



Serie: *Medicamenten en mondzorg.* Systematisch literatuuronderzoek naar effect van medicatie op de speekselklieren

Samenvatting. Evidencebased overzichten van medicamenten die medicatie-geïnduceerde disfunctie van de speekselklieren, zoals hyposialie of het gevoel van een droge mond (xerostomie) veroorzaken, ontbreken. Voor het samenstellen van een lijst met medicamenten die de speekselklierfunctie beïnvloeden werd in elektronische databases gezocht naar relevante literatuur (tot juli 2013). Van de 3.867 gevonden artikelen voldeden 269 artikelen aan de inclusiecriteria (relevantie, kwaliteit van de onderzoeksmethoden, bewijskracht). In totaal 56 actieve stoffen met een grotere bewijskracht en 50 actieve stoffen met een matige bewijskracht voor het veroorzaken van een speekselklierdisfunctie werden in deze artikelen beschreven. Hoewel xerostomie algemeen als resultaat werd vermeld, was zelden het objectieve effect op de speekselsecretie gemeten. Xerostomie was bovendien vooral gerapporteerd als negatieve bijwerking in plaats van als het beoogde resultaat van medicatiegebruik. Van de medicatie met een gedocumenteerd effect op de speekselklierfunctie of -symptomen werd een uitgebreid overzicht samengesteld dat voor mondzorgverleners behulpzaam kan zijn bij het evalueren van patiënten met monddroogheidsklachten.

Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, Narayana N, Villa A, Sia YW, Aliko A, McGowan R, Kerr R, Jensen SB, Vissink A, Dawes C. Serie: Medicamenten en mondzorg. Systematisch literatuuronderzoek naar effect van medicatie op de speekselklieren
Ned Tijdschr Tandheelkd 2018; 125: 593-601
doi: <https://doi.org/10.5177/ntvt.2018.11.18203>

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- bent u bekend met de lijst van medicamenten die als bijwerking hyposialie, xerostomie, sialorrhoea, smaakstoornis, verhoogde cariësfrequentie of *Candida*-infecties veroorzaken;
- begrijpt u de wijze van indeling van de diverse lijsten (online beschikbaar) en kunt u deze gebruiken in de praktijk.

Inleiding

Stijging van de levensverwachting, vergrijzing van de bevolking en de relatie tussen deze ontwikkelingen en polyfarmacie, waren de afgelopen decennia fascinerende onderwerpen. In de wereldgezondheidsstatistieken van 2014 werd melding gemaakt van een levensverwachting van 63 jaar voor jongens en 73 jaar voor meisjes geboren in 2012 (WHO, 2014). Zelfs in landen met achterblijvende economische welvaart was sprake van een stijging van de levensverwachting. Het bereiken van een hogere leeftijd gaat echter ook gepaard met een groter aantal



lateerd aan medicatie-geïnduceerde disfunctie van de speekselklieren (DA, CD, JE, AMP, GP en ArV), een onderzoeksbibliothecaris (RM), een groepshoofd (AW) en 2 leden van de WWOM VI Stuurgroep (SBJ en ARK). Het literatuuronderzoek werd uitgevoerd op geleide van de criteria van de taakgroep WWOM IV en in het PRISMA-(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)rapport (Moher et al, 2009; Baccaglini et al, 2007).

Stap 1. Bepaling van de reikwijdte van het onderzoek

Het literatuuronderzoek ging in op 7 onderzoeksvragen, te weten:

aandoeningen waaraan de mens lijdt en een toenemend gebruik van medicamenten.

Het gebruik van medicatie kan negatieve bijwerkingen hebben onder andere op de speekselklieren, zoals hypofunctie van de speekselklieren (met een objectief gemeten afname van de secretie), objectieve sialorrhea (zeer overvloedige speekselsecretie), xerostomie (een subjectief gevoel van monddroogheid) en subjectieve sialorrhea (het gevoel teveel speeksel te hebben). Tot de mogelijke gevolgen van een dergelijke speekselklierdisfunctie behoren tandcariës, mondbranden, smaakstoornissen, *Candida*-infecties en pijnlijke slijmvliezen.

In de huidige literatuur worden nauwelijks richtlijnen gegeven voor mondzorgverleners met betrekking tot het voorschrijven van medicatie die een negatieve bijwerkingen op de speekselklieren kan hebben. Meestal beperkt deze informatie zich tot informatie van de fabrikant, casuïstiek of op oorspronkelijke onderzoeksartikelen waarin geen algemene lijst van medicamenten is opgenomen (Smit en Burtner, 1994; Sreebny en Schwartz, 1997; Wolff en Stahl, 1999; Scully, 2003, Scully en Bagan-Sebastian, 2004; Smidt et al, 2010; Sreebny, 2010; Smidt et al, 2011; Nguyen et al, 2014; Lynge Pedersen et al, 2015). Een systematisch evidencebased overzicht van medicamenten met een objectief vastgestelde medicatie-geïnduceerde disfunctie van de speekselklieren (in het Engels 'medication-induced salivary gland dysfunction', afgekort MISGD), xerostomie of subjectieve sialorrhea ontbreekt. Om die reden heeft de projectgroep medicatie-geïnduceerde disfunctie van de speekselklieren van de World Workshop on Oral Medicine VI (WWOM VI) de huidige kennis over dit onderwerp geïnventariseerd en een lijst samengesteld van medicamenten met een objectief gemeten effect op de speekselklierfunctie (Wolff et al, 2017).

Materiaal en methode

De projectgroep medicatie-geïnduceerde disfunctie van de speekselklieren bestond uit 5 literatuuronderzoekers (AA, RJ, NN, YS en AlV), 6 deskundigen in vakgebieden gere-

Van welke medicamenten is gerapporteerd dat zij de onderstaande effecten induceerden:

1. speekselklierdisfunctie bij mensen;
2. speekselklierdisfunctie bij dieren;
3. xerostomie zonder objectief vastgestelde speekselklierdisfunctie;
4. kwijlen zonder objectief vastgestelde speekselklierdisfunctie;
5. xerostomiegerelateerde symptomen in de mond zonder objectief vastgestelde speekselklierdisfunctie anders dan bovenmatige monddroogheid of vochtigheid
6. rapportage van xerostomie gelinkt aan het gebruik van medicatie zonder dat deze medicatie is getoetst op inductie van speekselklierdisfunctie;
7. rapportage van kwijlen gelinkt aan het gebruik van medicamenten zonder dat deze medicatie is getoetst op inductie van speekselklierdisfunctie.

Stap 2. Selectie van zoektermen

Voor iedere onderzoeksvraag werden de volgende zoektermen geselecteerd:

Vraag 1: Medicatie/geneesmiddelen/mensen EN speekselklierdisfunctie, xerostomie, monddroogheid, verminderde speekselsecretie, hyposalivatie, sialorrhea, kwijlen.

Vraag 2: Medicatie/geneesmiddelen/dieren EN speekselklierdisfunctie, xerostomie, monddroogheid, verminderde speekselsecretie, hyposalivatie, sialorrhea, kwijlen.

Vraag 3: Medicatie/geneesmiddelen EN xerostomie, monddroogheid, hyposalivatie MAAR GEEN speekselklierdisfunctie.

Vraag 4: Medicatie/geneesmiddelen EN kwijlen/sialorrhea/hypersalivatie/ptyalisme/toegenomen speekselsecretie MAAR GEEN speekselklierdisfunctie.

Vraag 5: Medicatie/geneesmiddelen EN speekselklieren/speeksel/xerostomie/monddroogheid/hyposalivatie MAAR GEEN speekselklierdisfunctie.

Vraag 6: Medicatie/geneesmiddelen EN speekselklieren/ speeksel/xerostomie/monddroogheid/hyposalivatie MAAR GEEN speekselklierdisfunctie/beoordeling.

Vraag 7: Medicatie/geneesmiddelen EN kwijlen/sialorhea/ hypersalivatie/ ptyalisme MAAR GEEN speekselklierdisfunctie/beoordeling.

Stap 3. Literatuuronderzoek

De laatste literatuurzoekopdracht werd uitgevoerd op 30 juni 2013 in de databases van PubMed, Embase en Web of Science, op basis van de geselecteerde zoektermen. Er waren geen beperkingen ten aanzien van publicatiedatum, het soort publicatie of de taal. Tevens werden de leden van de onderzoeksgroep gevraagd naar interessante artikelen die door middel van verwijzingen of handmatig zoeken werden gevonden. Ten slotte werd handmatig gezocht in de literatuurlijsten van geschikte wetenschappelijke artikelen. Na het verwijderen van dubbele vermeldingen bleven er 3.867 vermeldingen over.

Stap 4. Screenen van vermeldingen op geschiktheid

Alle 3.867 vermeldingen werden afzonderlijk gescreend door de onderzoekers, onder supervisie van de adviseurs. Artikelen werden bewaard voor nadere analyse dan wel uitgesloten omdat relevantie ontbrak met betrekking tot een van de onderzoeksvragen. Deze screening resulteerde in 269 artikelen die relevant waren voor de voornoemde onderzoeksvragen.

Stap 5. Selectie van artikelen op basis van soort onderzoek, relevantie en mate van bewijskracht

De diverse onderzoekers werden gekalibreerd alvorens de diverse artikelen te beoordelen op mate van relevantie en bewijskracht. Vervolgens werden de artikelen verdeeld onder de onderzoekers en beoordeeld op relevantie en daarna op bewijskracht van de bijwerkingen.

Algemene criteria voor het includeren of uitsluiten van medicatie

Geïnccludeerd werden artikelen waarin medicamenten werden beschreven waarbij medicatie-geïnduceerde speekselklierdisfunctie objectief was vastgesteld. Geëxcludeerd werden artikelen waarin medicamenten of een combinatie van 2 of meer medicamenten zonder specificatie van de medicatie-geïnduceerde speekselklierdisfunctie per medicament werden beschreven, evenals artikelen waarin medicamenten werden beschreven die nog in onderzoek waren en nog niet verkrijgbaar waren op de markt bij het schrijven van dit artikel. De in de geïnccludeerde artikelen

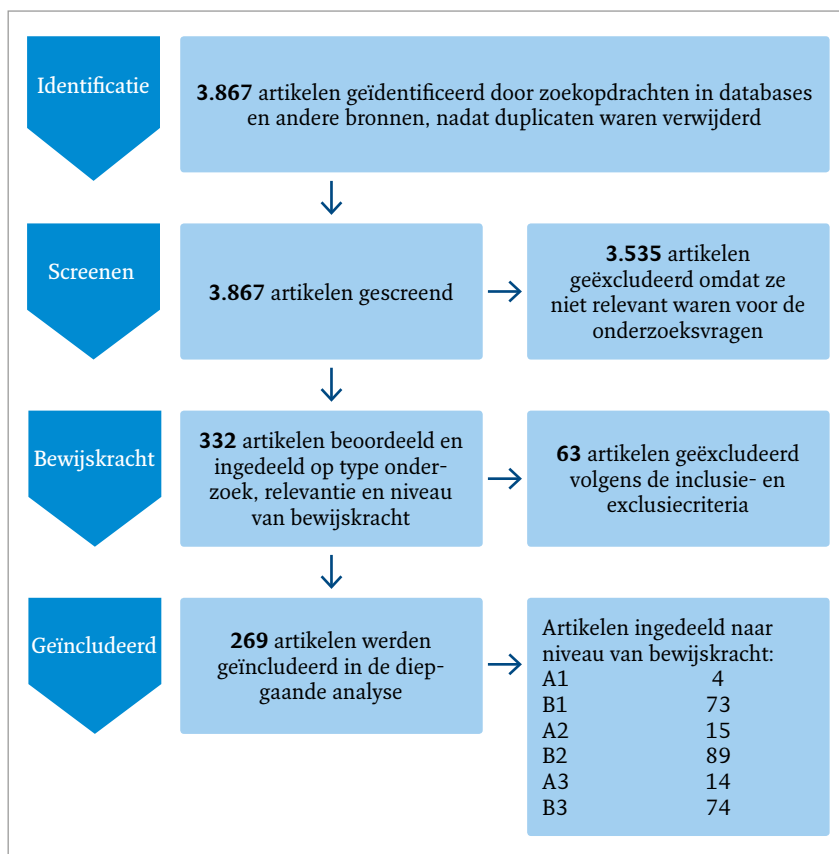
beschreven medicamenten werden gerangschikt op basis van de volgende beoordelingen:

1. De mate van relevantie: niveau A (onderzoek gewijd aan medicatie-geïnduceerde speekselklierdisfunctie of xerostomie) of niveau B (onderzoek gewijd aan negatieve bijwerkingen van medicamenten).
2. De bewijskracht gebaseerd op de ladder van evidence van de gebruikte onderzoeksmethode: niveau 1 (meta-analyses, systematische literatuuronderzoeken en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek), niveau 2 (open-labelonderzoek, observationeel onderzoek, dieronderzoeken en epidemiologisch onderzoek) of niveau 3 (beschrijvende beoordelingen en studieboeken).

In aanvulling op het type onderzoek (gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, literatuuronderzoek, enzovoorts), werden de kwaliteit van de onderzoeksopzet en de uitvoering ervan in overweging genomen bij het toekennen van het niveau van bewijskracht. De scores werden toegekend in de volgorde van afnemend niveau van bewijskracht, namelijk: A1 > B1 > A2 > B2 > A3 > B3.

Stap 6. Diepgaande analyse

Op basis van interpretatie van het onderzoeksmateriaal door internationale speekselexperts werd een diepgaande analyse verricht. Onder toezicht van het hoofd van de projectgroep medicatie-geïnduceerde speekselklierdisfunctie en de adviseurs CD en JE werden de resterende 332 geselecteerde publicaties door onderzoeker RJ gescreend door het lezen van de volledige tekst. Nog eens 63 artikelen werden uitgesloten, bijvoorbeeld omdat het beoor-



Afb. 1. Aangepast PRISMA stroomdiagram van het proces van de literatuurselectie.

delen van medicatie-geïnduceerde speekselklierdisfunctie en xerostomie als resultaat van ondergeschikt belang waren. Hierdoor bleven uiteindelijk 269 artikelen over voor een diepgaande analyse. Afbeelding 1 is een weergave van de stappen van het werkproces en de verdeling van de geïncorporeerde artikelen op basis van het toegekende niveau van hun bewijskracht.

Op basis van stap 6 konden 3 lijsten met medicamenten worden samengesteld:

1. 56 medicamenten met grote bewijskracht die werden genoemd in artikelen met scores A1 of B1.
2. 50 medicamenten met matige bewijskracht die werden genoemd in artikelen met scores A2 of B2, maar niet in artikelen met scores A1 of B1.
3. 48 medicamenten met geringe bewijskracht die werden genoemd in artikelen met scores gelijk aan of lager dan A3 of B3.

Resultaten

Anatomisch Therapeutisch Chemische classificatie van medicamenten

Het World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ontwikkelde een classificatiesysteem, het Anatomisch Therapeutisch Chemische (ATC) classificatiesysteem, voor het rangschikken van medicamenten. Dit classificatiesysteem werd gebruikt in het onderhavige onderzoek en verdeelt medicamenten in 5 verschillende categorieën op basis van het orgaan of anatomisch systeem waarop zij effect hebben en op basis van hun chemische, farmacologische en therapeutische eigenschappen. Het eerste niveau omvat 14 hoofdgroepen gebaseerd op de regio waar deze medicamenten in

het menselijk lichaam werkzaam zijn (eerste niveau) en de therapeutische subgroepen die onder deze hoofdgroepen vallen (tweede niveau). De derde en vierde niveaus behelzen de farmacologische en chemische subgroepen. Het vijfde niveau betreft de chemische samenstelling.

In 9 van de 14 hoofdgroepen komen medicamenten voor waarvan met ten minste een matige mate van bewijskracht kan worden gesteld dat zij kunnen worden gerelateerd aan het veroorzaken van een speekselklierdisfunctie: het spijsverteringsstelsel en de stofwisseling, het cardiovasculaire systeem, het genito-urinaire systeem en de geslachtshormonen, anti-infectiva voor systemische toepassing, antineoplasmata en immunomodulerende middelen, het skeletale spierstelsel, het zenuwstelsel, de ademhalingswegen en de zintuigen. Het tweede niveau (in totaal 94 subgroepen) bevat 26 stoffen die met een bewijskracht (22 groot, 4 matig) kunnen worden gelinkt aan een speekselklierdisfunctie, namelijk medicamenten voor gastro-intestinale stoornissen, anti-emetica en nauseantica, middelen tegen zwaarlijvigheid, bloeddrukverlagende middelen, diuretica, bètablokkers, calciumantagonisten, urologische spasmolytica, antineoplasmata, spierverslappers, medicamenten voor de behandeling van botziekten, pijnstillers, anti-epileptica, anti-Parkinson-medicatie, psycholeptica, psychoanaleptica, andere op het zenuwstelsel gerichte middelen, antimuscarinerige middelen voor toepassing bij obstructieve luchtwegaandoeningen, anti-histaminica voor systemische toepassing en oogheelkundige preparaten (zie bij online artikel link naar tab. 1). Voor het vierde niveau (882 subgroepen) bevatten 64 subgroepen medicamenten die een speekselklierdisfunctie kunnen veroorzaken, in 37 van deze subgroepen met een hoge mate van zekerheid. Op het vijfde en laatste niveau

Medicament	Xerostomie	Sialorrhoea	Smaakstoornis	Verhoogde cariësfrequentie	Candida-infecties
Amitriptyline			x		
Bevacizumab			x		
Buprenorfine			x		
Bupropion	x				
Chloortpromazine				x	
Clonidine	x	x			
Clozapine	x	x			
Duloxetine	x				
Fluoxetine	x		x		
Lithium				x	
Olanzapine	x	x			x
Oxybutynine	x				
Quetiapine	x	x	x		
Risperidon		x			
Sertraline					
Solifenacine	x				
Tolterodine	x				
Venlafaxine	x	x			

Tabel 3. Medicamenten waarvan vaststaat dat zij de speekselklierfunctie beïnvloeden.

was sprake van 106 medicamenten die een speekselklierdisfunctie kunnen veroorzaken, waarvan 56 medicamenten een hoge mate van zekerheid (zie bij online artikel link naar tab. 2).

Medicamenten met grote bewijskracht

Van 56 medicamenten staat vast dat zij de speekselklierfunctie beïnvloeden. Deze medicamenten behoren tot 9 van de 10 belangrijkste anatomische systemen op het eerste niveau van het ATC-classificatiesysteem: het spijsverteringsstelsel en de stofwisseling (A), het cardiovasculaire systeem (C), het genito-urinaire systeem en de geslachtshormonen (G), antineoplastische en immunomodulerende middelen (L), het skeletale spierstelsel (M), het zenuwstelsel (N), de ademhalingswegen (R) en de zintuigen (S). Meer dan de helft van deze medicamenten (36 medicamenten) valt in de ATC-hoofdgroep zenuwstelsel. Het vaakst werden in de literatuur oxybutynine (21 artikelen), tolterodine (19), duloxetine (19), quetiapine (14), bupropion (12), olanzapine (11), solifenacine (11), clozapine (9), fluoxetine (9) en venlafaxine (8) genoemd. Oxybutynine, tolterodine en solifenacine zijn urologische spasmolytica, de werking van de overige medicamenten betrof het zenuwstelsel. Van al deze medicamenten werd gerapporteerd dat zij xerostomie veroorzaken. Van alendroninezuur, amitriptyline, atropine, clonidine, fluoxetine, furosemide, oxybutynine, paroxetine, scopolamine, sertraline, solifenacine en tolterodine was ook aangetoond dat deze medicamenten de speekselsecretie daadwerkelijk verminderden. Sialorrhoea werd aangetroffen als negatieve bijwerking van clozapine, olanzapine en venlafaxine, als geneesmiddelen die daadwerkelijk leiden tot een overvloedige speekselsecretie, en van quetiapine en risperidon werd sialorrhoea als een symptoom vermeld. In dit opzicht is clonidine een bijzonder medicament, omdat dit zowel kan leiden tot een vermeerderde als verminderde speekselsecretie (Praharay et al, 2012; Godoy et al, 2013). Smaakstoornissen werden gerapporteerd bij het gebruik van amitriptyline, bevacizumab, buprenorfine, fluoxetine, quetiapine en sertraline. Een verhoogde cariësfrequentie werd gerapporteerd bij het gebruik van chloorpromazine en lithium. *Candida*-infecties werden vaker gezien bij het gebruik van olanzapine. In tabel 3 is van deze bevindingen een overzicht gemaakt.

Medicamenten met matige bewijskracht

Voor 50 medicamenten werd een matig niveau van bewijskracht gevonden voor hun effecten op de speekselklieren. Deze medicamenten behoorden tot de 7 van de 10 belangrijkste anatomische systemen (eerste niveau): het spijsverteringsstelsel en de stofwisseling, het cardiovasculaire systeem, het genito-urinaire systeem en de geslachtshormonen, anti-infectiva voor systemische toepassing, het zenuwstelsel en de ademhalingswegen. Ook nu waren medicamenten die behoorden tot de ATC-categorie 'zenuwstelsel' de meest genoemde medicamenten (zie bij online artikel link naar tab. 4). Xerostomie is een negatieve bijwerking van alle in tabel 4 genoemde medicamenten met

uitzondering van clobazam, terwijl hyposialie werd vermeld bij het gebruik van darifenacine en metoprolol. Over enalapril, haloperidol en methyldopa werd gerapporteerd dat zij een subjectief gevoel van sialorrhoea veroorzaakten. Objectieve sialorrhoea werd uitsluitend gerapporteerd bij het gebruik van clobazam. Bij 3 medicamenten (azelastine, enalapril en fluvoxamine) werd een verband gerapporteerd met mondbranden en bij 1 (haloperidol) met cariës.

Medicamenten met geringe bewijskracht

In totaal werd over 48 medicamenten gerapporteerd dat zij een scala aan negatieve bijwerkingen in de mond veroorzaakten, waaronder xerostomie, hyposialie, sialorrhoea, smaakstoornissen, mondbranden en cariës in het gebit (zie bij online artikel link naar tab. 5).

Discussie

Speeksel speelt een essentiële rol bij het handhaven van de gezondheid en het functioneren van de mond. De functies betreffen onder andere 1. het vochtig houden en 2. lubrificeren (mucinen) van de slijmvliezen, 3. de smaakgevoelwording (alleen stoffen die in oplossing zijn worden geproefd), 4. de afbraak van zetmeel (amylase), 5. het bufferen van zuren (bicarbonaat, fosfaat, eiwit), 6. het beschermen van de gebitselementen tegen de inwerking van zuren, 7. het moduleren van de orale microflora (antibacteriële, antivirale en antischimmelcomponenten) en 8. het bevorderen van wondgenezing (Dawes et al, 2015).

Medicamenten kunnen van invloed zijn op verschillende structuren in het centrale en perifere zenuwstelsel. Aangezien de secretoire cellen van de speekselklieren bevatten diverse receptoren (onder andere muscarinerge M1- en M3-receptoren, α 1- en β 1-adrenerge receptoren) die worden gestimuleerd om de speekselsecretie te stimuleren of te remmen (Villa et al, 2016). Medicamenten kunnen ook op deze receptoren inwerken en zodoende de speekselsecretie remmen of stimuleren. Echter, het is niet in alle gevallen duidelijk waardoor een bepaald medicament monddroogheid veroorzaakt, zo is niet duidelijk waarom alendroninezuur de speekselsecretie kan remmen (Eviö et al, 2006).

Van de antimuscarinerge medicamenten is bekend dat zij monddroogheid induceren omdat zij de parasymphatische (cholinerge) innervatie van de speekselklieren remmen. Klinisch onderzoek bij mensen naar het effect van atropine, een van de meest bekende medicamenten die de speekselsecretie remmen, is niettemin schaars. Dit in tegenstelling tot de talrijke dieronderzoeken, te beginnen met de waarnemingen van de pioniers op het gebied van de fysiologie van speeksel, sinds 1870.

Het aantal patiënten dat nadelige effecten ondervindt van een bepaald medicament hangt, evenals de ernst van het effect van het medicament, meestal samen met de dosering. Veelal ontbreken hiervoor helaas de harde cijfers. Een tekort aan speeksel komt vaak tot uiting als het gevoel van monddroogheid (xerostomie), dit gevoel kan echter ook ontstaan zonder dat de speekselsecretie daadwerkelijk

Praktische toepassing van lijsten medicamenten (tabellen 1, 2 en 4)



Tabellen 1, 2 en 4 zijn bij het online artikel (<https://doi.org/ntvt.2018.11.18203>) beschikbaar gesteld en kunnen worden gedownload en geprint.

Tabellen 1, 2, en 4 kunnen klinici en onderzoekers helpen bij het overwegen óf de medicamenten die zij voorschrijven of onderzoeken kunnen leiden tot speekselklierdisfunctie of xerostomie. Mogelijke scenario's zijn:

Scenario A

Clinici moeten beoordelen welke medicamenten uit de medicatielijst van hun patiënten potentieel negatieve bijwerkingen hebben op de speekselklieren. Een clinicus kan daartoe de volgende stappen uitvoeren:

- i. de medicamenten op alfabetische volgorde opzoeken in **tabellen 2 en 4**;
- ii. als de medicamenten niet worden gevonden, zijn er waarschijnlijk geen harde aanwijzingen voor negatieve bijwerkingen op de speekselklieren;
- iii. als de medicamenten worden gevonden en men meer wil weten over het type medicatie: zoek in **tabel 1** met behulp van de ATC-code(s) zoals gevonden in kolom 2 van **tabellen 2 en 4**. Deze codes staan in de laatste kolom van **tabel 1** in alfabetische en numerieke volgorde.

Scenario B

Alvorens een medicatie voor te schrijven, wil een clinicus de mogelijke negatieve bijwerkingen op de speekselklieren afwegen. Hiervoor kan de bovenstaande beslissingsboom (i t/m iii) worden gebruikt.

Scenario C

Een patiënt klaagt na behandeling over speekselproblemen, de clinicus kan echter geen van de medicamenten vinden in **tabellen 2 of 4**. Als de medicamenten op enig niveau tot dezelfde ATC-categorie behoren, is het echter aannemelijk dat andere medicatie uit deze ATC-categorie die niet in deze tabellen is opgenomen, ook van invloed kan zijn op de speekselklieren. Medicatie tegen zwaarlijvigheid, zoals fenfluramine, amfepramon, ethylamfetamine, cathine, clobenzorex en lorcaserin zijn allemaal 'centraal werkende

anti-obesitasproducten', ATC A08AA (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology), en kunnen op dezelfde manier werken als dexfenfluramine, dat thuishoort in dezelfde categorie en staat vermeld in **tabel 4**. Een dergelijk verband kan de symptomen van de patiënt verklaren.

Scenario D

Een clinicus moet medicatie voorschrijven aan een patiënt met het syndroom van Sjögren of aan een patiënt die radiotherapie heeft ondergaan in het hoofd-halsgebied en wil voorkomen dat de xerostomie van de patiënt verergert. Als het vereiste medicament bijvoorbeeld een spierverslapper is, kan de clinicus de ATC-website (www.whocc/atc_ddd_index) doorzoeken onder 'spierverslappers' en vervolgens de subgroepen en **tabel 1** controleren. Daar is te vinden dat 'andere centraal werkende middelen' van invloed kunnen zijn op de speekselklieren en de clinicus kan vervolgens een medicament kiezen dat behoort tot een van de andere subgroepen.

Scenario E

Een onderzoeker wil weten of een bepaald type medicatie van invloed is op de speekselklieren en op welk niveau van bewijskracht.

- i. de onderzoeker kan beginnen **tabel 1** te doorzoeken op het type medicatie op basis van het anatomische systeem waarop het werkzaam is (eerste niveau), het therapeutische effect (tweede niveau), de chemische eigenschap (vierde niveau) of de chemische stofnaam (vijfde niveau).
- ii. als er geen relevante categorie wordt gevonden, is er waarschijnlijk voor deze soort medicatie hard bewijs voor negatieve bijwerkingen met invloed op de speekselklieren.
- iii. als het soort medicatie op een van de niveaus vetgedrukt staat, kan in **tabel 2** worden gezocht naar een van de medicamenten op het vijfde niveau van de categorie. Hier staan de medicamenten gerangschikt in alfabetische volgorde en is informatie beschikbaar over bijvoorbeeld het type en aantal publicaties en de literatuurverwijzingen.
- iv. als het soort medicatie wordt gevonden maar het staat niet vetgedrukt, kan de onderzoeker doorgaan zoals hierboven in (iii) maar in **tabel 4** in plaats van **tabel 2**.

is verminderd. Voorts wijst een aantal onderzoeken op een verband tussen de incidentie van xerostomie en de aantallen en doses medicamenten: des te meer medicamenten worden gebruikt, des te vaker de patiënt xerostomie ervaart (Aliko et al, 2015).

Hoe het beste medicatie-geïnduceerde speekselklierdisfunctie te beheersen, is vooral gebaseerd op een empirische benadering. Een veelheid aan lokale middelen, zoals een spray met appelzuur, suikervrije kauwgom of snoep is toegepast voor het bevochtigen en lubriceren van de mond. Deze middelen kunnen vooral behulpzaam zijn als de speekselsecretie nog is te stimuleren. Parasympathomime-

tische medicamenten met sterke muscarinerge-stimulerende eigenschappen, zoals pilocarpine en cevimeline (niet beschikbaar in Nederland), en anticholinesterasen (remmers van het metabolisme van acetylcholinemetabolisme) worden gebruikt als systemische medicatie ter bevordering van de speekselsecretie. Deze middelen kunnen de speekselsecretie bij patiënten met een medicatiegerelateerde xerostomie en/of hyposialie aanzienlijk vergroten, maar de toepassing wordt beperkt door de bijwerkingen van deze medicamenten. Het plaatselijk aanbrengen van deze systemisch werkende medicamenten op het mondslijmvlies zou een alternatieve benadering kunnen zijn met moge-

lijk minder bijwerkingen. Elektrostimulatie vormt mogelijk een alternatief.

Andere methoden voor het verminderen van medicatiegeïnduceerde speekselklierdisfunctie zijn het verminderen van het aantal medicamenten, het verlagen van doseringen of het vervangen van de medicatie door medicamenten of samenstellingen met minder xerogene effecten. Hiervoor is een goede, nauwe samenwerking tussen mondzorgverleners (die te maken krijgen met de negatieve bijwerkingen) en voorschrijvende artsen vereist (Villa et al, 2015).

Het hoofddoel van dit artikel was het invullen van leemtes met betrekking tot het werkelijke effect van medicamenten op de speeksselfunctie zoals gerapporteerd in de literatuur. Het is echter nog steeds mogelijk dat medicamenten over het hoofd werden gezien en de lijsten in de (online beschikbaar gestelde) tabellen 2 en 4 niet volledig zijn. Benadrukt moet worden dat het bepalen van de bewijskracht (hoe echt is het effect op de speekselklierfunctie dat wordt geclaimd) van de in de diverse artikelen gerapporteerde effecten een grote opgave was. Bijgevolg is het aantal medicamenten dat is opgenomen in deze tabellen kleiner dan in veel andere artikelen die rapporteren over de effecten van medicamenten op de speekselklierfunctie (Smith en Burtner, 1997; Sreebny en Schwartz, 1997; Wolff en Stahl, 1999; Scully, 2003; Scully en Bagan-Sebastian, 2004; Sreebny, 2010; Nguyen et al, 2014). In dit artikel zijn immers alleen die middelen opgenomen waarvan ten minste een matig bewijs is dat ze daadwerkelijk de speekselsecretie beïnvloeden en zijn bijvoorbeeld artikelen waarin dit soort casuïstiek wordt beschreven niet opgenomen. Ook moet worden gemeld dat in dit onderzoek geen combinatiepreparaten zijn opgenomen. Echter, elk medicament zoals vermeld in de lijsten (zie online tabellen 1, 2, 4 en 5), dat deel uitmaakt van een combinatiepreparaat kan ook aanleiding geven dat dit combinatiepreparaat de speekselklierfunctie beïnvloedt. Voorts moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat bepaalde medicamenten bij afzonderlijk gebruik geen xerogeen effect hebben (en daarom niet op deze lijsten voorkomen), maar als gevolg van interactie bij gebruik in een polyfarmaciecontext wel een dergelijk effecten zouden kunnen hebben (Smidt et al, 2010; Smidt et al, 2011). Ten slotte moet worden opgemerkt dat voor sommige medicamenten die niet in deze beoordeling zijn opgenomen wegens het ontbreken van peerreviewed publicaties over hun bijwerkingen op de speekselklieren, dergelijke bijwerkingen wel kunnen worden vermeld in de productbeschrijving van de producent: in het klinisch onderzoek dat deze producent heeft verricht of met dit middel is verricht, kan een patiënt melding hebben gemaakt van het optreden van xerostomie.

Dit onderzoek wijst erop dat medicamenten die op meerdere systemen van het lichaam inwerken, vaak ook de speekselklierfunctie kunnen beïnvloeden. Op de hogere

niveaus van het classificatiesysteem lijken uit de analyse specifiekere details voort te komen over de medicamenten en de manier waarop zij speekselklierdisfunctie en xerostomie bewerkstelligen. Op basis van dit gegeven kan worden geprobeerd worden om uit deze lijsten een alternatief medicament te kiezen met een vergelijkbaar effect op het beoogde systeem, maar met minder negatieve bijwerkingen op de speekselklieren. Het is niet onaanneemelijk dat andere medicamenten op hetzelfde niveau van het classificatiesysteem, vooral op het vierde niveau van de ATC-classificatie, vergelijkbare effecten hebben op de speekselklieren als het medicament waarvoor vervanging wordt gezocht, maar dit is geen wet van Meden en Perzen.

Maar heel weinig onderzoeken hebben daadwerkelijk de speekselsecretie gemeten in de context van een negatieve bijwerking van medicamenten (Eviö et al, 2006; de Almeida et al, 2008; Smidt et al, 2010; Smidt et al, 2011). Ook zijn veelal de resultaten van objectieve metingen niet gecorreleerd aan het subjectieve gevoelen van patiënten die deze medicamenten gebruikten. Bij dieronderzoeken is vaak het effect van een bepaald medicament op de speekselsecretiesnelheid wel vastgesteld, maar daar ontbreekt uiteraard altijd een directe koppeling met hoe droog de bek van dat dier werd (O'Conner en Bowen, 1994; Sakaguchi et al, 2005; Oki et al, 2006; Naruganahalli et al, 2007; Allison et al, 2012; Godoy et al, 2013).

Er is aangetoond dat xerostomie bij gezonde proefpersonen pas wordt ervaren als de ongestimuleerde secretiesnelheid van totaalspeeksel, dat is het speeksel dat door alle speekselklieren op een bepaald moment gezamenlijk wordt uitgescheiden, is verlaagd tot 40-50% van wat voor die persoon normaal is (Dawes, 1987). Ook moet nog verder worden opgehelderd of veranderingen in de samenstelling van het speeksel van invloed kunnen zijn op de subjectieve gevoelens van de patiënt. Voorts is het voornaamste probleem van de meeste medicatie-onderzoeken dat meestal niet de speekselsecretie voorafgaand aan en volgend op het toedienen van medicatie werd gemeten. In het bijzonder gold dit voor het meten van de uitgangssituatie van de ongestimuleerde speekselsecretie, dus voordat patiënten medicatie gingen gebruiken. Alleen in Zweden wordt tandheelkundestudenten geleerd de speekselsecretiesnelheden van hun patiënten te meten bij wijze van nulmeting om deze te kunnen gebruiken op het moment dat een patiënt klachten ontwikkelt. Dit is een waardevolle benadering die ook in andere landen dient te worden geïntroduceerd.

Naast het effect van medicatie op de speekselsecretie zelf worden in de literatuur tal van andere negatieve bijwerkingen in de mond gerapporteerd. Aliko et al (2015) wijzen erop dat hoewel in onderzoek het optreden van een gevoel van mondbranden of smaakstoornissen in verband worden gebracht met medicatiegeïnduceerde speekselklierdisfunctie, deze relatie niet objectief is vastgesteld.

Praktisch toepasbare lijst met xerogene medicatie op nvt.nl

In enkele artikelen, zij het met een matig of gering niveau van bewijskracht, wordt vermeld dat *Candida*-infecties en cariës vaker zouden voorkomen bij het gebruik van bepaalde medicamenten. In geen van deze onderzoeken werden de directe relatie tussen de farmacokinetiek van het medicament, het effect op speekselklieren en andere gerapporteerde negatieve bijwerkingen in de mond onderzocht (Aliko et al, 2015). Dawes et al (2015) meldden dat speeksel antischimmel-, antivirale en antibacteriële eigenschappen heeft, wat duidt op de rol van speeksel bij de beheersing van de het orale microbiom en dat in geval van een hypofunctie van de speekselklieren vaker orale *Candida*-infecties worden gezien. De relatie tussen een hypofunctie van de speekselklieren, cariës en *Candida*-infecties is alom bekend en bevestigd, maar opmerkelijk genoeg gewoonlijk niet objectief getoetst in de context van medicatie-geïnduceerde speekselklierdisfunctie.

Conclusies

De meeste onderzoekers vertrouwden op het subjectieve oordeel van personen of patiënten met betrekking tot de vraag of ze te weinig of juist overvloedige speekselsecretie hadden. Voor het beoordelen van de mogelijke effecten van veel medicamenten op de speekselsecretie luidt de conclusie dat verdere gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met speekselafname gewenst zijn. Het wordt dringend aanbevolen om in deze onderzoeken vóór en met tussenpozen na aanvang van het gebruik van medicatie ongestimuleerde en gestimuleerde speekselsecretiesnelheden te meten. Ook moet worden vastgelegd wat de subjectieve gevoelens van de patiënt zijn in de loop van de tijd. Idealiter zouden onderzoeken eveneens als doel moeten hebben veranderingen in de samenstelling van speeksel te registreren omdat ook die in verband kunnen worden gebracht met speekselklierdisfunctie.

Literature

- * 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.
- * Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 330-342.
- * de Almeida Pdel V, Gregio AM, Brancher JA, de Lima AA, Azevedo LR. Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 58-65.
- * Baccaglioni I, Brennan MT, Lockhart PB, Patton LL. 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.
- * 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 Iss): 648-653.
- * Dawes C, Pedersen AM, 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: 863-874.

- * 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: 187-193.
- * Godoy T, Riva A, Ekström J. Salivary secretion effects of the antipsychotic drug olanzapine in an animal model. *Oral Dis* 2013; 19: 151-161.
- * Lyng Pedersen AM, Nauntofte B, Smidt D, Torpet LA. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis* 2015; 21: 721-729.
- * Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264-269.
- * Naruganahalli KS, Sinha S, Hegde LG, et al. Comparative in vivo uroselectivity profiles of anticholinergics, tested in a novel anesthetized rabbit model. *Eur J Pharmacol* 2007; 572: 207-212.
- * Nguyen CT, MacEntee MI, Mintzes B, Perry TL. 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.
- * O'Connell AC, Bowen WH. Composition and flow rate of saliva and caries development in young rats following administration of lithium. *Caries Res* 1994; 28: 342-347.
- * Oki T, Takeuchi C, Yamada S. Comparative evaluation of exocrine muscarinic receptor binding characteristics and inhibition of salivation of solifenacin in mice. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 1397-1400.
- * Praharaaj SK, Jana AK, Goswami K, Das PR, Goyal N, Sinha VK. Salivary flow rate in patients with schizophrenia on clozapine. *Oral Dis* 2012; 18: 680-691.
- * Sakaguchi M, Goto K, Ichiki H, et al. Effects of Byakko-ka-ninjin-to on salivary secretion and bladder function in rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 102: 164-169.
- * Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003; 9: 165-176.
- * Scully C, Bagan-Sebastian JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 221-240.
- * Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AM. Associations between labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010; 38: 422-435.
- * Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AM. 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: 276-288.
- * 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. *Gerodontology* 1997; 14: 33-37.
- * 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: Wiley-Blackwell, 2010.
- * 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: 1563-1580.
- * Villa A, Wolff A, Narayana N, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: A systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction

tion. *Oral Dis* 2016; 22: 365-382.

- * WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A08AA&showdescription=yes.
- * WHO. World health statistics 2014. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/en/>.
- * 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 R D* 2017; 17: 1-28.
- * Wolff A, Stahl B. Reference guide to xerogenic drugs in Israel. *J Israel Dent Assoc* 1999; 16: 51-76.

Summary

Medicaments and oral healthcare. Systematic review of the literature assessing the effect of drugs on the salivary glands
Evidence-based reviews of drugs causing medication-induced salivary gland dysfunction, such as xerostomia (sensation of oral dryness) and subjective sialorrhea are lacking. To compile a list of medicaments that influence salivary gland function, electronic databases were searched for relevant articles published up to June 2013. A total of 269 papers out of 3,867 records located satisfied the inclusion criteria (relevance, quality of methodology, strength of evidence). A total of 56 active substances with a higher level of evidence and 50 active substances with a moderate level of evidence of causing salivary gland dysfunction are described in this article. While xerostomia was a commonly reported outcome, the objective effect on salivary secretion was rarely measured. Xerostomia was, moreover, mostly reported as a negative side effect instead of the intended effect of that drug. 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.

Bron

A. Wolff¹, R.K. Joshi², J. Ekström³, D. Aframian⁴, A.M.L. Pedersen⁵, G. Proctor⁶, N. Narayana⁷, A. Villa⁸, Y.W. Sia⁹, A. Aliko^{10,11}, R. McGowan¹², R. Kerr¹³, S.B. Jensen^{5,13}, A. Vissink¹⁴, C. Dawes¹⁵
 Uit ¹het Tel-Aviv Sourasky Medical Center en Saliwell Ltd. in Israël, ²de afdeling Oral Medicine & Radiology van het DAPMRV Dental College te Bangalore in India, ³de afdeling Farmacologie, Institute of Neuroscience and Physiology van de Sahlgrenska Academy/Universiteit van Gotenburg in Zweden; ⁴de Hebrew University te Jerusalem in Israël; ⁵de afdeling Odontology, Faculty of Health and Medical Sciences van de Universiteit van Kopenhagen in Denemarken, ⁶de afdeling Mucosal & Salivary Biology, Dental Institute van het King's College London in het Verenigd Koninkrijk, ⁷de afdeling Oral Biology van het UNMC College of Dentistry in de Verenigde Staten, ⁸de afdeling Oral Medicine and Dentistry, Brigham and Women's Hospital/afdeling Oral Medicine, Infection and Immunity van de Harvard School of Dental Medicine in de Verenigde Staten, ⁹de Faculty of Dentistry van de McGill University in Canada, ¹⁰de Faculty of Dental Medicine van de University of Medicine te Tirana in Albania, ¹¹het Broegelmann Research Laboratory, afdeling Clinical Science van de Universiteit van Bergen in Noorwegen, ¹²de New York University in de Verenigde Staten, ¹³de afdeling Dentistry and Oral Health van de Aarhus University in Denemarken, ¹⁴de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van de Universiteit Groningen/UMC Groningen in Nederland en ¹⁵de afdeling Oral Biology van de University of Manitoba in Canada
 Datum van acceptatie: 19 september 2018
 Adres: prof. dr. A. Vissink, UMCG, postbus 30.001, 9700 RB Groningen
a.vissink@umcg.nl

Dankwoord

De auteurs willen de volgende organisaties, personen en bedrijven bedanken voor de financiële ondersteuning van WWOM VI: de American Academy of Oral Medicine, European Association of Oral Medicine, anonieme bijdragen van patiënten van dr. David Sirois, New York University, College of Dentistry, Biocosmetics, Elsevier, Johnson & Johnson, The Oral Cancer Foundation en Unilever.

Verantwoording

Dit artikel is een vertaling van het eerder verschenen artikel: 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 R D* 2017; 17: 1-28. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0153-9>. De auteurs hebben voor vertaling en publicatie daarvan in het Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde toestemming van uitgever Springer Nature verkregen.

Op www.ntvt.nl



Tabellen 1, 2, 4 en 5 zijn bij het online artikel (<https://doi.org/ntvt.2018.11.18203>) beschikbaar gesteld en kunnen worden gedownload en geprint.