikke finder nogen relevant kategori, er der sandsynligvis ikke publiceret evidens for, at den pågældende type lægemiddel har spytkirtelbivirkninger.
 - iii. Hvis lægemiddeltypen står med fede typer på et af niveauerne, kan man søge i Tabel 2 efter et af præparaterne i denne kategori på femte niveau. I Tabel 2 er lægemidlerne listet i alfabetisk orden, og der er information om bl.a. antal og type af publikationer og referencer.
 - iv. Hvis lægemiddeltypen står der, men ikke med fede typer, kan forskeren søge som i pkt. iii, men i Tabel 3 i stedet for Tabel 2.

ATC-klassifikation af medicin

Første niveau, anatomisk hovedgruppe	Andet niveau, terapeutisk undergruppe	Fjerde niveau, kemisk undergruppe	Femte niveau, kemisk stof	ATC-kode
Fordøjelse og stofskifte	midler for funktionelle gastrointestinale lidelser	syntetiske anti-kolinergika, kvartære ammoniumforbindelser	propranthalin	A03AB05
		belladonnaalkaloider, tertiære aminer	atropin	A03BA01
			hyoscyamin	A03BA03
	belladonnaalkaloider, semisyntetiske, kvartære ammoniumforbindelser	skopolamin/hyoscin	A03BB01	
	antiemetika og midler mod kvalme	andre antiemetika	skopolamin/hyoscin	A04AD01
	antifedme-præparater, eksklusive kostprodukter	centralt virkende antifedmepræparater	fentermin	A08AA01
			dexfenfluramin	A08AA04
			sibutramin	A08AA10
		perifert virkende antifedmepræparater	orlistat	A08AB01
	Serotonin-noradrenalin-dopamin reuptake inhibitorer	tesofensin	ND	
Kardiovaskulære system	hjertemidler	antiarytmika, klasse Ib	mexiletin	C01BB02
	antihypertensiva	methyl dopa	methyl dopa	C02AB01
		imidazolinreceptor agonister	clonidin	C02AC01
	diuretika	thiazider, simple	bendroflumethiazid	C03AA01
		sulfonamider, simple	furosemid	C03CA01
		vasopressin antagonist	tolvaptan	C03XA01
	beta-blokkere	beta-blokkere, non-selektive	timolol	C07AA06
		betablokkere, selektive	metoprolol	C07AB02
			atenolol	C07AB03
	calciumkanalblokkere	dihydropyridinderivater	isradipin	C08CA03
		fenylalkylamin derivater	verapamil	C08DA01
midler der virker på renin-angiotensin-systemet	ACE-hæmmere, simple	enalapril	C09AA02	
		lisinopril	C09AA03	
Urogenitalsystem og kønshormoner	urologika	lægemidler for hyppig vandladning og inkontinens	oxybutynin	G04BD04
			propiverin	G04BD06
			tolterodin	G04BD07
			solifenacin	G04BD08
			tropium	G04BD09
			darifenacin	G04BD10
			fesoterodin	G04BD11
			imidafenacin	ND
		alfa-adrenoreceptor antagonist	alfuzosin	G04CA01
			terazosin	G04CA03
Systemiske antiinfektøse midler	systemiske antivirale midler	proteaseinhibitorer	saquinavir	J05AE01
		nukleosid og nukleotid revers transcriptase-hæmmere	didanosin	J05AF02
			lamivudin	J05AF05



Første niveau, anatomisk hovedgruppe	Andet niveau, terapeutisk undergruppe	Fjerde niveau, kemisk undergruppe	Femte niveau, kemisk stof	ATC-kode
Systemiske antiinfektøse midler	systemiske antivirale midler	non-nukleosid revers transcriptase-hæmmere	nevirapin	J05AG01
			etravirin	J05AG04
		andre antivirale midler	raltegravir	J05AX08
			maraviroc	J05AX09
Antineoplastiske og immunmodulerendemedler	antineoplastiske midler	monoklonale antistoffer	bevacizumab	L01XC07
Muskulo-skeletale system	muskelrelaksantia	andre centralt virkende stoffer	baclofen	M03BX01
			tizanidin	M03BX02
			cyclobenzaprin	M03BX08
	midler til behandling af knoglesygdomme	bisfosfonater	alendronat	M05BA04
Nervesystemet	anæstetika	opioider anæstetika	fentanyl	N01AH01
	antiepileptika	naturlige opiumalkaloider	morfin	N02AA01
			dihydrokodein	N02AA08
			fenylpiperidinderivater	fentanyl
		oripavinderivater	buprenorphin	N02AE01
		morfindervater	butorphanol	N02AF01
		andre opioider	tramadol	N02AX02
			tapentadol	N02AX06
	andre antimigrænemidler	clonidin	N02CX02	
	antiepileptika	fedtsyrederivater	natrium valproat/ valproinsyre	N03AG01
		andre antiepileptika	gabapentin	N03AX12
			pregabalin	N03AX16
	anti-Parkinson-midler	dopaminagonister	rotigotin	N04BC09
	psykoleptika	fenothiaziner med alifatiske sidekæder	klorpromazin	N05AA01
			perfenazin	N05AB03
		butyrofenonderivater	haloperidol	N05AD01
		indolderivater	sertindol	N05AE03
			ziprasidon	N05AE04
			lurasidon	N05AE05
		diazepiner, oxazepiner, thiazepiner og oxepiner	loxapin	N05AH01
			clozapin	N05AH02
			olanzapin	N05AH03
			quetiapin	N05AH04
			asenapin	N05AH05
		benzamider	amisulprid	N05AL05
		litium	litium	N05AN01
		andre antipsykotika	risperidon	N05AX08
			aripiprazol	N05AX12
			paliperidon	N05AX13
		benzodiazepinderivater (anxiolytika)	clobazam	N05BA09
		benzodiazepin-relaterede lægemidler	zolpidem	N05CF02
			eszopiclon	N05CF04
			zopiclon	N05CF01
andre hypnotika og sedativa	skopolamin/hyoscin	N05CM05		
	dexmedetomidin	N05CM18		

Første niveau, anatomisk hovedgruppe	Andet niveau, terapeutisk undergruppe	Fjerde niveau, kemisk undergruppe	Femte niveau, kemisk stof	ATC-kode
Nervesystemet	psykoanaleptika	non-selektive monoamin reuptake-hæmmere	desipramin	N06AA01
			imipramin	N06AA02
			amitriptylin	N06AA09
			nortriptylin	N06AA10
			doxepin	N06AA12
			dosulepin	N06AA16
		selektive serotonin reuptake-hæmmere	fluoxetin	N06AB03
			citalopram	N06AB04
			paroxetin	N06AB05
			sertralin	N06AB06
			escitalopram	N06AB10
		andre antidepressiva	bupropion	N06AX12
			venlafaxin	N06AX16
			reboxetin	N06AX18
			duloxetin	N06AX21
			desvenlafaxin	N06AX23
	vortioxetin		N06AX26	
	centralt virkende sympatomimetika	methylfenidat	N06BA04	
		dexmethylfenidat	N06BA11	
		lisdexamfetamin	N06BA12	
andre neurofarmaka	lægemidler anvendt ved nikotinafhængighed	nikotin	N07BA01	
	lægemidler anvendt ved alkoholaafhængighed	naltrexon	N07BB04	
	lægemidler anvendt ved opioidafhængighed	buprenorfin	N07BC01	
ND	ND	dimebon	ND	
		tesofensin	ND	
Respirations-systemet	næsepræparater	antiallergiske stoffer, eksklusive kortikosteroider	azelastin	R01AC03
	midler mod obstruktive luftvejslidelser	antikolinergika	tiotropium	R03BB04
	systemiske antihistaminer	aminoalkylætere	doxylamin	R06AA09
			piperazinderivater	cetirizin
		andre systemiske antihistaminer	levocetirizin	R06AE09
			ebastin	R06AX22
desloratadin	R06AX27			
Sanseorganer	oftalmologiske præparater	sympatomimetika i glaukombehandling	brimonidin	S01EA05
		antikolinergika	atropin	S01FA01
		andre antiallergika	azelastin	S01GX07

Note: Fede typer indikerer højere evidensstyrke; ND, ikke bestemt; ACE, angiotensin-konverterende enzym

Tabel 1. Lægemidler, der med høj eller moderat evidensstyrke rapporteres at forårsage xerostomi, spytkirtelhypofunktion eller sialoré, inddelt i niveauer efter ACT.

Table 1. Medications reported to induce xerostomia, salivary gland hypofunction or sialorrhea with higher and moderate level of evidence, grouped according to their belonging to 1st, 2nd, 4th and 5th ACT levels.



Medicinering med høj evidens

Lægemiddel	ATC-kode	Virkningssted og virkningsmekanisme	Antal citeringer vedrørende:				Antal kilder for hvert evidensniveau						Totalt antal publikationer	Reference-numre	
			Mundtørhed		Sialoré		A1	A2	B2	A3	B3				
			Xerostomi	SGH	Subjektiv	Objektiv									
Alendronat <i>Anti-knogleresorberende virkning</i>	M05BA04	bisfosonat – hæmmer osteoklastisk knoglesorption	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	13	
Amitriptylin <i>Antidepressivum</i>	N06AA09	non-selektiv 5-HT/NE reuptake-hæmmer, antimuskarin	5	1	0	0	0	1	0	3	1	1	6	14-19	
Aripiprazol <i>Atypisk antipsykotikum</i>	N05AX12	dopaminstabilisator; partiel dopamin (D2) & 5-HT1A agonist, 5-HT2A antagonist	5	0	0	0	0	1	0	4	0	0	5	20-24	
Atropin <i>Gastrointestinale lidelser/Mydriatikum</i>	A03BA01, S01FA01	antimuskarin	3	2	0	0	0	1	1	0	1	1	4	14, 25-27	
Baclofen <i>Muskelrelaksantikum (centralt virkende)</i>	M03BX01	GABA agonist – reducerer frigivelse af excitatorisk glutamat	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	28	
Bendroflumethiazid <i>Svagt diuretikum</i>	C03AA01	hæmmer reabsorption af NaCl i nefronets distale tubuli	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	29	
Bevacizumab <i>Antineoplastikum</i>	L01XC07	monoklonalt antistof – hæmmer vaskulær proliferation og tumorvækst	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	30	
Brimonidin <i>Antiglaukommiddel</i>	S01EA05	α_2 -adrenerg agonist	3	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3	26, 31, 32	
Buprenorphin <i>Opioidanalgetikum</i>	N02AE01, N07BC01	blandet receptorvirkning; κ -opioidantagonist og partiel μ -opioid agonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	33	
Bupropion <i>Antidepressivum</i>	N06AX12	NE/dopamin reuptake-hæmmer	12	0	0	0	0	5	0	3	0	4	12	34-45	
Butorphanol <i>Opioidanalgetikum</i>	N02AF01QR05A90	blandet receptorvirkning; κ -agonist and μ -antagonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	46	
Citalopram <i>Antidepressivum</i>	N06AB04	selektiv 5-HT reuptake-hæmmer	3	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3	34, 48, 49	
Clonidin <i>Antihypertensivum/Antimigræne</i>	C02AC01, N02CX02	α_2 -adrenerg agonist	0	1	0	0	0	1	0	0	1	4	6	14, 50-54	
Clozapin <i>Atypisk antipsykotikum</i>	N05AH02	dopamin antagonist, partiel 5-HT & partiel muscarin (M1) agonist, muscarin (M3) antagonist & α_1 -adrenerg antagonist	2	0	0	0	7	3	2	1	2	1	0	9	55-63 (57 og 62 er dyreforsøg)

Lægemiddel	ATC-kode	Virkningssted og virkningsmekanisme	Antal citeringer vedrørende:				Antal kilder for hvert evidensniveau						Totalt antal publikationer	Referencenumre	
			Mundtørhed	SGH	Sialoré	Subjektivt	Objektivt	A1	B1	A2	B2	A3			B3
Cyclobenzaprin <i>Muskelrelaxantikum (centralt virkende)</i>	M03BX08	histamin (H1) & muskarin antagonist	4	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	64-66
Dexmethylphenidat <i>Psykostimulerende (ADHD)</i>	N06BA11	Indirekte sympathomimetikum & NE/dopamin reuptake-hæmmer	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	67
Dimebon <i>Antidemens</i>	ND	Ukendt virkningsmekanisme – foreslået histamin (H1) & 5-HT antagonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	68
Doxylamin <i>Hypnotikum</i>	R06AA09	antihistamin; histamin (H1) & muskarin antagonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	69
Duloxetine <i>Antidepressivum</i>	N06AX21	5-HT/NE reuptake-hæmmer	19	0	0	0	0	0	1	0	10	0	8	19	34, 70-87
Escitalopram <i>Antidepressivum</i>	N06AB10	selektiv 5-HT reuptake-hæmmer	4	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	4	34, 84, 88, 89
Fentermin <i>Appetitthæmmer</i>	A08AA01	frigiver NE og i mindre grad dopamin & 5-HT	3	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	3	146-148
Fluoxetine <i>Antidepressivum</i>	N06AB03	selektiv 5-HT reuptake-hæmmer	9	1	0	0	0	0	2	1	3	0	3	9	17, 34, 48, 90-95
Furosemid <i>Stærkt diuretikum</i>	C03CA01	hæmmer NaCl reabsorption i Henles ascendende slyng	2	3	0	0	0	0	2	0	0	0	1	3	14, 29, 96
Gabapentin <i>Antikonvulsivum</i>	N03AX12	Foreslået virkningsmekanisme; stimulerer GABA syntese & GABA frigivelse	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	97
Imidafenacin <i>Urologikum – nedsætter blæreaktivitet</i>	ND	antimuskarin	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	98
Imipramin <i>Antidepressivum</i>	N06AA02	5-HT/NE-reuptake-hæmmer, antagonist til histamin (H1), 5-HT, muskarin and α_1 -adrenerge receptorer	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	99, 100
Klompromazin <i>Antipsykotikum</i>	N05AA01	antagonist til dopamin, 5-HT, histamin (H1), muskarin & $\alpha_{1,2}$ -adrenerge receptorer	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	47
Lisdexamfetamin <i>Psykostimulerende (ADHD)</i>	N06BA12	5-HT /NE reuptake-hæmmer	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	101, 102



Lægemiddel	ATC-kode	Virkningssted og virkningsmekanisme	Antal citeringer vedrørende:				Antal kilder for hvert evidensniveau						Totalt antal publikationer	Referencenumre
			Mundtørhed		Sialoré		A1	A2	A3	B3				
			Xerostomi	SGH	Subjektivt	Objektivt								
Litium Antipsykotikum	N05AN01	Stemmingsstabiliserende; hæmmer dopamin/NE frigivelse & intracellulær Ca ²⁺ -mobilisering	2	0	0	0	0	0	1	0	1	1	4	103-106 (104 er et dyreforsøg)
Loxapin Antipsykotikum	N05AH01	dopamin/5-HT antagonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	107
Methylphenidat Psykostimulerende (ADHD)	N06BA04	indirekte sympathomimetikum, frigivelse af dopamin, & NE/5-HT reuptake-hæmmer	5	0	0	0	0	0	2	0	0	1	5	37, 108-111
Nortriptylin Antidepressivum	N06AA10	NE reuptake-hæmmer, antagonist til histamin (H1), 5-HT, α_1 -adrenerg & muskarin	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	97, 112
Olanzapin Atypisk antipsykotikum	N05AH03	antagonist til dopamin, 5-HT, histamin, muskarin & α_1 -adrenerg	10	0	0	0	1	0	4	1	5	0	11	20, 56, 113-121 (120 er et dyreforsøg)
Oxybutynin Urologikum – nedsætter blæreaktivitet	G04BD04	antimuskarin	20	3	0	0	0	0	7	0	10	0	21	122-142 (138-140 er et dyreforsøg)
Paliperidon Atypisk antipsykotikum	N05AX13	antagonist til dopamin, 5-HT, α_1 , α_2 -adrenerg & histamin	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	143, 144
Paroxetin Antidepressivum	N06AB05	5-HT reuptake-hæmmer	3	1	0	0	0	0	1	0	1	0	3	34, 41, 145
Perphenazin Antipsykotikum	N05AB03	antagonist til 5-HT, dopamin, histamin (H1), muskarin and α_1 -adrenerge receptorer	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	113
Propranethin Antiperistaltikum/spasmolytikum	A03AB05	antimuskarin	2	1	0	0	0	0	2	0	0	0	3	14, 129, 133
Propiverin Urologikum – nedsætter blæreaktivitet	G04BD06	antimuskarin	5	1	0	0	0	0	1	0	2	1	6	98, 127, 129, 133, 134, 149 (149 er et dyreforsøg)

Lægemiddel	ATC-kode	Virkningssted og virkningsmekanisme	Antal citeringer vedrørende:				Antal kilder for hvert evidensniveau						Totalt antal publikationer	Referencenumre
			Mundtørhed		Sialoré		A1	A2	B2	A3	B3			
			Xerostomi	SGH	Subjektiv	Objektiv								
Quetiapin <i>Atypisk antipsykotikum</i>	N05AH04	dopamin, 5-HT, $\alpha_{1,2}$ -adrenerg & histamin (H1) antagonist	14	0	2	0	0	12	0	1	0	1	14	103, 113, 116, 144, 150-159
Reboxetin <i>Antidepressivum</i>	N06AX18	NE reuptake-hæmmer, antimuskarin	5	0	0	0	0	1	0	2	0	2	5	85, 160-163
Risperidon <i>Antipsykotikum</i>	N05AX08	antagonist til dopamin, serotonin, histamin (H1) & $\alpha_{1,2}$ adrenerge receptorer	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	2	113, 164
Rotigotin <i>Anti-Parkinson</i>	N04BC09	dopamin & 5-HT agonist, α_2 adrenerg antagonist	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	165, 166
Sertralin <i>Antidepressivum</i>	N06AB06	5-HT reuptake-hæmmer	4	1	0	0	0	2	1	0	0	1	4	34, 48, 93, 95
Sibutramin <i>Antidepressivum</i>	A08AA10	Reuptake-hæmmer af NE/5-HT/dopamin	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	169, 170
Skopolamin <i>Kvalmimiddel/Sedativum/Gastrointestinale lidelser</i>	A04AD01, N05CM05, A03BB01	muskarin antagonist	2	1	0	0	0	1	0	0	1	1	3	14, 167, 168
Solifenacin <i>Urologikum – nedsætter blæreaktivitet</i>	G04BD08	antimuskarin	9	2	0	0	0	2	0	5	4	0	11	133, 134, 137, 138, 139, 171-176
Tesofensin <i>Appetithæmmer</i>	ND	NE/5-HT/dopamin reuptake-hæmmer	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	177
Timolol <i>Antiglukokom</i>	C07AA06	non-selektiv β -adrenerg antagonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	32
Tiotropium <i>Antiastrmatikum</i>	R03BB04	forebygger bronkokonstriktion - antimuskarin	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	178, 179
Tolterodin <i>Urologikum – nedsætter blæreaktivitet</i>	G04BD07	antimuskarin	19	2	0	0	0	4	1	10	1	3	19	124, 128, 129, 133-135, 138, 142, 180-191 (190 er et dyreforsøg)
Venlafaxin <i>Antidepressivum</i>	N06AX16	NE/5-HT reuptake-hæmmer	8	0	0	1	0	1	0	7	0	0	8	17, 34, 52, 89, 192-195
Verapamil <i>Antihypertensivum/Antiangina</i>	C08DA01	calciumkanalblokker arteriel vasodilator	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	196



Lægemiddel	ATC-kode	Virkningssted og virkningsmekanisme	Antal citeringer vedrørende:				Totalt antal publikationer	Referencenumre
			Mundtørhed		Sialoré			
			Xerostomi	SGH	Subjektivt	Objektivt		
Vortioxetin <i>Antidepressivum</i>	N06AX26	5-HT reuptake-hæmmer	2	0	0	0	2	75, 197
Ziprasidon <i>Atypisk antipsykotikum</i>	N05AE04	5-HT, dopamin & α-adrenerg antagonist	3	0	0	0	3	113, 198, 199
Zolpidem <i>Hypnotikum/sedativum</i>	N05CF02	agonist på benzo-diazepine-delen af GABA A receptor; fremmer den hæmmende virkning af GABA	2	0	0	0	2	200, 201

Note: NE, noradrenalin; 5-HT, 5-hydroxytryptamin (serotonin); GABA, gamma-aminosmørsyre; ND, ikke bestemt

Table 2. Lægemidler, der med høj evidensstyrke rapporteres at forårsage xerostomi, spytkirtelhypofunktion (SGH) eller sialoré.

Table 2. Medications reported to induce xerostomia, salivary gland hypofunction (SGH) or sialorrhea with higher level of evidence.

Medicinering med moderat evidens

Lægemiddel	ATC-kode	Virkningssted og virkningsmekanisme	Antal citeringer vedrørende:				Antal kilder for hvert evidensniveau				Totalt antal publikationer	Referencenumre	
			Mundtørhed	Sialoré	Ob-jek-tivt	Sub-jek-tivt	Xero-stomi	SGH	A2	B2			A3
Amisulprid <i>Atypisk antipsykotikum</i>	N05AL05	antagonist til dopamin & 5-HT	1	0	0	0	0	1	0	0	1	2	157, 203 (203 er et dyreforsøg)
Asenapin <i>Atypisk antipsykotikum</i>	N05AH05	antagonist til dopamin, 5-HT, histamin (H1) & $\alpha_{1,2}$ adrenerge receptorer	2	0	0	0	0	0	1	0	1	2	115, 204
Atenolol <i>Antihypertensivum/Antiarytmikum</i>	C07AB03	β_1 -adrenerg antagonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	205
Azelastin <i>Antiallergikum</i>	R01AC03	histamin (H1) antagonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	206
Cetirizin <i>Antiallergikum</i>	R06AE07	histamin (H1) antagonist	2	0	0	0	0	0	1	0	1	2	206, 207
Clobazam <i>Anxiolytikum/Antikonvulsivum</i>	N05BA09	benzodiazepin- fremmer virkning af GABA på receptorer	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	208
Darifenacin <i>Urologikum – nedsætter blæreaktivitet</i>	G04BD10	antimuskarin	5	1	0	0	0	1	2	0	3	6	133-135, 137, 138, 171
Desipramin <i>Antidepressivum</i>	N06AA01	foretrukken NE-reuptake-hæmmer	2	0	0	0	0	1	1	0	0	2	91, 209 (209 er et dyreforsøg)
Desloratadin <i>Antiallergikum/kloestillende</i>	R06AX27	histamin (H1)-antagonist, anti-muskarin	2	0	0	0	0	0	1	0	1	2	210, 211
Desvenlafaxin <i>Antidepressivum</i>	N06AX23	5-HT & NE reuptake-hæmmer	5	0	0	0	0	0	3	0	2	5	52, 212-215
Dexfenfluramin <i>Appetithæmmer</i>	A08AA04	frigiver 5-HT	2	0	0	0	0	0	1	0	1	2	216, 217
Dexmedetomidin <i>Hypnotikum-sedativum</i>	N05CM18	α_2 -adrenerg agonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	218
Didanosin <i>Antiviralt (HIV-1 terapi)</i>	J05AF02	nucleosid analog reverse transkriptase-hæmmer	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	219
Dihydrokodein <i>Opioid-analgetikum</i>	N02AA08	svag agonist for μ -opioid receptor	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	220
Dosulepin <i>Antidepressivum</i>	N06AA16	non-selektiv 5-HT/NE reuptake-hæmmer, antimuskarin, anti-histamin (H1)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	221
Doxepin <i>Antidepressivum</i>	N06AA12	non-selektiv 5-HT/NE reuptake-hæmmer, antimuskarin, anti-histamin (H1), α_1 -adrenerg receptor antagonist	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	92
Ebastin <i>Antiallergikum/kloestillende</i>	R06AX22	histamin (H1) antagonist	2	0	0	0	0	0	3	0	0	3	222-224



Lægemiddel	ATC-kode	Virkningssted og virkningsmekanisme	Antal citeringer vedrørende:				Antal kilder for hvert evidensniveau				Totalt antal publikationer	Reference-numre	
			Mundtørhed		Sjalaré		A2	B2	A3	B3			
			Xerostomi	SGH	Sub-jek-tivt	Ob-jek-tivt							
Enalapril Antihypertensivum	C09AA02	angiotensin-converting enzyme(ACE)-hæmmer	2	0	1	0	0	0	1	0	0	1	205
Eszopiclon Hypnotikum-sedativum	N05CF04	Fremmevirkning af GABA på receptorer	3	0	0	0	0	1	0	0	2	3	225-227
Etravirin Antiviral (HIV-1 terapi)	J05AG04	non-nucleoside reverse transcriptase-hæmmer	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	219
Fentanyl Opioid-analgetikum	N01AH01, N02AB03	stærk μ -opioid receptor agonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	218
Fesoterodin Urologikum – nedsætter blæreaktivitet	G04BD11	antimuskarin	4	0	0	0	0	3	0	0	1	4	181, 183, 228-
Haloperidol Antipsykotikum	N05AD01	antagonist til dopamin, 5-HT, histamin (H1), muscarin & $\alpha_{1,2}$ adrenerge receptorer	230	3	0	0	0	0	0	1	0	3	14, 29, 96
Hyocyanin Antiperistaltikum/Spasmolytikum	A03BA03	antimuskarin	2	0	1	0	0	2	0	0	0	2	24, 119
Isradipin Antihypertensivum	C08CA03	calciumkanalblokker – arteriel vasodilator	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	231
Lamivudin Antiviral (HIV, hepatitis B)	J05AF05	nucleosid analog reverse transcriptase-hæmmer	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	205
Levocetirizin Antiallergikum	R06AE09	histamin (H1) receptor antagonist	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	219
Lisinopril Antihypertensivum	C09AA03	angiotensin-converting enzyme(ACE)-hæmmer	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	232
Lurasidon Antipsykotikum	N05AE05	5-HT/dopamin antagonist, α_2 -adrenerg receptor antagonist, partiel 5-HT _{1D} -agonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	233
Maraviroc Antiviral	J05AX09	forebygger indtrængen af HIV I cellerne	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	234
Methyldopa Antihypertensivum	C02AB01	falsk transmitter; syntese af det mindre potente α -methyl-NE i stedet for NE	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	219
Metoprolol Antihypertensivum/ Antiarytmikum	C07AB02	β_1 -adrenerg receptor antagonist	2	0	1	0	0	1	0	0	1	2	50, 53
Mexiletin Antiarytmikum	C01BB02	natriumkanalblokker	1	1	0	0	0	1	1	0	0	2	14, 235
Morfin Opioid-analgetikum	N02AA01	stærk agonist på μ -receptoren	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	236
Naltrexon Behandling af alkoholisme	N07BB04	opioid receptor antagonist	2	0	0	0	0	2	0	0	0	2	237, 238

Lægemiddel	ATC-kode	Virkningssted og virkningsmekanisme	Antal citeringer vedrørende:				Antal kilder for hvert evidensniveau				Totalt antal publikationer	Referencenumre	
			Mundtørfhed		Sialoré		A2	B2	A3	B3			
			Xerostomi	SGH	Subjektivt	Objektivt							
Natriumvalproat Antikonvulsivum	N03AG01	reducerer nerveexcitabilitet gennem hæmning af indsvivning af natriumioner	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	239
Nevirapin Antiviralt (HIV-1)	J05AG01	non-nucleosid reverse transcriptase-hæmmer	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	114
Nikotin For ryggestop	N07BA01	agonist til nikotin receptorer	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	219
Orlistat Antifedemiddel	A08AB01	hæmmer lipase, som nedbryder triglycerider fra kosten	2	0	0	0	0	0	2	0	0	2	240, 241
Pregabalin Antikonvulsivum via non-GABAerge mekanismer	N03AX16	Reducerer frigivelse af transmitter	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	169
Raltegravir Antiviralt (HIV-1)	J05AX08	Forhindrer integration af virus DNA i værtskromosomer	3	0	0	0	0	0	1	0	2	3	242-244
Saquinavir Antiviralt	J05AE01	HIV protease-hæmmer	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	219
Sertindol Antipsykotikum	N05AE03	antagonist til dopamin, 5-HT og α_1 -adrenerge receptorer	2	0	0	0	0	0	1	0	1	2	245, 246
Tapentadol Opioid-analgetikum	N02AX06	svag μ -opioid antagonist og neuron NE-reuptake-hæmmer	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	247
Terazosin Urologikum/antihypertensivum	G04CA03	α_1 -adrenerg receptor antagonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	248
Tizanidin Mod muskelspasmer	M03BX02	frigiver GABA fra rygmarvens inhibitoriske interneuroner, desuden svag α_2 -adrenerg agonist	2	0	0	0	0	2	0	0	0	2	28, 249
Tolvaptan Diuretikum	C03XA01	vasopressin V2 receptor antagonist, der forebygger virkningen af det antidiuretiske hormon (ADH)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	250
Tramadol Opioid-analgetikum	N02AX02	svag μ -opioid receptor agonist og NE/5-HT reuptake hæmmer	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	237
Tropium Urologikum – nedsætter blæreaktivitet	G04BD09	musarin receptor antagonist	4	0	0	0	0	0	2	0	2	4	128, 132, 133, 137
Zopiclon Hypnotikum	N05CF01	non-benzodiazepin – fremmer effekt af GABA på receptorer	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	251

Note: NE, noradrenalin; 5-HT, 5-hydroxytryptamin (serotonin); GABA, gamma-aminosmørsyre; ACE, angiotensin-converting enzyme

Table 3. Lægemidler, der med moderat evidensstyrke rapporteres at forårsage xerostomi, sialorrhea eller sialoré.

Table 3. Medications reported to induce xerostomia, salivary gland hypofunction (SGH) or sialorrhea with moderate level of evidence.



Medicinering med svag evidens

Lægemiddel	Antal citeringer vedrørende:				Antal kilder for hvert evidensniveau		Totalt antal publikationer	Referencer
	Mundtørhed		Sialoré		A3	B3		
	Xerostomi	SGH	Subjektivt	Objektivt				
<i>amloride</i>	0	1	0	0	1	0	1	14
<i>apraclonidin</i>	1	0	0	0	0	1	1	26
<i>asimadolin</i>	1	0	0	0	0	1	1	252
<i>atomoxetin</i>	1	0	0	0	0	1	1	253
<i>biperiden</i>	1	1	0	0	1	0	1	14
<i>cisplatin</i>	1	0	0	0	0	1	1	255
<i>clomipramine</i>	3	0	0	0	0	3	3	90, 95, 145
<i>cyclothiazid</i>	0	1	0	0	1	0	1	14
<i>cytisin</i>	1	0	0	0	0	1	1	256
<i>diltiazem</i>	0	1	0	0	1	0	1	14
<i>dimenhydrinat</i>	2	0	0	0	0	2	2	167, 254
<i>difenhydramin</i>	1	0	0	0	0	1	1	254
<i>disopyramide</i>	1	0	0	0	1	0	1	14
<i>fenelzin</i>	1	0	0	0	0	1	1	113
<i>feniramin</i>	0	1	0	0	0	1	1	254
<i>flupirtin</i>	1	0	0	0	0	1	1	257
<i>granisetron</i>	1	0	0	0	0	1	1	258
<i>guanfacin</i>	2	0	0	0	0	2	2	53, 259
<i>interleukin-2a</i>	0	1	0	0	1	0	1	14
<i>ipratropium</i>	1	0	0	0	0	1	1	260
<i>klorfeniramin</i>	1	0	0	0	0	1	1	254
<i>klorprothixen</i>	0	1	0	0	1	0	1	14
<i>levomepromazin</i>	0	1	0	0	1	0	1	14
<i>maprotilin</i>	1	1	0	0	1	0	1	14
<i>mazindol</i>	1	0	0	0	0	1	1	100
<i>melperon</i>	0	1	0	0	1	0	1	14
<i>mepyramin</i>	1	0	0	0	0	1	1	254
<i>metiamid</i>	0	1	0	0	1	0	1	14
<i>milnacipran</i>	3	0	0	0	0	3	3	85, 261, 262
<i>mirtazapin</i>	2	0	0	0	0	2	2	18, 263
<i>moclobemid</i>	1	0	0	0	0	1	1	112
<i>modafinil</i>	2	0	0	0	0	2	2	90, 264
<i>mosaprid</i>	1	0	0	0	0	1	1	265
<i>moxifloxacin</i>	1	0	0	0	0	1	1	266
<i>moxonidin</i>	3	0	0	0	0	3	3	50, 53, 267
<i>nefazodon</i>	2	0	0	0	0	2	2	268, 269
<i>oxitropium</i>	1	0	0	0	0	1	1	260
<i>perindopril</i>	1	0	0	0	0	1	1	270
<i>petidin</i>	0	1	0	0	1	0	1	14
<i>promazin</i>	1	0	0	0	0	1	1	157
<i>protriptylin</i>	2	0	0	0	0	2	2	90, 100
<i>pseudoefedrin</i>	1	0	0	0	0	1	1	207
<i>rilmenidin</i>	2	0	0	0	0	2	2	53, 266

Lægemiddel	Antal citeringer vedrørende:				Antal kilder for hvert evidensniveau		Totalt antal publikationer	Referencer
	Mundtørhed		Sialoré		A3	B3		
	Xerostomi	SGH	Subjektivt	Objektivt				
<i>selegilin</i>	1	1	0	0	1	1	2	14, 112
<i>thioridazin</i>	2	1	0	0	1	0	1	14
<i>tianeptin</i>	1	0	0	0	1	0	1	271
<i>triprolidin</i>	1	0	0	0	0	1	1	254
<i>zimeldin</i>	0	1	0	0	1	0	1	14

Table 4. Lægemidler, der med svag evidensstyrke rapporteres at forårsage xerostomi, spytktelhypofunktion (SGH) eller sialoré.

Table 4. Medications reported to induce xerostomia, salivary gland hypofunction (SGH) or sialorrhea with weaker level of evidence.

Konklusioner

I de fleste undersøgelser har man forladt sig på patienters eller forsøgspersoners subjektive opfattelse af, om de havde for meget eller for lidt spyt i munden. Vi må derfor konkludere, at der er behov for flere randomiserede kontrollerede studier, der også betjener sig af kvantitative spytmålinger, hvis en lang række lægemidlers mulige effekter på spytsekretionen skal vurderes. Ustimuleret og stimuleret spytsekretionshastighed skal måles hos patienter før og med passende intervaller efter påbegyndt behandling med de pågældende lægemidler. Derudover bør patienternes subjektive symptomer ligeledes registreres som funktion af tiden. Ideelt set bør undersøgelserne også måle ændringer i spyttets sammensætning, da disse også kan være af betydning i relation til SGD.

Appendix – Materials and methods

The group on MISGD comprised five reviewers (AA, RJ, NN, YS, and AIV), six consultants (senior experts in fields related to MISGD: DA, CD, JE, AMP, GP, and ArV), one research librarian (RM), one Group Head (AW), and two supervisors on behalf of the WWOM VI Steering Committee (SBJ and ARK). This review addresses one of the MISGD topics covered by the group, an updated classification of medications reported to cause objective salivary gland dysfunction. The research method was based on the policies and standards set forth by a Task Force for WWOM IV [11] and by the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement [12], which was adapted to the current review.

Step 1: Scope definition

The current review covered seven research questions, as follows:

Which medications have been reported to induce:

1. SGD in humans?
2. SGD in animals?
3. xerostomia but not SGD?
4. drooling but not SGD?
5. xerostomia-related oral symptoms (but not SGD) other than excessive dryness/wetness?
6. xerostomia but have not been tested yet for induction of SGD?
7. drooling but have not been tested yet for induction of SGD?

Step 2: Search Term selection

Keywords and subject headings were selected for each research question and these were:

- Q1. Medication/Drugs/Humans AND Salivary gland dysfunction, Xerostomia, Dry mouth, Reduced salivary flow rate, Hyposalivation, Sialorrhea, Drooling
- Q2. Medication/Drugs/Animals AND Salivary gland dysfunction, Reduced salivary flow rate, Hyposalivation, Drooling
- Q3. Medication/Drugs AND Xerostomia, Dry mouth, Hyposalivation AND NOT Salivary dysfunction
- Q4. Medication/Drugs AND Drooling/Sialorrhea/Hyposalivation/Ptyalism/Increased salivary flow rate AND NOT Salivary dysfunction
- Q5. Medication/Drugs AND Salivary glands/Saliva/Xerostomia/Dry mouth/Hyposalivation AND NOT Salivary gland dysfunction, Oral sensory complaints
- Q6. Medication/Drugs AND Salivary glands/Saliva/Xerostomia/Dry mouth/Hyposalivation AND NOT Salivary gland dysfunction/Assessment
- Q7. Medication/Drugs AND Drooling/ Sialorrhea/ Hypersalivation/ Ptyalism AND NOT Salivary gland dysfunction/Assessment



Step 3: Literature search

Our literature search was conducted, through June 2013, in the PubMed, Embase, and Web of Science databases, based on our chosen keywords and subject headings where applicable, and was not limited in time, publication type or language. In addition, group members were encouraged to submit articles of interest located from referral or hand searching. The search was completed by a hand search of the reference lists in the eligible papers and after removal of duplicates, 3867 records were retained for Step 4.

Step 4: Record screening for eligibility

Each of the 3867 records was screened independently by the reviewers, supervised by the consultants, and retained for further analysis or excluded on the basis of their lack of relevance to any of the research questions; 269 papers were found to be relevant to the aforementioned topics.

Step 5: Paper selection for type of study, relevance, and level of evidence

This step started with calibration among the reviewers to ensure that they applied similar standards in the performance of their reviews. Papers were then divided among the reviewers, who analyzed publication titles, abstracts, and the materials and methods sections for key parameters:

Medication general inclusion and exclusion criteria:

1. Particular drugs for which MISGD has been reported, were included.
2. A group of drugs or a combination of two or more drugs without specifying the individual MISGD of each drug under the group or combination, were excluded.
3. Drugs reported to induce SGD and that are used in therapeutic aspects of SGD were excluded. Thus parasympathomimetics (e.g. pilocarpine and cevimeline) and the anti-cholinesterases (e.g. physostigmine and neostigmine), which are used for stimulation of salivary flow in persons experiencing a dry mouth, were not included.
4. Research drugs which did not get marketed by the time of writing this manuscript, or were subsequently removed from the market, were excluded.

Next the retained articles were given scores based on the following assessments:

- (1) The degree of relevance:
 - Level A: study dedicated to MISGD or xerostomia.
 - Level B: study dedicated to adverse effects of medications.
- (2) The strength of methodology provided in the paper:
 - Level 1: Typically meta-analyses, systematic reviews and randomised controlled trials (RCT).

Level 2: Typically open-label trials, observational studies, animal studies and epidemiological studies.

Level 3: Typically narrative reviews and textbooks.

It should be noted that, in addition to the type of study (RCT, review, etc.), the quality of study design and performance were considered in assigning the level of evidence.

Hence articles were assigned scores in order of decreasing levels of evidence as follows: A1>B1>A2>B2>A3>B3.

Step 6: In-depth analysis

This was based on expert interpretation of the evidence. Supervised by the Group Head and consultants CD and JE, reviewer RJ screened the remaining 332 selected publications by reading the full-text. Another 63 papers were excluded for such reasons as assessing MISGD and xerostomia as an outcome of minor importance, to leave a total of 269 articles retained for in-depth analysis. See Fig. 1, depicting the steps of our work process and the distribution of the selected publications, according to their score of level of evidence.

As a consequence of step 6, we derived three lists of medications:

1. 56 medications with strong evidence that were quoted in articles with scores A1, B1.
2. 50 medications with moderate evidence that were quoted in articles with scores A2, B2, but not A1, B1.
3. 48 medications with weak evidence that were quoted in articles with scores not higher than A3, B3.

Tak

Forfatterne takker følgende organisationer, enkeltpersoner og firmaer, som har ydet betingelsesløs økonomisk støtte til WWOM VI: American Academy of Oral Medicine, European Association of Oral Medicine, anonymous gifts from patients of Dr. David Sirois, New York University, College of Dentistry, Biocosmetics, Elsevier, Johnson and Johnson, The Oral Cancer Foundation, and Unilever. The authors, including selected members of the WWOM VI Steering Committee, express their sincere appreciation for the opportunity to collaborate with the full WWOM VI Steering Committee over these past 3 years. This Committee provided the conceptual framework and logistical support to produce the WWOM VI Conference in April 2014 in Orlando, Florida, USA. In addition, the Steering Committee provided scientific and editorial critiques of this manuscript. The entire Steering Committee is listed below, in alphabetical order: Martin S. Greenberg (USA), Timothy A. Hodgson (United Kingdom), Siri Beier Jensen (Denmark), A. Ross Kerr (USA), Peter B. Lockhart (USA), Giovanni Lodi (Italy), Douglas E. Peterson (USA), David Wray (United Kingdom and Dubai).

ABSTRACT (ENGLISH)

A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia and subjective sialorrhea: A systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI

Background – Medication-induced salivary gland dysfunction (MISGD), xerostomia (sensation of oral dryness) and subjective sialorrhea cause significant morbidity and impair quality of life. However, evidence-based lists of medications that cause these disorders do not exist.

Objective – To compile a list of medications affecting salivary gland function and inducing xerostomia or subjective sialorrhea.

Data Sources – Electronic databases were searched for relevant articles published until June 2013.

Data Synthesis – A total of 269 papers out of a total of 3867 screened records had an acceptable degree of relevance, quality of methodology and strength of evidence. We found 56 chemical substances with higher level of evidence and 50 with a moderate level of evidence of causing the above mentioned disorders. At the first level of the Anatomical Therapeutic Chemical classification system (ATC), 9 out of 14 anatomical groups were represent-

ed, mainly the alimentary, cardiovascular, genitourinary, nervous and respiratory systems. Management strategies include substitution or discontinuation of medications whenever possible, oral or systemic therapy with sialogogues, administration of saliva substitutes, and use of electro-stimulating devices.

Limitations – While xerostomia was a commonly reported outcome, objectively measured salivary flow rate was rarely reported. Moreover, xerostomia was mostly assessed as an adverse effect rather than the primary outcome of medication use. This study may not include some medications that could cause xerostomia when given in conjunction with others or for which xerostomia as an adverse reaction has not been reported in the literature or not detected in our search.

Conclusions – A comprehensive list of medications having documented effects on salivary gland function or symptoms was compiled, which may assist practitioners in assessing patients who complain of dry mouth while taking medications. The list may also prove useful for anticipating adverse effects and help practitioners to consider alternative medications.

Litteratur

- Smith RG, Burtner AP. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist* 1994;14:96-102.
- Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth – 2nd edition. *Gerodontology* 1997;14:33-47.
- Sreebny LM. The causes of dry mouth: a broad panoply. In: Sreebny LM, Vissink A, eds. *Dry mouth, the malevolent symptom: a clinical guide*. Ames, IA: Wiley-Blackwell, 2010;103-22.
- Wolff A, Stahl B. Reference guide to xerogenic drugs in Israel. *J Israel Dent Assoc* 1999;16:51-76.
- Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003;9:165-76.
- Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:221-39.
- 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* 2011;39:276-88.
- Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B et al. Associations between labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010;38:422-35.
- Nguyen CT, MacEntee MI, Mintzes B et al. Information for physicians and pharmacists about drugs that might cause dry mouth: a study of monographs and published literature. *Drugs Aging* 2014;31:55-65.
- Lynge Pedersen AM, Nauntofte B, Smidt D et al. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis* 2015;21:721-9.
- Baccaglioni I, Brennan MT, Lockhart PB et al. World Workshop on Oral Medicine IV. Process and methodology for systematic review and developing management recommendations. Reference manual for management recommendations writing committees. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(Suppl S3):e1-19.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.
- Eviö S, Tarkkila L, Sorsa T et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on saliva, periodontal conditions and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in women with osteoporosis. *Oral Dis* 2006;12:187-93.
- Närhi TO, Meurman JH, Ainamo A. Xerostomia and hyposalivation: causes, consequences and treatment in the elderly. *Drugs Aging* 1999;15:103-16.
- Pawar PS, Woo DA. Extrapyramidal symptoms with concomitant use of amitriptyline and amiodarone in an elderly patient. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:595-8.
- Rani PU, Naidu MU, Prasad VB et al. An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions. *Anesth Analg* 1996;83:371-5.
- Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:169-75.
- Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10 (Suppl 4):37-45.
- Nagata E. Antidepressants in migraine prophylaxis. *Brain Nerve* 2009;61:1131-4.
- Jain T, Bhandari A, Ram V et al. Drug interactions and adverse drug reactions in hospitalized psychiatric patients: A critical element in providing safe medication use. *German J Psychiatry* 2011;14:26-34.
- Biederman J, Mick E, Spencer T et al. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 2007;12:683-9.
- Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: A systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2009;8:16.
- Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF et al. Aripiprazole in juvenile bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: An open clinical trial. *CNS Spectr* 2007;2:758-62.
- Veselinović T, Schorn H, Vernaleken I et al. Effects of antipsychotic treatment on psychopathology and motor symptoms. A placebo-controlled study in healthy volunteers. *Psychopharmacol* 2011;218:733-48.
- Hewer RD, Jones PM, Thomas PS et al. A prospective study of atropine premedication in flexible bronchoscopy. *Aust N Z J Med* 2000;30:466-9.
- Diamond JP. Systemic adverse effects of topical ophthalmic agents. Implications for older patients. *Drugs Aging* 1997;11:352-60.
- 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 Issue):648-53.
- Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:140-75.

29. Nederfors T, Nauntofte B, Twetman S. Effects of furosemide and bendroflumethiazide on saliva flow rate and composition. *Arch Oral Biol* 2004;49:507-13.
30. Fang P, Hu JH, Cheng ZG et al. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review of phase II trials. *PLoS One* 2012;7:e49717.
31. Walters TR. Development and use of brimonidine in treating acute and chronic elevations of intraocular pressure: a review of safety, efficacy, dose response, and dosing studies. *Surv Ophthalmol* 1996;41 (Supp) 1:S19-26.
32. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. *Chronic Brimonidine Study Group. Arch Ophthalmol* 1997;115:847-52.
33. Gordon A, Callaghan D, Spink D et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther* 2010;32:844-60.
34. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009 Apr 15: CD006532.
35. Graham J, Coghill D. Adverse drug effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2008;22:213-37.
36. Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2009;23:531-8.
37. Jafarinia M, Mohammadi MR, Modabbernia A et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized double-blind study. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:411-8.
38. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
39. James WA, Lippmann S. Bupropion: overview and prescribing guidelines in depression. *South Med J* 1991;84:222-4.
40. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;57:1583-8.

Den fulde litteraturliste kan rekvireres hos den korresponderende forfatter, Anne Marie Lynge Pedersen. E-mailadresse: amlp@sund.ku.dk.