



# Proefschriften 25 jaar na dato 23. Ontwikkelingen in preventie en behandeling van xerostomie

Vijftientig jaar geleden was de behandeling van xerostomie vooral symptomatisch. Het arsenaal aan middelen bestond destijds vooral uit sialogoga, mondspoelmiddelen en speekselsubstituten. Sindsdien is er weinig veranderd in de symptomatische therapie van xerostomie. Methoden om het ontstaan van xerostomie te voorkomen of de ernst te verminderen stonden toentertijd nog in hun kinderschoenen en aan methoden om een beschadigde speekselklier te herstellen dacht men nog niet. De laatste 2 decennia zijn echter grote veranderingen opgetreden. Zo zijn de radiatiemethoden veranderd, waardoor de cumulatieve radiatiedosis op de speekselklieren sterk is afgenomen. Momenteel zijn er zelfs methoden in ontwikkeling om een door radiotherapie beschadigde speekselklier te herstellen. Daarnaast zijn recent medicamenten geïntroduceerd om in te grijpen in het ziekteproces bij het syndroom van Sjögren, waardoor ook hier een zeker herstel van functie kan worden bewerkstelligd.

Vissink A. Proefschriften 25 jaar na dato 23. Ontwikkelingen in preventie en behandeling van xerostomie  
 Ned Tijdschr Tandheelkd 2010; 117: 453-459  
 doi: 10.5177/ntvt/2010.09.10126

## Inleiding

De belangrijke fysiologische betekenis van speeksel voor de mens wordt duidelijk wanneer teveel of te weinig speeksel wordt geproduceerd. Vooral een tekort aan speeksel leidt tot klachten, zoals xerostomie (het gevoel van een droge mond), problemen met kauwen, slikken, spreken en slapen, en een verhoogde gevoeligheid voor het ontstaan van cariës en orale infecties. De levenskwaliteit en het dagelijkse functioneren van patiënten met xerostomieklaachten zijn vaak sterk beperkt (Vissink et al, 1987; Meijer et al, 2009; Jensen et al, 2010a).

Vijftientig jaar geleden verscheen het proefschrift 'Xerostomia. Development, properties and application of a mucin-containing saliva substitute' (Vissink, 1985). Sindsdien heeft zich een beperkt aantal ontwikkelingen voorgedaan op het gebied van de speekselsubstituten. De grootste veranderingen hebben zich voorgedaan op het terrein van de preventie van (ernstige) xerostomie, het afremmen van de progressie van het onderliggende ziektebeeld en het herstel van de verloren functie van een speekselklier als neveneffect van radiotherapie in het hoofd-halsgebied. In dit artikel wordt hieraan aandacht geschonken.

## Behandeling van xerostomie anno 1985

De kern van de behandeling van xerostomie en hyposialie vormde in 1985, evenals tegenwoordig, het antwoord op de onderstaande vragen:

- Wat is de oorzaak van de droge mond? Als de oorzaak kan worden vastgesteld, kan de behandeling hiervan

## Wat weten we?

Een tekort aan speeksel leidt tot mondproblemen, zoals een droog en branderig gevoel, problemen met kauwen, slikken, spreken en slapen, en een verhoogde gevoeligheid voor het ontstaan van cariës en orale infecties. De kern van de behandeling van xerostomie was symptomatisch door mechanische of farmaceutische stimulering, mondspoelmiddelen en speekselsubstituten.

## Wat is nieuw?

De grootste veranderingen in de behandeling van xerostomie hebben zich de afgelopen 2 decennia voorgedaan op het terrein van het voorkomen van het ontstaan van xerostomie, het afremmen van de progressie van het onderliggende ziektebeeld en het herstel van de verloren functie van een speekselklier.

## Praktijktoeepassing

Nieuwe, doelgerichte radiatietechnieken, zoals intensiteits-gemoduleerde radiotherapie (IMRT), beperken de radiatieschade aan speekselklieren. Functieherstel van beschadigde speekselklieren door genterapie, stamceltherapie of door inzet van biologicals is veelbelovend, maar nog in een testen onderzoeksfase.

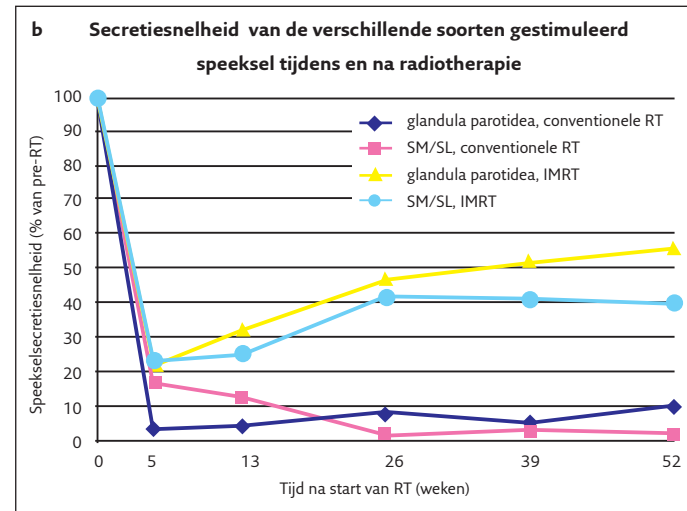
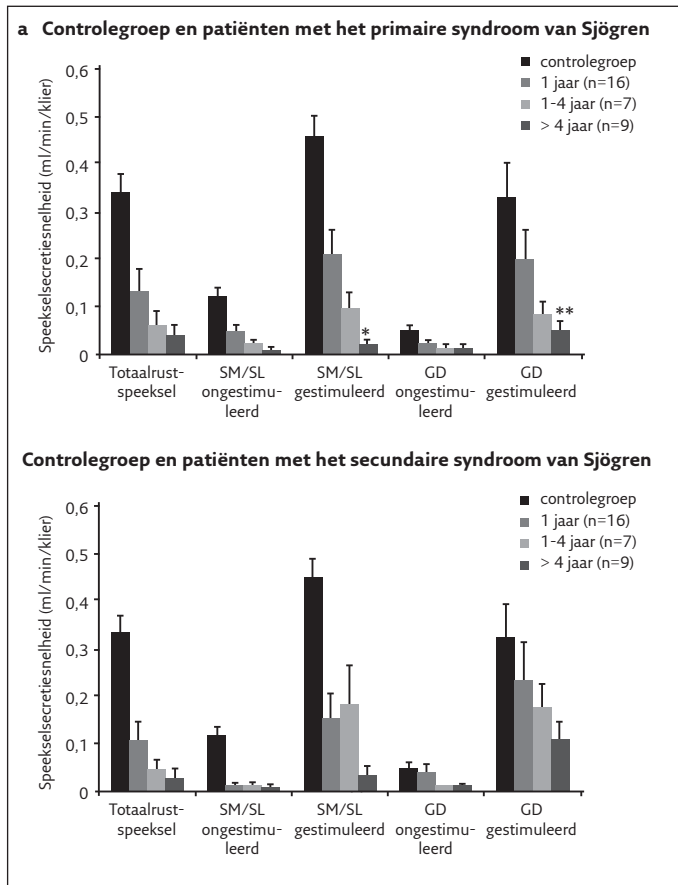
enerzijds aan de basis staan van het wegnemen van dit probleem, en anderzijds, als de oorzaak niet kan worden wegnomen, aan het verminderen van de symptomen?

- Als de oorzaak niet kan worden vastgesteld of de ingestelde behandeling de klacht slechts gedeeltelijk verlicht, is het dan mogelijk de speekselsecretie tot een voldoende niveau te stimuleren?
- Als stimulering van de speekselsecretie onvoldoende effect sorteert, kan men dan de klacht bestrijden met mondspoelmiddelen of speekselsubstituten?
- Wat moet er verder worden gedaan om gebitsproblemen en ontstekingen van de orale weefsels te voorkomen?

## Bevochtiging

Voor sommige patiënten is het voortdurend bevochtigen van de mond met water de eenvoudigste en meest doeltreffende manier om het gevoel van monddroogheid te verminderen. Voor het verkrijgen van een milde, zure smaak kan een schijfje citroen of limoen aan een glas water worden toegevoegd om de speekselsecretie te stimuleren. Deze aanpak heeft echter zijn beperkingen. Water bevochtigt weliswaar de orale weefsels, maar beklijft niet (Vissink et al, 1986). De mond voelt snel weer droog aan, waardoor de patiënt opnieuw een slok water moet nemen om zijn mond te bevochtigen.





**Afb. 1.** Afname van de speekselsecretiesnelheid als functie van de tijd.

**a.** Patiënten met het primaire en secundaire syndroom van Sjögren. De tijdstippen < 1 jaar, 1-4 jaar en > 4 jaar staan voor de tijd dat de patiënt xerostomie ervaart (Pijpe et al, 2009). SM/SL: glandula submandibulars/sublingualis; GD: glandula parotidea.  
**b.** Patiënten die radiotherapie hebben ondergaan vanwege een tumor in het hoofd-halsgebied (Jensen et al 2010a). SM/SL: glandula submandibulars/sublingualis; RT: radiotherapie; IMRT: intensiteitsgemoduleerde radiotherapie.

### Mechanische en gustatoire stimulering

Stimulering van de speekselsecretie is alleen zinvol als de speekselklier nog een zekere secretoire potentie heeft. Een dergelijke potentie is vooral aanwezig bij patiënten die lijden aan een door medicamenten geïnduceerde xerostomie en bij patiënten met een vroeg stadium van het syndroom van Sjögren (afb. 1a). Patiënten met een voortgeschreden stadium van het syndroom van Sjögren of patiënten die xerostomie hebben ontwikkeld ten gevolge van radiotherapie in het hoofd-halsgebied hebben gewoonlijk geen of onvoldoende baat bij een dergelijke aanpak (afb. 1b). Een eenvoudige wijze om de speekselsecretie te stimuleren is het kauwen op een, bij voorkeur niet kleverige, suikervrije kauwgom of het zuigen op een, bij voorkeur suikervrij, snoepje (afb. 2a en b).

### Medicamenteuze stimulering

De 2 voornaamste, door de Amerikaanse Food and Drug Administration goedgekeurde medicamenten om de speekselsecretie te stimuleren, zijn de muscarine-agonisten pilocarpine en cevimeline (Johnson et al, 1993; Petrone et al, 2002). Muscarine stimuleert het parasympathische zenuwstelsel en heeft dus een cholinerge werking. Pilocarpine is een niet-selectieve muscarine-agonist; cevimeline heeft een hoge affiniteit voor M1 en M3 muscarine-receptoren. In het hart en in de longen bevinden zich vooral M2 en M4 receptoren. Hierdoor leidt het gebruik van cevimeline vermoedelijk tot minder cardiale- en/of pulmonale bijwerkingen. Dit is echter nog niet onderbouwd door klinische onderzoeken; bovendien is cevimeline nog niet in Nederland verkrijgbaar. Vaak voorkomende bijwerkingen van pilocarpine en cevimeline zijn transpireren, blozen, mictiedrang en gastro-intestinale klachten. Deze bijwerkingen komen vaak voor, maar zijn zelden ernstig. De gebruikelijke dosis voor pilo-

**Afb. 2.** Stimulering van de speekselsecretie.

**a.** Een veelheid aan hulpmiddelen wordt door patiënten gebruikt om de speekselsecretie te bevorderen. **b.** Een praktische mechanische stimulus voor de speekselsecretie is kauwgom. Bij patiënten met een gebitsprothese geniet een niet-plakkerige kauwgom de voorkeur.





Afb. 3. Sommige fabrikanten brengen een lijn van producten uit die specifiek zijn gericht op patiënten met xerostomie.

carpine is 5 tot 7,5 mg, 3-4 keer per dag (Wiseman et al, 1995). De werkingsduur is ongeveer 2 tot 3 uur. De gebruikelijke dosis voor cevimeline is 30 mg, driemaal daags (Petrone et al, 2002). Cevimeline werkt 3 tot 4 uur.

### Overige aanbevelingen voor stimulering

Zoals al eerder vermeld, wordt water, hoewel het veel minder effectief is dan speeksel, verreweg het meest door patiënten gebruikt om hun monddroogheidsklachten te verminderen. Het drinken van water bij de maaltijd is zinvol omdat water de smaakbeleving bevordert, de vorming van een voedselbolus verbetert en kauwen en slikken vergemakkelijkt. Frequent gebruik van suikervrije, koolzuurhoudende dranken wordt niet aanbevolen bij dentate patiënten omdat veel van deze dranken een hoge zuurgraad hebben en daardoor demineralisatie van gebitselementen kunnen bevorderen. Daarnaast leiden dergelijke dranken vaak tot irritatie van de orale slijmvliezen.

Er is een groot aantal mondspoelmiddelen op de markt voor mensen met xerostomie. Helaas bevatten sommige alcohol, suiker en/of sterke smaakstoffen. Daarnaast is er een grote verscheidenheid aan speekselsubstituten. Aanvankelijk waren deze vooral gebaseerd op carboxymethyl-

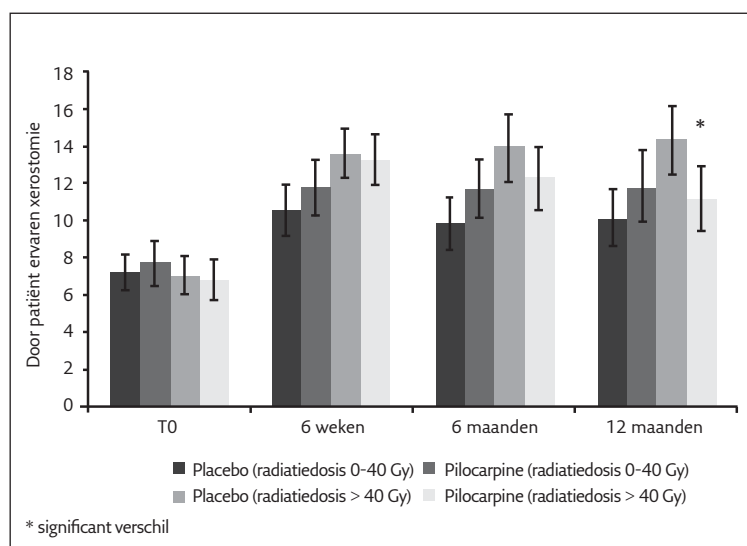
cellulose (Glandosane®) en mucine (Saliva Orthana®) (Matzker en Schreiber, 1972; 's Gravenmade et al, 1974; Vissink et al, 1983). Later werd aangetoond dat bijvoorbeeld ook xanthaangom (Xialine®) een goede basis is voor een speekselsubstituut (Van der Reijden et al, 1996). Het merendeel van de substituten betreft een vloeistof; een aantal substituten is beschikbaar in de vorm van een orale gel (Oral Balance®, BioXtra®) (afb. 3) (Regelink et al, 1998). Hoewel in placebogecontroleerd onderzoek kon worden aangetoond dat speekselsubstituten effectiever zijn dan water, zien patiënten toch vaak na enige tijd af van het gebruik van speekselsubstituten en gebruiken ze weer water (Fox et al, 1997; Momm et al, 2005).

Als leidraad voor het kiezen van het beste alternatief kunnen de hierna volgende aanbevelingen worden gebruikt (Regelink et al, 1998).

*Ernstige hyposialie.* Aanbevolen wordt een speekselsubstituut met gel-achtige eigenschappen te gebruiken gedurende de nacht en wanneer de dagelijkse activiteiten op een laag niveau zijn. Gedurende de dag wordt de voorkeur gegeven aan een speekselsubstituut met visco-elastische eigenschappen die lijken op die van speeksel. Dit betreft vooral de speekselsubstituten op basis van mucinen en xanthaangom.

*Matige hyposialie.* Als met gustatoire, mechanische en/of medicamenteuze stimulering de speekselsecretie niet voldoende kan worden aangezet, moet de voorkeur worden gegeven aan speekselsubstituten met een lage visco-elasticiteit, zoals speekselsubstituten met lage concentraties aan carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, mucine of xanthaangom. Zo nodig kan een substituut een beetje worden verdund met water. Tijdens de nacht of als de mond erg droog aanvoelt (vaak in perioden met rust), is het gebruik van een gel nuttig.

*Milde hyposialie.* De speekselklieren van patiënten met een milde hyposialie hebben veelal een voldoende secretoire



Afb. 4. Vermindering van xerotomie. Vooral patiënten bij wie de glandula parotidea met een gemiddelde radiatiedosis > 40 Gy zijn behandeld, lijken baat te kunnen hebben bij het dagelijks gebruik van pilocarpine (4 dd 5 mg) tijdens de periode van radiotherapie (Burlage et al, 2008). Een hogere score staat voor ernstigere xerostomie. T0 is de uitgangswaarde voor de radiotherapie.

potentie. Stimulering van de speekselsecretie met mechanische, gustatoire en/of medicamenteuze sialogoga geniet dan de voorkeur. Bij deze patiënten is weinig verbetering te verwachten van het gebruik van speekselsubstituten.

Ten slotte moet worden gemeld dat het zinvol is om meerdere typen substituten bij een patiënt uit te proberen. Als het ene type niet helpt, kan een ander type wel verlichting brengen (Van der Reijden et al, 1996; Momm et al, 2005).

### Latere ontwikkelingen

De focus voor de behandeling van xerostomie is in de loop der jaren verschoven naar de preventie en het verminderen van xerostomie door beperking van radiatieschade aan speekselklierweefsel (afb. 1b) en door de stimulering van functieherstel (afb. 4). Beperking van de radiatieschade gebeurt met nieuwe radiatiemethoden en door toepassing van radiatiebeschermers en pilocarpine. Functieherstel kan worden nagestreefd met gentherapie en stamceltherapie.

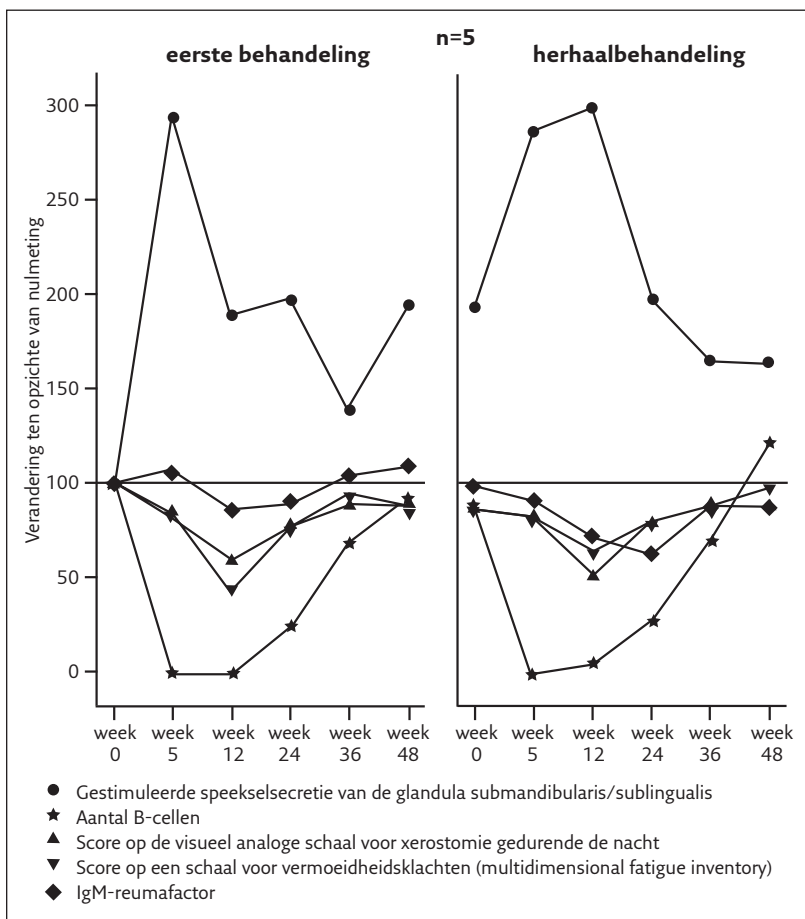
Bij de auto-immuunziekten zijn nog geen methoden ontwikkeld die het ontstaan van xerostomie kunnen voorkomen.

De behandeling van auto-immuunziekten is daardoor nog grotendeels symptomatisch (stimulering, speekselsubstituten). Wel zijn er aanwijzingen dat door de toepassing van therapeutische eiwitten, zogeheten biologicals, de progressie van het syndroom van Sjögren kan worden afgeremd en zelfs regeneratie van speekselklierweefsel kan worden bewerkstelligd (afb. 5).

### Nieuwe radiatiemethoden

Conventionele radiotherapieschema's (5 x 2 Gy, 6-7 weken), waarbij het grootste deel van de speekselklieren in het behandelde gebied is gelegen, leiden tot een snelle daling van de speekselproductie tijdens de eerste week van de radiotherapie, waarna de speekselsecretie geleidelijk verder afneemt tot minder dan 10% van de uitgangswaarde (afb. 1b) (Liu et al, 1990; Valdez et al, 1993; Burlage et al, 2001). Om de radiatieschade van speekselklierweefsel te beperken, heeft men radiatiemethoden en radiatieschema's ontwikkeld met als doel zoveel mogelijk weefsel van de glandulae parotidaeae en de glandulae submandibulares te sparen. Met intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) kan nauwkeurig worden bepaald welke gebieden een hogere of lagere radiatiedosis moeten ondergaan. Hierdoor is het mogelijk de doelweefsels (de tumor en de lymfeklieren) te behandelen met een hoge radiatiedosis en tegelijkertijd de dosis op de omliggende normale weefsels,

### Onderzoek en wetenschap



Afb. 5. Vermindering van xerotomie. Een behandeling van patiënten met het primaire syndroom van Sjögren met rituximab leidt onder andere tot een verbetering van de speekselsecretie en een afname van de vermoeidheidsklachten (Meijer et al, 2009b).

vooral de speekselklieren, te verminderen. IMRT wordt momenteel aanbevolen als de standaardtherapie in de behandeling van tumoren in het hoofd-halsgebied. IMRT leidt tot een lagere cumulatieve dosis op de glandulae parotidaeae, de glandulae submandibulares en/of de accessoire speekselklieren en is daarmee een waardevol middel in de strijd tegen xerostomie (afb. 1b) (Jensen et al, 2010b). Een belangrijke kanttekening hierbij is dat, hoewel IMRT in vergelijking met conventionele radiotherapie resulteert in een significante vermindering van xerostomie, nog steeds ongeveer 40% van de patiënten klaagt over xerostomie (Vergeer et al, 2009).

Door het toepassen van de nieuwste radiatiemethoden, vooral methoden waarbij wordt gebruikgemaakt van geladen deeltjes – zoals protonen in plaats van de momenteel gebruikte fotonen – kan in de nabije toekomst mogelijk een nog betere sparing van speekselklierweefsel worden bewerkstelligd. Het potentiële voordeel van protonen is inmiddels onderzocht in een aantal vergelijkende onderzoeken die waren gericht op het verlagen van de cumulatieve dosis op kritieke organen. Hieruit kwam naar voren dat de dosis op kritieke organen aanzienlijk kan worden verminderd wanneer protonen worden gebruikt. Door het gebruik van protonen kan mogelijk een afname van het aantal patiënten met persistente xerostomieklachten met 70-80% worden bereikt (Van de Water et al, 2008).



### Radiatiebeschermers

Een andere mogelijkheid om radiatieschade van speekselklierweefsel te verminderen, is het toedienen van een radiatiebeschermer als amifostine. Amifostine is een zogeheten radicaalscavenger. Dat is een stof die de zuurstofradicalen die vrijkomen tijdens de radiotherapie opvangt en daarmee de schade aan de weefsels in het behandelde gebied vermindert. Omdat amifostine in veel grotere mate wordt opgenomen door de speekselklieren dan door tumorweefsel, leidt een bepaalde dosis radiotherapie tot meer schade in tumorweefsel dan in speekselklieren (Wasserman et al, 2005). Hoewel amifostine de mate van xerostomie vermindert, blijft circa de helft van de met amifostine behandelde patiënten veel hinder ondervinden van xerostomie. Bovendien is de behandeling erg duur en gaat vooral intraveneuze toediening gepaard met veel bijwerkingen. Subcutane toediening, die even effectief lijkt te zijn als dagelijkse intraveneuze toediening, wordt door patiënten beter verdragen (Anné et al, 2007).

### Pilocarpine

Pilocarpine vermindert bij een deel van de patiënten de mond- droogheidsklachten. De functionele winst vervalt echter zodra de toediening van pilocarpine wordt gestopt (Johnson et al, 1993; LeVeque et al, 1993). Een meer blijvend effect wordt gezien wanneer met het toedienen van pilocarpine wordt begonnen vóór de radiotherapie. De toediening wordt voortgezet tijdens de radiotherapie en wordt daarna gestopt. Het gunstige effect van pilocarpine werd vooral gezien als de gemiddelde cumulatieve dosis op de glandulae parotidae hoger was dan 40 Gy (afb. 4) (Burlage et al, 2008). Pilocarpine wordt veel beter verdragen dan amifostine en is veel goedkoper.

### Gentherapie

Baum et al (2009) hebben een methode ontwikkeld waarbij door een transfectie met een adenovirus een gen in het buis- systeem van de speekselklieren tot expressie kan worden gebracht. De klierbuizen gaan hierdoor water afscheiden. Het lijkt bijzonder om hiervoor de klierbuizen te gebruiken omdat klierbuiscellen als niet-waterdoorlatend worden beschouwd. Ze hebben immers geen 'waterkanaal' in hun plasmamembranen. De keuze voor de klierbuiscomponent is hier echter goed verdedigbaar omdat speekselklierbuizen radiotherapie beter doorstaan dan acinaire cellen. Delporte et al (1997) hebben daarom geopperd dat juist de overlevende klierbuiscellen op de een of andere wijze zouden moeten worden aangezet tot het afscheiden van water en er moet vervolgens een route voor het vervoer van water worden aangebracht in het lumenale membraan van deze cellen. Hiervoor zou men het humane eiwit aquaporine-1 (hAQP1) kunnen gebruiken (Preston en Agre, 1991). Dit eiwit draagt zorgt voor een snel transport van water over een membraan als een osmotische gradiënt aanwezig is.

In dierexperimentele onderzoeken werd aangetoond dat transfectie van het klierbuissysteem met een recombinant adenovirus serotype 5, waarin een vector die codeert voor hAQP1 is aangebracht (AdhAQP1), leidt tot toename van de

### Onderzoek en wetenschap

speekselsecretie (Delporte et al, 1997; He et al, 1998; Shan et al, 2005). Momenteel wordt in de Verenigde Staten de eerste fase van een onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een door radiotherapie verminderde speekselklierfunctie om te beoordelen of transfectie met AdhAQP1 veilig en effectief is. De eerste resultaten zijn veelbelovend (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00372320>).

### Stamceltherapie

Orgaanfalen na radiotherapie wordt vooral veroorzaakt door een verminderde vervanging van gedifferentieerde cellen in een orgaan als gevolg van sterilisatie van hun voorloper- of stamcellen. Speekselklieren hebben echter een aanzienlijk regeneratievermogen. Het onderbinden van de hoofdafvoergang van een speekselklier leidt onder meer tot degeneratie en verlies van acinaire cellen. Als echter de ligatuur wordt verwijderd, wordt dit binnen enkele weken gevolgd door een bijna volledig herstel van het 'verdwenen' acinaire celcompartiment. Radiotherapie leidt eveneens tot verlies van acinaire cellen. De herstelpotentie na radiotherapie is vooral afhankelijk van de cumulatieve radiatiedosis en in het bijzonder met het daarmee samenhangende aantal stamcellen dat de radiotherapie heeft overleefd (Lombaert et al, 2008b). Het vaak geconstateerde gebrek aan spontaan herstel van de functionele cellen is derhalve te wijten aan het door radiotherapie veroorzaakte verlies van de in de speekselklier aanwezige stamcellen.

Om het regeneratieve potentieel van speekselklieren na radiotherapie te vergroten, zou mogelijk een vorm van stamceltherapie kunnen worden toegepast met als doel het herstellen van de weefselhomeostase (Coppes en Stokman, 2010). Deze aanpak is zinvol omdat na radiotherapie weliswaar secretoire cellen verloren gaan, maar het secretoire compartiment blijft bestaan en dan vooral de klierbuiscomponent die immers ook de stamcellen van de speekselklieren bevat. Deze klierbuiscomponent kan hier dan functioneren als natuurlijke niche voor het aanslaan van de getransplanteerde cellen. Lombaert et al (2008a) bleken in staat uit speekselklieren een stamcelfractie te isoleren. Door na de radiotherapie deze stamcelfractie te injecteren in een door radiotherapie beschadigde glandula submandibularis kon regeneratie van het secretoire parenchym worden bewerkstelligd. Drie maanden na de transplantatie was in een aantal proefdieren de speekselklierfunctie volledig hersteld (Lombaert et al, 2008a). Daarnaast bleken de onderzoekers ook in staat stamcellen uit humane glandulae parotidae en glandulae submandibulares te isoleren en in kweek te brengen (Lombaert et al, 2008a). Deze bevindingen brengen humane klinische toepassing van deze therapie binnen handbereik (Coppes en Stokman, 2010).

### Biologicals

Recent zijn veelbelovende resultaten gerapporteerd over de toepassing van biologicals in de behandeling van het syndroom van Sjögren (Pijpe et al, 2009; Meijer et al, 2009b; Meijer et al, 2010). Bij de behandeling van het syndroom van Sjögren is vooral de biological rituximab effectief geble-

ken (afb. 5). Behandeling met rituximab resulteerde gedurende circa 9 maanden in een sterke verlichting van de klachten van de mond en de ogen, een afname van de vermoeidheid en een afname van het aantal extraglandulaire manifestaties (Meijer et al, 2009b; Meijer et al 2010). Herbehandeling met rituximab resulteerde in een soortgelijk positief effect op de genoemde klachten (Meijer et al 2009b). Bovendien kon in histopathologisch onderzoek van biopten van glandulae parotidae worden aangetoond dat een behandeling met rituximab resulteerde in regeneratie van het secretoire parenchym (Pijpe et al 2009).

### Epiloog

Helaas zijn er nog weinig vooruitzichten om de symptomatische therapie bij xerostomieklachten te kunnen verbeteren. Des te belangrijker zijn de inspanningen om het ontstaan van xerostomie te voorkomen en de functie van een beschadigde speekselklier te kunnen herstellen. De huidige ontwikkelingen binnen de radiatiemethoden om doelgericht de radiotherapie te kunnen toedienen met een maximale sparing van de normale weefsels dragen daaraan sterk bij, evenals de ontwikkeling van steeds effectievere biologicals om auto-immuunziekten effectief te kunnen behandelen en de progressie hiervan te kunnen afremmen.

### Literatuur

- \* Anné PR, Machtay M, Rosenthal DI, et al. A Phase II trial of subcutaneous amifostine and radiation therapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 445-452.
- \* Baum BJ, Zheng C, Cotrim AP, et al. Aquaporin-1 gene transfer to correct radiation-induced salivary hypofunction. In: Beitz E (ed.). *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
- \* Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, Stokman MA, Vissink A. Parotid and submandibular/sublingual flow during high dose radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001; 61: 271-274.
- \* Burlage FR, Roesink JM, Kampinga HH, et al. Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 14-22.
- \* Coppes RP, Stokman MA. Stem cells and the repair of radiation-induced salivary gland damage *Oral Dis* 2010; geaccepteerd.
- \* Delporte C, O'Connell BC, He X, et al. Increased fluid secretion after adenovira-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA to irradiated rat salivary glands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 3268-3273.
- \* Fox PC. Management of dry mouth. *Dent Clin North Am* 1997; 41: 863-876.
- \* 's-Gravenmade EJ, Roukema DA, Panders AK. The effects of mucin-containing artificial saliva on severe xerostomia. *Int J Oral Surg* 1974; 3: 435-439.
- \* He X, Kuijpers GA, Goping G, et al. A polarized salivary cell monolayer useful for studying transepithelial fluid movement in vitro. *Pflugers Arch* 1998; 435: 375-381.
- \* Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: incidence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010a; 18: 1039-1060.

### Onderzoek en wetenschap

- \* Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010b; 18: 1061-1079.
- \* Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *New Eng J Med* 1993; 329: 390-395.
- \* LeVeque FG, Montgomery F, Potter D, et al. A multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1124-1131.
- \* Liu RP, Fleming TJ, Toth BB, et al. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 724-729.
- \* Lombaert IM, Brunsting JF, Wierenga PK, et al. Rescue of salivary gland function after stem cell transplantation in irradiated glands. *PLoS One* 2008a; 30: e2063.
- \* Lombaert IM, Brunsting JF, Wierenga PK, Kampinga HH, Haan G de, Coppes RP. Keratinocyte growth factor prevents radiation damage to salivary glands by expansion of the stem/progenitor pool. *Stem Cells* 2008b; 26: 2595-2601.
- \* Matzker J, Schreiber J. Synthetischer Speichel zur Therapie der Hyposalien insbesondere bei der radiogenen Sialadenitis. *Z Laryngol Rinol Otol* 1972; 51: 422-428.
- \* Meijer JM, Meiners P, Vissink A, et al. Effective rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 960-968.
- \* Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009a; 48: 1077-1082.
- \* Meijer JM, Pijpe J, Vissink A, Kallenberg CG, Bootsma H. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: extended follow-up, safety and efficacy of retreatment. *Ann Rheum Dis* 2009b; 68: 284-285.
- \* Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, et al. Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 231-236.
- \* Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 748-754.
- \* Pijpe J, Meijer JM, Bootsma H, et al. Clinical and histologic evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3251-3256.
- \* Preston GM, Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 11110-11114.
- \* Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer based saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int* 1998; 29: 383-388.
- \* Reijden WA van der, Kwaak H van der, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 57-63.
- \* Shan Z, Li J, Zheng C, Liu X, et al. Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the human aquaporin-1 cDNA to irradiated miniature pig parotid glands. *Mol Ther* 2005; 11: 444-451.
- \* Valdez JH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in

- patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 41-47.
- \* Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1-8.
  - \* Vissink A. Xerostomia. Development, properties and application of a mucin-containing saliva substitute. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1985. Academisch proefschrift.
  - \* Vissink A, 's-Gravenmade EJ, Panders AK, et al. A clinical comparison between commercially available mucin- and CMC-containing saliva substitutes. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 232-238.
  - \* Vissink A, Jong HP de, Busscher HJ, Arends J, Gravenmade EJ. Wetting properties of human saliva and saliva substitutes. *J Dent Res* 1986; 65: 1121-1124.
  - \* Vissink A, Schaub RMH, Rijn LJ van, Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A. The efficacy of mucin-containing artificial saliva in alleviating symptoms of xerostomia. *Gerodontology* 1987; 6: 95-101.
  - \* Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and-neck cancer: 2 year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 985-990.
  - \* Water T van de, Lomax T, Bijl HP, Schilstra K, Hug E, Langendijk JA. Comparative treatment planning study between Scanned Intensity Modulated Proton Therapy and Photon Therapy in complex oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2008; 88 (Suppl. 2): S77-S78.
  - \* Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs* 1995; 49: 143-155.

### Summary

#### Theses 25 years after date 23. Developments in the prevention and treatment of xerostomia

*Twenty-five years ago, the treatment of xerostomia was predominantly symptomatic. At that time, the treatment possibilities were mainly sialogogues, mouthrinses and saliva substitutes. Since then, there have been few changes in the symptomatic treatment of xerostomia. Methods to prevent the development of xerostomia or to reduce its severity were then in their infancy and methods aiming to regenerate a damaged salivary gland did not exist. During the last 2 decades, however, great changes have taken place. New radiation techniques reducing the cumulative dose on salivary glands have been introduced. At the moment techniques are being developed to regenerate the secretory potential of a salivary gland damaged by radiotherapy. In addition, biologicals have recently been introduced which make it possible to intervene in the process of disease associated with Sjögren's syndrome, by means of which here, too, a degree of regeneration of function can be achieved.*

### Bron

A. Vissink  
 Uit de afdeling Kaakchirurgie van het Universitair Medisch Centrum  
 Groningen  
 Datum van acceptatie: 10 juni 2010  
 Adres: prof. dr. A. Vissink, UMC Groningen, postbus 30.001,  
 9700 RB Groningen  
 a.vissink@kchir.umcg.nl

