

ABSTRACT

Xerostomi er betegnelsen for den subjektive følelse af mundtørhed, der ofte opstår som følge af nedsat spyttsekretion og/eller ændringer i spyttets kvalitet og sammensætning. Det er velkendt, at længerevarende og svært nedsat spyttsekretion (hyposalivation) har alvorlige konsekvenser for den orale sundhed og dermed det generelle helbred. Det er derfor vigtigt at udrede patienter med vedvarende klager over xerostomi for at identificere den tilgrundliggende årsag og håndtere denne. Der er adskillige faktorer, som kan påvirke spyttsekretionen. En af de hyppigste årsager til xerostomi og nedsat spyttsekretion er indtagelse af lægemidler. Mange lægemidler påvirker således de centrale og perifere neurofysiologiske mekanismer, som er afgørende for igangsættelse af spyttsekretionen og for spytkirtlernes funktion. Det er derfor ikke overraskende, at xerostomi er et udbredt symptom hos ældre, der typisk er i behandling med flere lægemidler. Anden sygdomsbehandling, som fx strålebehandling i hoved-hals-regionen, kan medføre direkte skade på spytkirtelvævet og permanent xerostomi og hyposalivation. Desuden kan en lang række sygdomme forårsage xerostomi og hyposalivation, bl.a. ved immunmediert degeneration af spytkirtelvævet som ved Sjögrens sygdom. I denne artikel gennemgås forskellige årsager til xerostomi og nedsat spyttsekretion, som er væsentlige at kende til i relation til beslutning om henvisning til videre udredning samt odontologisk profylakse og behandlingsplanlægning.

EMNEORD Xerostomia | hyposalivation | salivary gland diseases | medication | systemic diseases



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN
amlp@sund.ku.dk

Årsager til xerostomi og nedsat spyttsekretion

ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN, professor, tandlæge, ph.d., Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi/Oral Medicin og Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

SARAH KAMOUNAH, tandlæge, ph.d., gæsteforsker, Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi/Oral Medicin og Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

HÜLYA CEVIC-ARAS, lektor, tandlæge, ph.d., Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi/Oral Medicin og Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Accepteret til publikation den 19. maj 2025

[Online før print]

S **PYT INDEHOLDER MANGE** forskellige komponenter og har fysisk-kemiske egenskaber, der spiller en central rolle i opretholdelsen af sunde orale forhold og for det generelle helbred (1-4). Mange forskellige faktorer kan påvirke såvel kvantiteten som kvaliteten af det spyt, der dannes. Ved længerevarende påvirkning ses udvikling af en række orale sygdomstilstande, der også kan have en negativ indflydelse på det generelle helbred. Xerostomi, der er betegnelsen for den subjektive følelse af mundtørhed, opstår oftest som følge af reduceret spyttsekretion, og især ved en reduktion på 45-50 % af den ustimulerede helspyttsekretionshastighed, og/eller ved ændringer i spyttets sammensætning (4-6). Xerostomi kan også forekomme i tilfælde, hvor der ved objektiv måling af spyttsekretionshastigheden (sialometri) ikke kan konstateres nedsat spyttsekretion (4,6). Dette kan skyldes, at kvaliteten af de smørende spyttproteiner (muciner) er forringet, eller indholdet er reduceret (7). Betegnelsen hyposalivation anvendes, når der ved sialometri er en abnormt lav ustimuleret helspyttsekretionshastighed på $\leq 0,10$ ml/min og/eller tyggestimuleret helspyttsekretionshastighed på $\leq 0,70$ ml/min (4,6). Hyposalivation øger risikoen for at udvikle caries, tanderosion, oral candidose, sarte og følsomme mundslimhinder og forringer sårhelingsvevnen (1-4,8). Desuden kan der opstå problemer med at smage, tygge og synke maden samt vanskeligheder med at tale. Det forringer livskvalitet og kan kompromittere fødeindtagelsen og føre til vægttab, fejlernæring og/eller underernæring (2,9).

Xerostomi er et udbredt symptom, især blandt kvinder og i den ældre del af befolkningen, der ofte har multisygdom og polyfarmaci. Det estimeres, at ca. 20 % af den voksne befolkning har problemer med xerostomi (10). Prævalensen varierer dog betragteligt afhængigt af måden, der spørges på, og hvilken population der undersøges (6,10,11).

Xerostomi og hyposalivation kan opstå som følge af påvirkning af de neurofysiologiske mekanismer, der er involveret i aktivering af spytkirtlerne og spytdannelsen, herunder det autonome nervesystem, nervefibre, neurotransmittere, neuropeptider, hormoner, receptorer på spytkirtlernes overflade og overordnede centre i hjernen. Det er derfor ikke overraskende, at indtagelse af visse lægemidler er den hyppigste årsag til xerostomi og nedsat spytksekretion og/eller ændret sammensætning af spytten (12). Polyfarmaci kan også udløse og forværre graden af xerostomi og nedsat spytksekretion (12-14). Da andelen af ældre i befolkningen er stigende, forventes forekomsten af xerostomi og hyposalivation også at stige, idet ældre ofte har en eller flere behandlingskrævende kroniske sygdomme. Aldersrelaterede endokrinologiske ændringer kan også spille en rolle og bidrage til at forklare, at xerostomi er mere udbredt blandt kvinder (15). En lang række sygdomme kan påvirke spytksekretionen enten ved immunmedieret degeneration af spytkirtelvævet, som fx ved Sjögrens sygdom, eller via metaboliske ændringer, immunologisk dysregulation eller neurodegeneration (16). Desuden kan spytkirtlerne blive permanent skadet, fx ved bestråling eller midlertidigt ved andre typer behandling (17). Xerostomi er også et hyppigt symptom ved lokale mundslimhindetilstande som fx oral candidose, oral lichen planus og *burning mouth syndrome* (18,19).

I denne oversigtsartikel, der i det væsentligste er baseret på nyere systematiske reviewartikler, redegøres for de hyppigste årsager til nedsat xerostomi og nedsat spytksekretion. Det er vigtigt at have et indgående kendskab til disse for at kunne træffe beslutning om, hvorvidt der er grundlag for henvisning til videre udredning og behandling via egen læge, og for at kunne iværksætte den nødvendige odontologiske profylakse og behandling.

LÆGEMIDDELINDUCERET XEROSTOMI OG HYPOSALIVATION

Indtagelsen af visse lægemidler er den hyppigste årsag til xerostomi, nedsat spytksekretion og/eller ændret spytssammensætning uanset alder og køn (6,11,12,20). Det skyldes, at mange lægemidler kan påvirke de forskellige mekanismer, der igangsætter spytksekretionen og selve spytdannelsen. Nogle lægemidler (fx antipsykotika, anxiolytika og opioider) hæmmer således den centrale neuronale regulering af spytksekretionen (12). Andre lægemidler påvirker spytksekretionen perifert via interaktion med neurotransmitteres (fx acetylcholin) og neuropeptiders binding til receptorer på spytkirtelcellernes plasmamembran. Sidstnævnte kan fx være antikolinergika, der bl.a. anvendes til behandling af overaktiv urinblære. Denne type lægemidler binder sig til de muskarinerge receptorer (primært M3-, men også M1-receptorer) på spytkirtelcellernes plasmamembran og kan kompetitivt hæmme receptoraktivering

og dermed spytdannelsen. Nogle lægemidler, fx antihypertensiva, binder sig til α_1 - eller β_1 -adrenerge receptorer i nervesystemet og kan bl.a. påvirke proteinfosforylering og hæmme syntesen af spytproteiner, hvorved koncentrationen af totalprotein og amylaseaktiviteten mindskes (12). Betablokkere kan således medføre xerostomi uden væsentlig påvirkning af mængden af spyt, der dannes. Tricykliske antidepressiva, serotonin reuptake hæmmere og antihistaminer er eksempler på lægemidler, som påvirker spytksekretionsmekanismen både centralt og perifert. Andre lægemidler kan udløse xerostomi og nedsat spytksekretion uden at påvirke den neuronale kontrol af spytkirtlerne. Diuretika har således en indirekte effekt på spytdannelsen via påvirkning af kroppens væske- og elektrolytbalance eller en direkte effekt på elektrolyt- og vandtransportmekanismene i spytkirtelcellerne (12). Calciumkanalblokkere kan påvirke spytksekretionen via påvirkning af de intracellulære signalveje (12). Xerostomi kan også udløses pga. lokal effekt, bl.a. ved brug af visse inhalationslægemidler (fx budesonid).

Endelig kan graden af xerostomi og nedsat spytksekretion/ændret spytkvalitet være afhængig af medicindosis og antallet af lægemidler, der tages samtidigt (polyfarmaci) (12-14). Mange ældre har flere kroniske sygdomme samtidigt (multisygdom) og derfor ofte multimedicerede. Polyfarmaci øger risikoen for bivirkninger og interaktioner uanset alder (18). Polyfarmaci ses dog oftere hos ældre, hvor aldersbetingede ændringer i absorption, fordeling, metabolisering og elimination af lægemidler også bidrager til at øge risikoen for udvikling af lægemiddelinducerede helbredsproblemer. Sidstnævnte kan blive fejlfortolket som sygdomssymptomer og føre til ny og unødigt lægemiddelordination.

I en systematisk oversigtsartikel fra 2017 er der udarbejdet en evidensbaseret liste over, hvilke lægemidler der er forbundet med xerostomi og/eller nedsat spytksekretion (12). I oversigtsartiklen anvendes ATC-systemet (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), som er et internationalt anerkendt system, der klassificerer lægemidler efter deres virkemåde og indholdsstof (21). Tabel 1 viser en oversigt over lægemidler, hvor der er fundet høj grad af evidens for, at de kan udløse xerostomi og/eller nedsat spytksekretion (12). Det er vigtigt at understrege, at oversigten ikke er udtømmende, idet den kun omfatter lægemidler, der er blevet undersøgt for, om de kan medføre xerostomi og/eller nedsat spytksekretion, og som er blevet publiceret i internationale videnskabelige tidsskrifter (12). Desuden omfatter oversigten kun lægemidler med høj evidens for xerostomi og/eller nedsat spytksekretion, og artikler, der vedrører polyfarmaci, indgår ikke (12). Artiklen fandt, at der blandt de 14 lægemiddelkategorier på første niveau (dvs. organsystem-niveau) var fem kategorier med evidens for at være forbundet med nedsat spytksekretion. Disse fem kategorier omfatter: 1) fordøjelse og stofskifte, 2) hjerte og kredsløb, 3) det urogenitale system og kønshormoner, 4) muskler, led og knogler og 5) nervesystemet. For følgende lægemidler var nedsat spytkirtelsekretion dokumenteret ved sialometri: alendronat, amitriptylin, atropin, bendroflumethiazid, clonidin, fluoxetin, furosemid, oxybutynin, paroxetin, propiverin, skopolamin, sertralin, solifenacin og tolterodin (Tabel 1). Antidepressiva (især de tricykliske), ►

Oversigt over lægemidler

Terapeutisk gruppe	Generisk navn/kemisk substans
Antidepressiva	Amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram fluoxetine, imipramine, nortriptylin, paroxetine, peboxetin, sibutramin, venlafaxine, vortioxetin, sertraline
Antipsykotika	Klorpromazin, lithium, loxapin, perphenazin, risperidon aripiprazol (2. generation), clozapin (2. generation), olanzapin (2. generation), paliperidon (2. generation)
Antikolinergika mod overaktiv blæresyndrom/inkontinens	Oxybutynin, propiverin, tolterodin, solifenacin, imidafenacin
Medicin til behandling af ADHD	Dexmethylphenidat, methylphenidat, lisdexamfetamin
Muskelrelaksantia	Baclofen, cyclobenzaprin
Centraltvirkende analgetika	Buprenorfin, butorphanol
Hypnotika	Doxylamin, zolpidem
Antikolinergika til mave-tarm-problemer, herunder antiemetika	Propanthelin, atropin, skopolamin
Appetitdæmpende medicin	Fentermin, tesofensin, sibutramin
Medicin mod glaukom	Brimonidin, timolol
Øjendråber mod iritis og keratitis	Skopolamin
Cancer immunterapi	Bevacizumab
Medicin til behandling af demens	Dimebon
Antiparkinson medicin	Rotigotin
Medicin mod astma og KOL	Tiotropium
Diuretika	Thiazid, bendroflumethiazid, furosemid
Antiepileptika	Gabapentin
Medicin mod osteoporose	Alendronat
Medicin for svedproblemer	Propanthelin
Antihypertensiva	Verapamil, clonidin, timolol

Tabel 1. Lægemidler, som kan medføre xerostomi og/eller nedsat spytkirtelhypofunktion (12). Oversigten inkluderer kun publicerede videnskabelige artikler, og derfor er den ikke nødvendigvis udtømmende.

Table 1. Medications which can induce xerostomia and/or salivary gland hypofunction. List of medications with high levels of evidence for having severe xerostomia and/or salivary gland hypofunction as adverse effects (12). The list only includes papers published in scientific journals and may therefore not necessarily be complete.

antipsykotika, opioider, diuretika, antihistaminer og antikolinergika er de mest spythæmmende lægemidler. Det betyder, at xerostomi og nedsat spytkirtelhypofunktion er hyppigt forekommende, og især hos patienter i behandling for psykisk sygdom, kroniske smerter, hjerte-kar-sygdom og vandladningsproblemer. Disse patienter vil ofte være i livslang behandling med et eller flere af disse særligt spythæmmende lægemidler. Et nyligt systematisk review viste, at den spythæmmende og xerogene effekt primært er undersøgt for de tricykliske antidepressiva, dernæst de selektive serotonin-reuptake-hæmmere (SSRIs) og tetracykliske antidepressiva og mindst for mono-amino-oxidase (MAO)-hæmmere, noradrenalin-dopamin-hæmmere (NDIs), serotonin antagonist og -reuptake-hæmmere (22). Der er sædvanligvis en relativt tæt tidsmæssig sammenhæng mellem påbegyndt behandling med eller dosisøgning af et xerogent lægemiddel og patientens

fornemmelse af xerostomi. Lægemiddelinduceret hyposalivation er reversibel og ophører, når behandlingen seponeres (6,12). Hvis bivirkningen er dosisafhængig, ophører den, når dosis reduceres. Xerostomi antages primært at være en dosisafhængig bivirkning pga. receptor-ligand-binding.

XEROSTOMI OG NEDSAT SPYTSEKRETION VED SYSTEMISKE SYGDOMME OG SYGDOMSTILSTANDE

Tabel 2 viser en oversigt over sygdomme, der er forbundet med forskellige systemiske sygdomme og sygdomstilstande (16). I nedenstående gennemgås udvalgte eksempler.

Psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser

Psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser omfatter bl.a. lidelser forårsaget af brug af alkohol eller andre psykoaktive stoffer (fx

alkoholisme), skizofreni, paranoide psykoser, akutte og forbigående psykoser, affektive sindslidelser (fx depression), nervøse og stress-relaterede tilstande, fobiske angsttilstande, adfærdssænderinger forbundne med fysiologiske forstyrrelser og fysiske faktorer (fx anoreksi), forstyrrelser og forandringer af personlighedsstruktur og adfærds- og følelsesmæssige forstyrrelser opstået i barndom eller ungdom (fx ADHD) (WHO's klassifikationsliste over psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser (23)).

Xerostomi og nedsat spyttsekretion er hyppigt forekomme tilstande ved psykiske lidelser og især ved lidelser og adfærdsförstyrrelser, hvor angst og depression er fremherskende. Dette skyldes, at de signaler der sendes fra overordnede centre i hjernen til kerneområderne i medulla oblongata ("salivations-centret") virker hæmmende på spytdannelsen (2,4). De fleste oplever forbigående xerostomi i situationer med stress og nervøstet, fx eksamen. Ved psykiske lidelser er hæmningen længerevarende, og den deraf følgende hyposalivation (med mest markant effekt på den ustimulerede hjælpstsekretion) øger risikoen for udvikling af caries og oral candidose. Desuden behandles personer med psykiske lidelser og adfærdsförstyrrelse ofte med lægemidler, herunder antidepressiva, anxiolytika og antipsykotika, som har samme hæmmende effekt og undertiden kan påvirke både den ustimulerede og tyggestimulerede spyttsekretion. Xerostomi og nedsat spyttsekretion optræder også hyppigt hos personer med anoreksi og bulimi og kan ud over angst og depression skyldes dehydrering pga. opkastning, udsultning,

klinisk relevans

Xerostomi og nedsat spyttsekretion kan opstå som bivirkning til mange forskellige lægemidler, men også være debutmanifestationer ved en række systemiske sygdomme. Kendskab til de forskellige årsager til xerostomi og nedsat spyttsekretion er afgørende for rettidig videre henvisning til udredning og behandling og iværksættelse af relevant odontologisk forebyggelse og behandling.

overdreven motion eller indtagelse af lægemidler (diuretika, laksantia og antidepressiva) (2,4,16).

Neurologiske sygdomme

Neurologiske sygdomme omfatter sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem. Det er sygdomme, som kan påvirke kerneområderne for spyttsekretion i medulla oblongata, input fra højere centre i hjernen, nerver, neurotransmittere og -peptider samt receptorer, som er centrale for igangsættelse af spyttsekretionen.

Demenssygdom er karakteriseret ved fremadskridende degeneration af hjernen, der fører til ændring af personligheden og til svækkelse af de kognitive funktioner i en sådan grad, ►

Oversigt over sygdomme

Terapeutisk gruppe	Generisk navn/kemisk substans
Iatrogene årsager:	Lægemiddelindtagelse, polyfarmaci Strålebehandling i hoved-hals-regionen Kronisk GvHD (Graft versus Host Disease) Kirurgiske traumer
Psykiske lidelser og adfærdsförstyrrelser:	Angst, depression, posttraumatisk belastningsreaktion, skizofreni, spiseförstyrrelser (anorexia nervosa og bulimi), ADHD
Neurologiske sygdomme:	Parkinsons sygdom, demenssygdom (Alzheimers sygdom), hjernetraumer, hjernelammelse, facial parese, autonome dysfunktioner
Inflammatoriske autoimmune gigtssygdomme:	Sjögrens sygdom, reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus, sklerodermi, mixed connective tissue disease
Endokrine sygdomme:	Diabetes mellitus (type 1 og 2, især hvis dysreguleret), hyperthyroidisme, hypothyroidisme, Cushings syndrom, Addisons sygdom
Inflammatoriske autoimmune mave-tarm-sygdomme:	Morbus Crohn, colitis ulcerosa, cøliaki, autoimmune leversygdomme
Infektionssygdomme:	Parotitis, HIV/AIDS, hepatitis C, Epstein-Barr virus, tuberkulose
Genetiske sygdomme:	Spytkirtelaplasti, cystisk fibrose, ektodermal dysplasi, Prader-Willi syndrom
Andre:	Sarkoidose (ved spytkirtelinvolvering), burning mouth syndrome, mundånding, dehydrering, vitamin- og mineralmangeltilstande

Tabel 2. Sygdomme/tilstande, som kan være forbundet med xerostomi og nedsat spyttsekretion (16).

Table 2. Diseases/conditions which can be associated with xerostomia and reduced salivary secretion (16).

at det påvirker evnen til at klare dagligdagen. Risikoen for demens stiger med alderen, og de fleste med demenssygdomme er over 60 år (24). De hyppigste demenssygdomme er neurodegenerative hjernesygdomme, herunder Alzheimers sygdom, Huntingtons sygdom og demens ved Parkinsons sygdom. Demenssygdom kan også opstå som følge af bl.a. forstyrrelse af hjernens karforsyning (vaskulær demens), stofskiftesygdom, mangeltilstande og helbredsskadeligt alkoholforbrug. Hyposalivation forekommer hyppigt og er ofte relateret til indtagelse af xerogene lægemidler (25). Der er også studier, der peger i retning af, at xerostomi, hyposalivation og forringet tandstatus kan være indikatorer for øget risiko for udvikling af demens. Vi har således tidligere vist, at hos en gruppe mænd, som over tid havde et relativt fald i den kognitive præstationsevne, også havde højere forekomst af xerostomi, hyposalivation og ringere tandstatus end gruppen af mænd, som havde uændret kognitiv præstationsevne (26).

Parkinsons sygdom er en kronisk progredierende neurodegenerativ sygdom, som skyldes tab af dopaminerge nerveceller i bl.a. hjernestammen. Sygdommen er karakteriseret ved reducerede og langsomme bevægelser, muskelstivhed og tremor samt påvirket gang og balance. Den rammer mænd 1,5 gange hyppigere end kvinder (27). Det er vist, at xerostomi og hyposalivation forekommer hos omtrent 50 % af personer med Parkinsons sygdom (28,29). Xerostomi og hyposalivation kan også være bivirkninger til den farmakologiske behandling af sygdommen (12). Omkring 30 % har problemer med savlen (sialoré), især ved mere fremskreden sygdom, og det skyldes påvirkning af synkerefleks (30).

Sjögrens sygdom

Der er international konsensus om, at Sjögrens syndrom nu benævnes Sjögrens sygdom (31). Betegnelserne primært og sekundært Sjögrens syndrom vil efterhånden også udgå. Sjögrens sygdom (SjS) er en kronisk, systemisk autoimmun gigtsygdom, som er karakteriseret ved lymfocytær infiltration af de eksokrine kirtler. Det er især tåre- og spytkirtlerne, som rammes af en progredierende immunmedieret destruktion af kirtelvævet og deraf følgende kirteldysfunktion på øjne og symptomer på xerostomi. Ikke-eksokrine sygdomsmanifestationer er også hyppige, herunder udtalt træthed (fatigue), muskel- og ledsmerter (myalgier og artralgi) og Raynauds fænomen. SjS kan optræde i alle aldersgrupper, men diagnosticeres oftest i 40-50-årsalderen. Ni ud af 10 patienter med SjS (når den optræder alene) er kvinder, og prævalensen skønnes at være 0,5-1 %, men varierer betydeligt, afhængigt af hvilke klassifikationskriterier der er anvendt til diagnostik af sygdommen (32). Ætiologien er fortsat ukendt, men antages at være multifaktoriel og omfatte et komplekst samspil mellem det eksokrine epitel, genetiske, miljømæssige, immunologiske, neuroendokrine og kønshormonelle faktorer (32). SjS optræder hyppigt samtidigt med andre autoimmune gigtsygdomme, især reumatoid arthritis og lupus erythematosus. Tidligere studier har vist, at spyttets kvantitet og kvalitet er påvirket hos patienter med SjS (for oversigt 16). Antallet af DMFT (carierede, mistede og restaurerede tænder) er højt og fundet omvendt korreleret til

spytkretionshastigheden, især for den ustimulerede helspytkretionshastighed (16). Patienter med SjS har ofte betydelige orale gener og en øget sygdomsforekomst i mundhulen, som kan relateres til længerevarende spytkirteldysfunktion (16). Ændringer i den orale mikrobiota i form af flere *Streptococcus* -, *Prevotella* -, *Veillonella* - og *Neisseria*-arter er også fundet associeret til selve spytkirtelhypofunktionen (33). Xerostomi er et fremtrædende symptom og fundet korreleret til en patologisk lav ustimuleret helspytkretionshastighed på $\leq 0,10$ ml/min, men også til ændringer i spyttets kvalitet, herunder spyttets viskositet (7,16). Recidiverende hævelser af de store spytkirtler optræder hos 25-66 % af patienterne, og hos børn er spytkirtelhævelser ofte et debutsymptom (16,32). Det er især gl. parotidea, som afficeres, og hævelsen kan enten være unilateral eller bilateral og eventuelt ledsaget af smerter og feber. Hævelsen skyldes ofte en benign lymfoepitelial læsion, men den kan undergå malign transformation. Patienter med SjS har således en øget risiko for at udvikle malignt B-cellelymfom, især af typen MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*)-lymfom (16). Patienter, som udvikler en massiv, fast, persisterende, unilateral hævelse af de store spytkirtler, bør derfor udredes for tilstedeværelse af lymfom. Patienter med primært SjS har ikke øget risiko for at udvikle parodontitis (34).

Tandlægen eller tandplejeren vil ofte være den første behandler, som bemærker, at patienten frembyder tegn på SjS, dvs. "uforklaret" øget cariesaktivitet, oral candidose, tørhed af mundslimhinde og læber samt ømhed og eventuel hævelse af de store spytkirtler, og kan dermed foranledige relevant henvisning af patienten til udredning.

Andre kroniske inflammatoriske gigtsygdomme med autoimmun baggrund, herunder reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus, sklerodermi og mixed connective tissue disease (MCTD) har mange fællestræk, bl.a. prædilektion for at afficere spytkirtelvæv. I læbespytkirtelvæv fra patienter med reumatoid arthritis er der fundet samme type forandringer med lymfocytinfiltrater som ved SjS (16). Xerostomi, nedsat spytkretion, xerostomi og varierende grader af inflammatoriske forandringer i de små labiale spytkirtler er også hyppigt forekommende ved systemisk lupus erythematosus, sklerodermi og MCTD (16). Ved sarkoidose kan der også påvises nedsat spytkretion, og histologisk er der fundet epitelcellegranulomer i de små læbespytkirtler og i nogle tilfælde udtalt destruktion af acinusceller i spytkirtelvævet (16). Ved morbus Crohn, der ligesom sarkoidose tilhører gruppen af granulomatøse sygdomme, er såvel xerostomi som hyposalivation hyppigt forekommende (35).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) er den mest udbredte endokrine sygdom. Den optræder i forskellige former med varierende grader af reduceret insulinfølsomhed, insulinsekretion og glukoseintolerance. Den hyppigste form er type 2-diabetes (T2D), som kan være en del af det såkaldte metaboliske syndrom (36), og i de seneste årtier har den været i markant vækst især i den vestlige del af verden pga. den stigende forekomst af svær overvægt. Type 1-diabetes (T1D) er karakteriseret ved manglende insulin-

produktion som følge af en autoimmun destruktion af cellerne i pancreas. T1D debuterer sædvanligvis før 25-årsalderen og har ofte et subakut forløb med øget tørst og forøget urinproduktion, vægttab og træthed. Der er aktuelt op imod 30.000 patienter med T1D i Danmark, og incidensen er stigende, især i Europa (37). Xerostomi og spytkirteldysfunktion ved diabetes kan skyldes dehydrering som følge af længerevarende hyperglykæmi, sendiabetiske komplikationer som autonom neuropati og mikroangiopati, der antages at kunne påvirke den autonome innervation og mikrocirkulation i spytkirtelvævet og/eller lokal inflammation i spytkirtelvævet (for oversigt 16).

Cariesforekomsten er høj (67 %) hos børn og unge med T1D (38). Den er højest hos børn og unge med kort sygdomsvarighed og med ringe metabolisk kontrol af deres T1D, og den øgede cariesaktivitet og -erfaring antages at være forbundet med en øget glukosekoncentration i spyttet, øget plakforekomst og ændringer i den orale mikrobiota samt nedsat spytksekretions-hastighed og lavere pH i spyttet (16,39).

En nyere oversigtsartikel og metaanalyse har vist, at cariesforekomsten også er øget hos patienter med T2D, og at den er associeret til lav spytksekretion, lavt pH i spyttet og forringet bufferkapacitet (40). Det skal nævnes, at xerostomi og hyposalivation ved T2D kan skyldes den farmakologiske behandling og polyfarmaci (16).

CANCERBEHANDLING

Strålebehandling i hoved-hals-regionen

Hoved-hals-kræft er en samlet betegnelse for kræft i mundhulen, spytkirtler, svælg, strube, næse, bihule, skjoldbruskkirtlen og halsens lymfeknuder. Hovedparten af alle nydiagnosticerede patienter med maligne tumorer i hoved-hals-regionen får strålebehandling. De små og store spytkirtler vil ofte i mere eller mindre grad ligge inden for strålefeltet. De akutte bivirkninger opstår typisk i væv med hurtigt cellulært "turnover", dvs. hud, slimhinder og knoglemarv, men selvom det cellulære turnover er relativt langsomt i spytkirtelvæv (ca. 60 dage), så udvikler patienterne xerostomi og hyposalivation allerede inden for den første uge af behandlingen, og spytksekretionen fortsætter med at falde en til tre måneder, efter behandlingen er afsluttet (41). Strålingen forårsager direkte skade på acinuscellerne, især de serøse acinusceller, men også på nerver og blodkar i spytkirtelvævet. Graden af xerostomi og spytkirtelhypofunktion afhænger af det bestrålede spytkirtelvolumen, den samlede stråledosis, dosis/fraktion og strålebehandlingens totale varighed samt individuelle forhold. Strålebehandling af cancer i hoved-hals-regionen gives som daglige fraktioner på 2 Gy (Gray = Joule/kg) i 5-6 dage om ugen i 5-7 uger med en samlet stråledosis til tumorvævet på 60-70 Gy. En gennemsnitlig total stråledosis på over 39 Gy for gl. parotidea og gl. submandibularis fører ofte til irreversible skader på kirtelvævet med permanent xerostomi og hyposalivation til følge (41). De senere års anvendelse af intensitetsmoduleret strålebehandling (IMRT) og volumenmodulerende strålebehandling (VMAT) har bidraget til at øge behandlingens præcision og effektivitet og samtidig begrænse bestråling af omgivende normale væv, herunder de store spytkirtler. Xerostomi og hyposalivation er dog fortsat

hyppige akutte og kroniske bivirkninger til IMRT (17,41,42). IMRT med lavere stråledosis til parotiskirtlen synes at være forbundet med lavere cariesaktivitet end konventionel strålebehandling et år efter afsluttet behandling (43).

Indvendig strålebehandling med radioaktivt jod for thyroideasygdom eller kræft i gl. thyroidea kan medføre xerostomi og nedsat spytksekretion, idet radioaktivt jod optages og akkumuleres i spytkirtelvæv (44). Skaderne som følge af behandling med radioaktivt jod er dog ofte mindre udtalte end ved konventionel strålebehandling.

Forud for knoglemarvstransplantation gives kemoterapi og/eller helkropsstrålebehandling for at mindske immunsystemets reaktion mod transplantatet. Helkropsbestråling kan gives som en enkelt, men høj stråledosis (fx 10 Gy) eller i fraktioner med lavere dosis (fx 4 Gy over 4 gange), men med højere total stråledosis. Studier har vist nedsat spytksekretion i forbindelse med denne behandling, og mere udtalt hos børn og unge, der får både kemoterapi og helkropsbestråling, end hos dem, som kun får kemoterapi inden knoglemarvstransplantationen. Spytksekretionen forbliver lav hos børn og unge, som får både kemoterapi og helkropsbestråling op til fire år efter afsluttet behandling (17,45). Desuden forbliver spytksekretionen reduceret med 50-60 % hos børn og unge, der har fået enkelt dosis helkropsbestråling, og med 10 % hos børn og unge, der har fået fraktioneret helkropsbestråling, i 1-2 år efter afsluttet behandling (46).

Graft versus host-sygdom (GvHD) er en alvorlig, men almindelig komplikation til stamcelletransplantation fra en donor (allogen knoglemarv eller perifert blod) ved behandling af leukæmi og i mindre omfang ved behandling af godartet blodsygdom. Donorcellerne kan udløse en immunologisk reaktion, idet værtsorganismen opfattes som artsfremmed. Den akutte form kan ofte behandles effektivt med immunsupprimerende medicin. Nogle patienter udvikler dog kronisk GvHD (>100 dage efter transplantationen), der i modsætning til den akutte form ofte medfører xerostomi, nedsat spytksekretion og ændret spysammensætning (17,47). Xerostomi forekommer hyppigt under cancerkemoterapi (30-80 %) (17).

Helspytksekretions hastigheden kan også være nedsat, men normaliserer sig sædvanligvis 6-12 mdr. efter afsluttet behandling. Xerostomi er rapporteret ved behandling med doxorubicin, cyklofosfamid, fluorouracil, methotrexat og vinblastin. Xerostomi kan også forværres eller skyldes samtidig behandling med kvalmestillende og smertestillende lægemidler og/eller antidepressiva, som ofte kan være nødvendigt for at håndtere bivirkninger til kemoterapien og konsekvenser af kræftdiagnosen.

Aldring

Spytkirtler undergår en række strukturelle aldersbetingede ændringer i form af tab af acinusceller og øget forekomst af fibrose og fedtinfiltration. Tabet er mest markant i gl. submandibularis, gl. sublingualis og de små spytkirtler og mindst i gl. parotidea. Forekomsten af udførsels gange er relativt øget, og flere udførsels gange fremstår dilaterede. En række generelle biologiske aldersrelaterede forandringer og aldersrelaterede sygdomstilstande kan influere på såvel strukturelle som funktionelle ►

ændringer i spytkirtelvævet, herunder nedsat blodcirkulation, dehydrering, faldende aktivitet af neurotransmittere, ændrede hormonniveauer, herunder fald i kønshormoner, svækket immunforsvar (immunologisk aldring), kroniske sygdomme og medicinforbrug (48). Det aldersrelaterede tab af sekretorisk væv resulterer imidlertid ikke i en tilsvarende svækkelse af spytkirtlernes funktion (2). Glandula parotidea opretholder således et uændret funktionsniveau under aldring, hvilket også forklarer, at den tyggestimulerede spyttsekretion ofte er bevaret hos ældre, raske personer (49). Den ustimulerede hjælpspyttsekretion synes derimod at falde med alderen, hvilket kan tilskrives lavere sekretion fra gl. submandibularis og gl. sublingualis (49). Dette kan bidrage til at forklare den høje forekomst af xerostomi hos ældre. Gl. submandibularis, gl. sublingualis og de små spytkirtler producerer desuden smørende glykoproteiner, muciner, og der er påvist reducerede mucinniveauer i spyt hos ældre (50). Muciner, fx MUC5B, MUC7 og MUC1, er centrale komponenter i den beskyttende spytfilm på slimhindeoverfla-

den (3). Reducerede mucinniveauer og nedsat smøreevne kan bidrage til at forklare den forhøjede risiko for mundslimhinde-lidelser, xerostomi og spiseproblemer hos flere ældre personer.

KONKLUSION

Der er mange forskellige årsager til xerostomi og nedsat spyttsekretion. I nogle tilfælde kan det være vanskeligt at afgøre, om det er en underliggende sygdom, som er årsagen til xerostomi og nedsat spyttsekretion, eller det er behandlingen af allerede eksisterende sygdom, som er årsagen. Kendskab til sygdomme, lægemidler og øvrige faktorer, der kan medføre xerostomi og nedsat spyttsekretion, er helt afgørende for at kunne vurdere, om der er behov for at henvise patienten til videre udredning, at kunne informere patienten om årsagssammenhænge og konsekvenserne af nedsat spyttsekretion for det orale helbred, at kunne bidrage til tidlig diagnostik og behandling af spytkirteldysfunktion samt forebygge de orale konsekvenser, der kan være forbundet med nedsat spyttsekretion.

ABSTRACT (ENGLISH)

CAUSES OF DRY MOUTH AND DECREASED SALIVATION

Xerostomia refers to the subjective sensation of dry mouth, which often occurs due to reduced salivary secretion and/or changes in the quality and composition of saliva. It is well known that persistent and severely reduced salivary secretion (hyposalivation) has serious consequences for oral health and thus general health. It is therefore important to examine patients with persistent complaints of dry mouth to identify the underlying cause and to manage it. Several factors can affect salivary secretion. The most frequent cause of xerostomia and reduced salivary secretion is intake of medications, and especially those affecting the central and peripheral neurophysiological mechanisms involved in the

activation of the salivary glands. It is therefore not surprising that xerostomia is a widespread symptom in the elderly, who are commonly treated with multiple medications. Other treatments, such as radiotherapy to the head and neck region, can cause direct damage to the salivary gland tissue and permanent xerostomia and hyposalivation. In addition, a wide range of diseases can cause xerostomia and hyposalivation, including Sjögren's disease, which causes an immune-mediated degeneration of the salivary gland tissue. This article reviews various causes of xerostomia and impaired salivary secretion, which are important to be knowledgeable about in relation to decisions about referral for further investigation as well as dental prophylaxis and treatment planning.

LITTERATUR

1. Dawes C, Pedersen AML, Villa A et al. The functions of human saliva: a review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol* 2015;60:863-74.
2. Pedersen A, Sørensen CE, Proctor GB et al. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral Dis* 2018;24:1399-1416.
3. Pedersen AML, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent* 2019;80 Suppl 1:S3-12.
4. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB et al. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil* 2018;45:730-46.
5. Löfgren CD, Wickström C, Soneson M et al. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health* 2012;12:29.
6. Villa A, Wolff A, Aframian D et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clin Oral Investig* 2015;19:1563-80.
7. Chaudhury NMA, Shirlaw P, Pramanik R et al. Changes in saliva rheological properties and mucin glycosylation in dry mouth. *J Dent Res* 2015;94:1660-7.
8. Aliko A, Wolff A, Dawes C et al. World Workshop on Oral Medicine VI: clinical implications of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120:185-206.
9. Müller F, Chebib N, Maniewicz S et al. The impact of xerostomia on food choices – a review with clinical recommendations. *J Clin Med* 2023;12:4592.
10. Agostini BA, Cericato GO, da Silveira ER et al. How common is dry mouth? systematic review and meta-regression analysis of prevalence estimates. *Braz Dent J* 2018;29:606-18.
11. Adolfsson A, Lenér F, Marklund B et al. Prevalence of dry mouth in adult patients in primary health care. *Acta Odontol Scand* 2022;80:605-10.
12. Wolff A, Joshi RK, Ekström J et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by

the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs* 2017;17:1-28.

13. 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.
14. 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.
15. Xu F, Laguna L, Sarkar A. Aging-related changes in quantity and quality of saliva: where do we stand in our understanding? *J Texture Stud* 2019;50:27-35.
16. Pedersen AML. Diseases causing oral dryness. In: Carpenter G, ed. *Dry Mouth: a clinical guide on causes, effects and treatments*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, New York, 1st ed., 2015;7-32.
17. Mercadante V, Smith DK, Abdalla-Aslan R et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and/or xerostomia induced by non-surgical cancer therapies: prevention strategies. *Support Care Cancer* 2025;33:87.
18. Larsen KR, Johansen JD, Reibel J et al. Oral symptoms and salivary findings in oral lichen planus, oral lichenoid lesions and stomatitis. *BMC Oral Health* 2017;17:103.
19. Canfora F, Calabria E, Spagnuolo G et al. Salivary complaints in burning mouth syndrome: a cross sectional study on 500 patients. *J Clin Med* 2023;12:5561.
20. Fortuna G, Whitmire S, Sullivan K et al. Impact of medications on salivary flow rate in patients with xerostomia: a retrospective study by the Xeromeds Consortium. *Clin Oral Invest* 2023;27:235-48.
21. WORLD HEALTH ORGANISATION. ATC Classification. (Set 2025 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
22. Teoh CXW, Thng M, Lau S et al. Dry mouth effects from drugs used for depression, anxiety, schizophrenia and bipolar mood disorder in adults: systematic review. *BJPsych Open* 2023;9:e53.
23. WORLD HEALTH ORGANISATION. International Classification of Disease, ICD-10, kapitel V. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. (Set 2025 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
24. NATIONALT VIDENCENTER FOR DEMENS. Forekomst af demens i Danmark (Set 2025 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://videnscenterfordemens.dk/da/forekomst-af-demens-i-danmark>
25. Lexomboon D, Tan EC, Höjjer J et al. The effect of xerostomic medication on oral health in persons with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:1080-5.
26. Sørensen CE, Hansen NL, Mortensen EL et al. Hyposalivation and poor dental health status are potential correlates of age-related cognitive decline in late midlife in Danish men. *Front Aging Neurosci* 2018;10:10.
27. Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med* 2013;62:132-44.
28. Barbe AG, Heinzler A, Derman S et al. Hyposalivation and xerostomia among Parkinson's disease patients and its impact on quality of life. *Oral Dis* 2017;23:464-70.
29. Baram S, Thomsen CE, Øzhayat EB et al. Orofacial function and temporomandibular disorders in Parkinson's Disease: a case-controlled study. *BMC Oral Health* 2023;23:381.
30. van Wamelen DJ, Leta V, Johnson J et al. Drooling in Parkinson's disease: prevalence and progression from the non-motor international longitudinal study. *Dysphagia* 2020;35:955-61.
31. Baer AN, Hammitt KM. Sjögren's disease, not syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1347-8.
32. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16047.
33. Sembler-Møller ML, Belstrøm D, Loch H et al. Next-generation sequencing of whole saliva from patients with primary Sjögren's syndrome and non-Sjögren's sicca reveals comparable salivary microbiota. *J Oral Microbiol* 2019;11:1660566.
34. Maarse F, Jager DHJ, Alterch S et al. Sjögren's syndrome is not a risk factor for periodontal disease: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 1:225-33.
35. de Vries SAG, Tan CXW, Bouma G et al. Salivary function and oral health problems in Crohn's Disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1361-7.
36. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S67-74.
37. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019;62:408-17.
38. Wang Y, Xing L, Yu H et al. Prevalence of dental caries in children and adolescents with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2019;19:213.
39. Coelho A, Paula A, Mota M et al. Dental caries and bacterial load in saliva and dental biofilm of type 1 diabetics on continuous subcutaneous insulin infusion. *J Appl Oral Sci* 2018;26:e20170500.
40. Zhou G, Shu X, Long Y et al. Dental caries and salivary alterations in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2024;150:105321.
41. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1039-60.
42. Bichsel D, Lanfranchi M, Attin T et al. Evaluation of oral prophylaxis during and after intensity-modulated radiotherapy due to head and neck cancer – a retrospective study. *Clin Oral Invest* 2016;20:721-6.
43. Hey J, Seidel J, Schweyen R et al. The influence of parotid gland sparing on radiation damages of dental hard tissues. *Clin Oral Invest* 2013;17:1619-25.
44. Sunavala-Dossabhoj G. Radioactive iodine: an unappreciated threat to salivary gland function. *Oral Dis* 2018;24:198-201.
45. Dahllöf G, Wondimu B, Barr-Agholme M et al. Xerostomia in children and adolescents after stem cell transplantation conditioned with total body irradiation or busulfan. *Oral Oncol* 2011;47:915-9.
46. Legert KG, Remberger M, Ringdén O et al. Salivary secretion in children after fractionated or single-dose TBI. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:404-10.
47. Laheij AMGA, Fregnani ER, de Macedo LD et al. Oral chronic graft-versus-host disease and oral health after allogeneic hematopoietic cell transplantation – what the care team needs to know. *Transplant Cell Ther* 2024;30:S548-58.
48. Toan NK, Ahn SG. Aging-related metabolic dysfunction in the salivary gland: a review of the literature. *Int J Mol Sci* 2021;22:5835.
49. Affoo RH, Foley N, Garrick R et al. Meta-analysis of salivary flow rates in young and older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2142-51.
50. Kullaa AM, Asikainen P, Herrala M et al. Microstructure of oral epithelial cells as an underlying basis for salivary mucosal pellicle. *Ultrastruct Pathol* 2014;38:382-6.