

Hyperhidrose

Hyperhidrose (overmatig zweten) komt bij 3 op de 100 Nederlanders voor en kan leiden tot groot sociaal-maatschappelijk ongemak. Medicatie en in het bijzonder antidepressiva kunnen deze klacht uitlokken. Dit kan een reden zijn om de therapie te stoppen of te willen switchen naar een ander middel. Is dit niet mogelijk, dan kan het nodig zijn om de hyperhidrose te behandelen. Dat kan met lokale middelen zoals antitranspirantsprays of -crèmes of systemische middelen zoals alfa-1-blokkers en anticholinergica. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen tijdelijke behandelingen en permanente behandelingen. In dit artikel wordt inzicht gegeven in de incidentie van hyperhidrose tijdens het gebruik van geneesmiddelen en worden handvatten gegeven om deze te behandelen.

Arne Risselada, Wim Venema

Dr. A.J. Risselada, ziekenhuisapotheker-epidemioloog-klinisch farmacoloog, Wilhelmina Ziekenhuis Assen

Drs. A.W. Venema, dermatoloog, Wilhelmina Ziekenhuis Assen; medisch adviseur van de Nederlandse Hyperhidrosis Patiëntenvereniging

Zie voor de cv's van de auteurs: www.psyfar.nl.

Leerdoelen

Na het bestuderen van dit artikel

- weet u hoe vaak hyperhidrose voorkomt bij de behandeling met geneesmiddelen, en dan met name antidepressiva
- weet u welke antidepressiva minder vaak hyperhidrose veroorzaken
- weet u welke lokale en systemische behandelingen van hyperhidrose effectief kunnen zijn
- weet u welke tijdelijke en blijvende behandelingen van hyperhidrose beschikbaar zijn
- bent u in staat een afgewogen keuze te maken voor een van de behandelingen

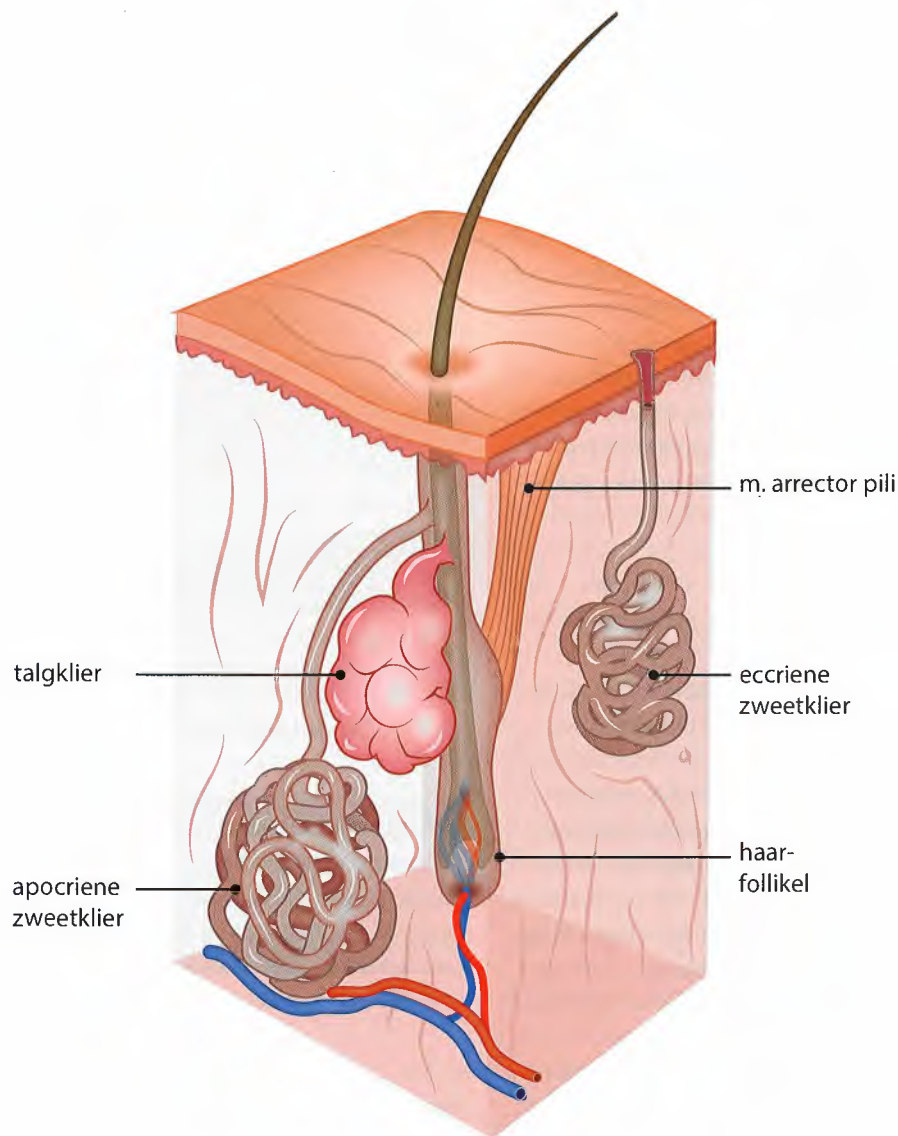
Inleiding

Zweten is een belangrijke manier voor het menselijk lichaam om de lichaamstemperatuur te kunnen reguleren. Als een grotere metabole activiteit of blootstelling aan hogere omgevingstemperaturen tot een verhoging van de lichaamstemperatuur leidt, vindt onder normale omstandigheden een respons plaats van het sympathische zenuwstelsel die resulteert in onder andere vasodilatatie en gegeneraliseerd zweten. De verdamping van het zweet zorgt vervolgens voor afkoeling van het lichaam tot een normale temperatuur, waardoor de homeostase in stand blijft. Bij hyperhidrose is sprake

Tabel 1 Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS).*

Hoe scoort u de ernst van uw hyperhidrose?	
score	antwoord
1	mijn zweten valt niet op en beïnvloedt mijn dagelijkse activiteiten niet
2	mijn zweten is draaglijk, maar beïnvloedt regelmatig mijn dagelijkse activiteiten
3	mijn zweten is nauwelijks draaglijk en beïnvloedt meestal mijn dagelijkse activiteiten
4	mijn zweten is ondraaglijk en beïnvloedt altijd mijn dagelijkse activiteiten

* De weergegeven schaal is een vertaling uit het Engels en niet gevalideerd.



Figuur 1 Onderscheid tussen eccriene en apocriene zweetklieren.

van een overmatige vorm van zweten die groter is dan nodig voor het vasthouden van een constante lichaamstemperatuur en die ook plaats kan vinden bij normale dagelijkse activiteiten of 's nachts. Hyperhidrose wordt door patiënten vaak als oncomfortabel ervaren, hetzij door de abnormale hoeveelheid vocht, hetzij door een onprettige geur, en kan leiden tot problemen in het sociale verkeer. Daarnaast kunnen complicaties in de vorm van eczeem, huidverweking en secundaire infecties optreden en kunnen er in geval van zweethanden ook problemen zijn bij het vasthouden van voorwerpen. Bij patiënten die veel last hebben van hyperhidrose kan het overmatig transpireren zelfs tot dehydratie en elektrolytstoornissen leiden. De ernst van de hyperhidrose

wordt doorgaans ingeschat met behulp van de *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS, tabel 1), omdat kwantificeren vaak moeilijk is vanwege situatieafhankelijkheid. Daarbij kan er een groot contrast zijn tussen subjectieve evaluaties met de HDSS en objectieve evaluaties met behulp van gravimetrie. In een onderzoek onder geneeskundestudenten was objectief sprake van hyperhidrose in 1,1% van de gevallen, terwijl subjectief 11,2% van de studenten last had van hyperhidrose.¹

Er worden verschillende vormen van hyperhidrose onderscheiden. Primaire hyperhidrose betreft hyperhidrose zonder onderliggende aandoening, waarbij genetische factoren waarschijnlijk een rol spelen, terwijl

secundaire hyperhidrose als gevolg van een onderliggende lichamelijke oorzaak of medicatiegebruik ontstaat. Daarnaast wordt er onderscheid gemaakt tussen lokale hyperhidrose (vaak oksels, handen en voeten) en gegeneraliseerde hyperhidrose. De prevalentie van hyperhidrose in de algemene bevolking wordt op ongeveer 3% geschat.

In de vraag- en antwoordrubriek worden regelmatig vragen gesteld over hyperhidrose en de behandeling ervan. Vrijwel altijd gaat het dan om een relatie tussen hyperhidrose en het gebruik van antidepressiva. In dit artikel wordt daarom vooral ingezoomd op secundaire hyperhidrose, en dan met name hyperhidrose ten gevolge van antidepressiva en de behandeling hiervan.

Pathofysiologie

Zweetklieren worden onderscheiden in apocriene en eccriene klieren (figuur 1).²

Apocriene zweetklieren bevinden zich met name in de oksels en rond de tepels en genitalia, en ontwikkelen zich in de puberteit onder invloed van geslachtshormonen. Apocriene zweetklieren produceren geurstoffen en feromonen en spelen dus een rol bij iemands persoonlijke geur. Apocriene klieren scheiden zweet af samen met talg. De secretie is wat vettig en mondt uit in het haarzakje. De talg kan worden omgezet door met name propionibacteriën, wat een onaangename geur kan veroorzaken. De innervatie van de apocriene zweetklieren is (nor)adrenerg.

Eccriene klieren bevinden zich over het hele lichaam en zijn vooral relevant voor de warmteregulatie doordat ze zweet produceren en in tegenstelling tot de apocriene zweetklieren dus een veel waterigere secretie afgeven die bovendien direct uitmondt op de huid. Daarnaast is het aantal eccriene klieren vele malen hoger dan het aantal apocriene klieren (respectievelijk ca. 3 miljoen vs. ca. 2000). De eccriene klieren worden geïnnerveerd door het sympathische zenuwstelsel en zijn onderdeel van het 'vluchten of vechten'-respons-systeem. Dit verklaart het onprettige gevoel dat zweten geeft en ook de reactie van anderen op iemand die zweet. Het raakt aan een primitief gevoel van gevaar, angst en vluchten. Dit is bijvoorbeeld ook de reden waarom het verlagen van de sympathicustonus met een bètablokker kan helpen.

De belangrijkste innervatie van de eccriene klieren bestaat uit twee gedeelten; een pre- en postganglionisch neuron. Het preganglionische neuron is kort, afkomstig vanuit het thoracolumbale gebied van het ruggenmerg en gebruikt acetylcholine als neurotransmitter om middels het nicotinerge ganglion met het postganglionische

Tabel 2 Aandoeningen leidend tot hyperhidrose.

lichamelijke oorzaken	voorbeelden
angststoornissen	
cardiovasculaire (chronische) ziekten	hartfalen
chronische pijnklachten	
endocriene oorzaken	hyperthyreoïdie, diabetes, jicht, zwangerschap, overgang, feochromocytoom, carcinoïdsyndroom, hyperpituitarisme
infecties	HIV, tuberculose, malaria, endocarditis
neurologische aandoeningen	ziekte van Parkinson
obesitas	
onttrekingsverschijnselen	drugs, alcohol, SSRI's, benzodiazepines, opiaten
overgang	
paraneoplastische aandoeningen	maligne lymfomen (Hodgkin, non-Hodgkin)
respiratoire insufficiëntie	

neuron te communiceren. Het postganglionische neuron voor innervatie van de zweetklier verschilt van andere sympathische postganglionische neuronen doordat het acetylcholine gebruikt om op muscarinerge receptoren aan te grijpen. Andere sympathische postganglionische neuronen maken gebruik van noradrenaline en grijpen op adrenerge receptoren aan. Er zijn aanwijzingen dat ondanks de prominente rol van acetylcholine bij de innervatie van eccriene klieren ook adrenerge neuronen betrokken zijn. Daarnaast spelen centraal gelegen noradrenerge synapsen een rol binnen de activatie van het sympathisch zenuwstelsel en speelt activatie van perifere adrenerge neuronen ook een rol in de zweetrespons.³⁻⁵

Secundaire hyperhidrose

Zoals aangegeven in de inleiding wordt secundaire hyperhidrose veroorzaakt door onderliggende lichamelijke oorzaken of medicatiegebruik. Welk gedeelte van de geschatte prevalentie van hyperhidrose door dergelijke factoren veroorzaakt wordt is niet bekend. Een aantal voorbeelden van relevante lichamelijke oorzaken

Tabel 3 Medicatie die hyperhidrose kan veroorzaken.

geneesmiddelgroep	voorbeelden
antidepressiva	SSRI's, SNRI's, TCA's, bupropion
antioestrogenen	tamoxifen, aromataseremmers
cholinerge middelen	
• agonisten	pilocarpine
• acetylcholine-esterase-remmers	rivastigmine, pyridostigmine
druggebruik	cocaïne, amfetamines
opioïden	morfine, oxycodon, fentanyl, methadon

en medicatiegebruik zijn respectievelijk in tabellen 2 en 3 weergegeven.^{2,3}

Geneesmiddel-geïnduceerde hyperhidrose

Zoals te zien is in tabel 3 zijn er verschillende groepen geneesmiddelen die hyperhidrose kunnen veroorzaken. In veel gevallen speelt hierbij logischerwijs een invloed op neurotransmitters een rol die relevant zijn voor de innervatie van de apocriene en met name eccriene zweetklieren.

Antidepressiva

Antidepressiva zijn middelen die farmacologisch sterk van elkaar kunnen verschillen, vooral als naar de groep 'overige antidepressiva' gekeken wordt. Overall wordt het gebruik van antidepressiva bij 5-14% van de patiënten geassocieerd met het ontstaan van hyperhidrose. Er bestaan wel verschillen tussen de groepen antidepressiva. Zo wordt bij het gebruik van SSRI's door circa 10% van de gebruikers hyperhidrose als bijwerking gemeld, ligt dit bij SNRI's op 5-20% en wordt bij de TCA's door circa 14% van de gebruikers melding gemaakt van hyperhidrose.^{6,7} Met name het hoge percentage bij de TCA's is opvallend, omdat deze middelen een sterk anticholinerge werking hebben waarvan je zou mogen verwachten dat die enigszins beschermt tegen het ontstaan van hyperhidrose. Ook bupropion wordt regelmatig in verband gebracht met het ontstaan van hyperhidrose. Agomelatine, mirtazapine en trazodon worden niet in verband gebracht met hyperhidrose, hoewel er in één *case report* melding gemaakt wordt van hyperhidrose na toevoeging van agomelatine

aan een bestaande behandeling met duloxetine.⁸ Het mechanisme hiervan is niet duidelijk.

Aangezien SSRI's binnen de groep antidepressiva het vaakst gebruikt worden is het niet zo vreemd dat veel vragen in de vraag- en antwoordrubriek over de behandeling van hyperhidrose tijdens het gebruik van SSRI's gaan. Een extra risico lopen de patiënten die SSRI's gebruiken in het kader van de behandeling van angststoornissen, aangezien angstklachten op zichzelf ook tot hyperhidrose kunnen leiden en SSRI's dit dus verder kunnen verergeren. Het is doorgaans ook niet een bijwerking die na verloop van tijd overgaat, hoewel een seizoensinvloed wel denkbaar is. Het ontstaan van hyperhidrose ten gevolge van antidepressiva leidt er waarschijnlijk in circa 2% van de gevallen toe dat patiënten stoppen met het gebruik van deze middelen.⁷ Het mechanisme waarmee SSRI's hyperhidrose veroorzaken is niet helemaal opgehelderd. Mogelijk is er een direct effect op 5-HT-receptoren in de hypothalamus die betrokken zijn bij de temperatuurregulatie. Ook serotonerge effecten in de ruggengraat kunnen een rol spelen. Een directe invloed van serotonerge activiteit op de thermoregulatie en hyperhidrose is ook zichtbaar als er sprake is van ernstige serotonerge toxiciteit, zoals in het geval van het serotoninesyndroom. Hyperthermie en zweten behoren immers ook tot de diagnostische criteria waarmee aanwezigheid van een serotoninesyndroom vastgesteld kan worden.

Bij SNRI's en TCA's speelt naast de eerdergenoemde serotonerge effecten ook de heropnameremming van noradrenaline een belangrijke rol in het veroorzaken van hyperhidrose, aangezien de apocriene klieren adrenerg geïnnerveerd worden, noradrenerge synapsen in activatie van het sympathisch zenuwstelsel een rol spelen, en adrenerge neuronen ook een (weliswaar kleinere) rol lijken te spelen bij de innervatie van de eccriene klieren. Bij bupropion speelt heropnameremming van noradrenaline ook een belangrijke rol in het veroorzaken van hyperhidrose, maar ook heropnameremming van dopamine draagt hieraan bij. Dat heropnameremming van dopamine een relevante rol speelt bleek uit de meta-analyse van Student et al., waarin met name de mate van heropnameremming van dopamine onderscheidend leek te zijn in het verklaren van verschillen tussen antidepressiva.⁵ Dat sertraline binnen de groep SSRI's het grootste risico op hyperhidrose leek te geven kan ook hiermee verklaard worden, aangezien sertraline in tegenstelling tot de andere SSRI's een matige affiniteit voor de dopaminetransporter heeft. Fluvoxamine leek het beste te presteren binnen de groep SSRI's.

Antidepressiva die de heropname van serotonine,

noradrenaline of dopamine niet of nauwelijks remmen, zoals mirtazapine, agomelatine en trazodon (in lage doseringen) geven mechanistisch logischerwijs ook weinig aanleiding tot hyperhidrose. Er is zelfs een *case report* waarbij additietherapie met mirtazapine leidde tot een afname van hyperhidrose door escitalopram. Dit werd toegeschreven aan de antiserotonerge eigenschappen van mirtazapine.⁹ Hetzelfde gunstige effect op hyperhidrose is ook waargenomen bij additietherapie met een lage dosis trazodon (50 mg) dat in die dosering ook vooral antiserotonerg werkt. Hyperhidrose bij patiënten met chronische pijnklachten, ten gevolge van overmatige sympathicusactivatie, kan overigens ook gunstig reageren op middelen als nortriptyline en amitriptyline als die effectief zijn in het behandelen van de pijnklachten.

Cholinerge geneesmiddelen

Aangezien acetylcholine een sleutelrol speelt in de innervatie van de eccrine klieren kunnen geneesmiddelen die de cholinerge activiteit verhogen het zweten verergeren. Dergelijke middelen kunnen onderverdeeld worden in direct werkende cholinerge agonisten, zoals pilocarpine dat vooral de muscarinereceptoren stimuleert, en indirect werkende cholinerge agonisten, zoals rivastigmine, die de afbraak van acetylcholine verminderen door remming van het acetylcholine-esterase. Cholinerge agonisten worden onder andere gebruikt in de behandeling van droge mond, glaucoom, therapieresistente obstipatie en de ziekte van Alzheimer. Een toename in transpiratie ten gevolge van het gebruik van deze medicatie is een zeer vaak voorkomende bijwerking en dosisafhankelijk (> 10%).

Opioiden

Opioiden hebben verschillende effecten op de thermoregulatie.¹⁰ Opioiden mu-receptoragonisten remmen de warmtegevoelige neuronen in het mediale preoptische gebied, waardoor de drempelwaarde voor thermoregulatie verhoogd wordt. Daarnaast hebben deze middelen mogelijk ook een effect op spinale en perifere zenuwen door remming van de afgifte van acetylcholine, waardoor de activiteit van nicotinerge en muscarinerge synapsen afneemt en de zweetrespons vermindert. Diermodellen laten een bifasische opioidrespons zien, waarbij lage doseringen resulteren in hyperthermie, en hoge doseringen in hypothermie. De opioïde mu-receptoren mediëren hierbij de hyperthermische respons, en de kappa-receptoren de hypothermische respons. De hyperhidrose die regelmatig ontstaat tijdens acute en chronische toediening van opioïden wordt veroorzaakt door stimulatie van mestceldegranulatie waarbij histamine

vrijgegeven wordt. Het percentage patiënten dat last krijgt van hyperhidrose tijdens chronische behandeling met methadon kan oplopen tot 45%.¹¹

Antioestrogenen

Alle middelen die de oestrogeen- of androgeenspiegels beïnvloeden of de binding van die hormonen aan de betreffende receptoren moduleren, hebben de potentie om warmteaanvallen (opvliegers) met periodes van hyperhidrose te veroorzaken.¹² Het betreffen hierbij GnRH-agonisten zoals leuproreline, aromataseremmers en oestrogeenantagonisten zoals tamoxifen. Opvliegers worden veroorzaakt door kleine verhogingen in de lichaamstemperatuur in combinatie met een sterk verminderde thermoneutrale zone.¹³ De thermoneutrale zone beschrijft het bereik van de lichaamstemperatuur tussen de hoge drempelwaarde waarboven de zweetrespons ontstaat en de lage drempelwaarde waaronder rillen ontstaat. Het vernauwen van de thermoneutrale zone wordt ten dele veroorzaakt door oestrogeendepletie tijdens de menopauze (of door medicatie die hetzelfde effect veroorzaakt) en verhoogde centrale activatie van de sympathicus. Bij dit laatste proces spelen alfa-2-adrenerge receptoren een modulerende rol, wat verklaart waarom clonidine (een alfa-2-agonist) een gunstige invloed op opvliegers en hyperhidrose kan hebben, aangezien alfa-2-receptoren doorgaans autoreceptoren zijn en daarom de activatie van adrenerge neuronen remmen.

Tabel 4 Behandelingen hyperhidrose.

tijdelijke behandelingen	opmerking/toepassing
alfa-1-blokkers of clonidine	
anticholinergica (oxybutynine, glycopyrronium)	meestal oraal; dermale toepassingen beperkt beschikbaar of nog in onderzoeksfase
antitranspirantroller of -spray	vooral oksels
aluminium(hydroxy)chloride producten	crème of oplossing
botulinetoxine A-injecties	handen, voeten, oksels
iontoforese	vooral handen en voeten
permanente behandelingen	
miraDry	oksels
chirurgie	vooral handen

Behandeling van antidepressiva-geïnduceerde hyperhidrose

Bij hyperhidrose die het gevolg is van het gebruiken van geneesmiddelen, waaronder antidepressiva, ligt het voor de hand om te evalueren of het veroorzakende middel gestopt zou kunnen worden of een dosisverlaging of switch naar een gunstiger middel mogelijk is. Het is over het algemeen immers beter om de oorzaak weg te nemen dan nieuwe medicatie toe te voegen die bedoeld is om bijwerkingen te behandelen en zelf ook weer nieuwe bijwerkingen met zich mee kan brengen. Als het om antidepressiva-geïnduceerde hyperhidrose gaat ligt het voor de hand om te kijken of een switch naar een (op dat vlak) gunstiger antidepressivum het probleem kan verhelpen. Met name middelen als agomelatine, mirtazapine en trazodon kunnen dan geschikte opties zijn als het om een behandeling van een depressie gaat, hoewel er ook nadelen aan deze middelen kunnen kleven op andere gebieden, zoals rijvaardigheid en gewichtstoename. Switchen binnen de groep of tussen TCA's, SSRI's, SNRI's en bupropion kan ook nog steeds een optie zijn, maar als er overlap in werking bestaat is de kans natuurlijk aanwezig dat ook bij het nieuwe middel dezelfde problemen ontstaan. Met name bij de behandeling van angststoornissen en OCD heeft switchen binnen de groep SSRI's of naar clomipramine in eerste instantie wel de voorkeur omdat nagenoeg alleen serotonerge antidepressiva ingezet worden bij deze indicaties. Fluvoxamine is dan wellicht een relatief gunstig middel. Switchen naar een andere geneesmiddelgroep zoals benzodiazepines in het geval van angststoornissen is ook een optie.

Wanneer stoppen, dosisverlaging of switchen niet mogelijk of gewenst is of niet het gewenste resultaat heeft opgeleverd kan overgegaan worden op behandeling van de hyperhidrose. Bij de behandeling van hyperhidrose kan onderscheid gemaakt worden tussen tijdelijke behandelingen en permanente behandelingen, zoals in tabel 4 te zien is. Ervan uitgaande dat het gebruik van het antidepressivum ook in veel gevallen een tijdelijk karakter kent zal doorgaans voor een tijdelijke behandeling van de hyperhidrose gekozen worden. Verder verschilt de behandeling niet van de behandeling van primaire hyperhidrose.

Dermatica

Behandeling met dermatica is de eerste stap in de behandeling van hyperhidrose. De middelen die hiervoor gebruikt worden bevatten meestal een aluminiumverbinding, zoals aluin of aluminiumchloride, en zijn veelal geschikt voor hyperhidrose van de oksels, handen en voeten. De aluminiumzouten kristalliseren

uit op de huid en verstoppen zo de eccriene zweetklieren, waardoor het zweten afneemt. Het zijn producten die als spray, oplossing of crème toegepast worden. Voorbeelden van antitranspirantmiddelen die als handverkoop verkrijgbaar zijn en aluminium bevatten zijn Odorex extra dry, Syneo 5 spray en Deoleen spray Odaban. Daarnaast zijn er ook FNA-preparaten beschikbaar die aluminiumhydroxychloride of aluminiumchloride bevatten: een 20% aluminiumhydroxychloridecrème en 15% aluminiumhydroxychlorideoplossing, en een 20% aluminiumchlorideoplossing.¹⁴ De oplossingen bevatten geketoneerde alcohol, en blijken in de praktijk *craving* te kunnen veroorzaken bij patiënten met alcoholverslaving. Daarnaast is (weliswaar in sporadische gevallen) een disulfiramreactie mogelijk bij blootstelling van grote huidoppervlakten. In die gevallen verdient de crème dus de voorkeur. De oplossing met aluminiumchloride is iets effectiever dan de oplossing met aluminiumhydroxychloride, maar is ook irriterender voor de huid. Huidirritatie is daarmee ook de belangrijkste bijwerking en vaak een reden om te stoppen.

Iontoforese

Iontoforese is een methode waarbij een zwakke elektrische lading door de bevochtigde huid wordt geleid en het zweten normaliseert. Handen en voeten kunnen hierbij in een laagje water gehouden worden, en voor andere plekken zoals de oksels zijn sponsjes beschikbaar. Bij toepassing in de oksels is het risico op brandwonden groter. Hoe iontoforese in dit geval precies werkt is niet helemaal duidelijk. De meest aannemelijke verklaring voor de werking van iontoforese lijkt een galvanische beschadiging van de epidermis te zijn die keratinisatie van de uitvoergang van de eccriene zweetklier tot gevolg heeft. Het effect van de behandeling is tijdelijk. Na 10-15 behandelingen (veelal 3x per week) moet het zweten genormaliseerd zijn, waarna een onderhoudsbehandeling van een- tot driemaal per week wordt aangeraden. Het is eventueel mogelijk zelf een iontoforeseapparaat aan te schaffen, zodat de behandeling thuis kan plaatsvinden.

Anticholinergica

Anticholinergica zijn een optie indien een systemische behandeling van de hyperhidrose gewenst is. Dit is meestal het geval als andere strategieën niet gewerkt hebben of als het om gegeneraliseerde hyperhidrose gaat. Hoewel off-label is de keuze voor anticholinergica farmacologisch rationeel, aangezien deze middelen de activatie van de eccriene klieren door acetylcholine remmen. De meest gebruikte anticholinergica voor hyperhidrose zijn oxybutynine en glycopyrronium. Het

in de psychiatrie regelmatig voor EPS gebruikte biperideen zal ongetwijfeld ook werken. Oxybutynine is globaal bij 75% van de patiënten effectief (daling van 1-2 punten op de HDSS), en is in *case reports* ook effectief gebleken bij de behandeling van antidepressiva-geïnduceerde hyperhidrose.^{15,16}

Anticholinergica zijn echter wel geneesmiddelen met een hinderlijk bijwerkingenprofiel. Bijwerkingen zoals droge mond, obstipatie, tachycardie, urineretentie, cognitieve problemen en verwardheid zijn voorbeelden van anticholinerge bijwerkingen, waardoor toepassing bij patiënten met onder andere glaucoom, mictiestoornissen en gastro-intestinale motiliteitsproblemen niet wenselijk is. Een droge mond is bovendien zeer hinderlijk en regelmatig aanleiding om met de therapie te stoppen, met name bij doseringen oxybutynine hoger dan 10 mg.¹⁵ Vanwege de remming van de zweetproductie over het gehele lichaam is er bovendien een groter risico op oververhitting bij warm weer en/of inspanning. Glycopyrronium heeft ten opzichte van andere anticholinergica als voordeel dat het de bloed-hersenbarrière wat minder goed passeert en dus minder centrale bijwerkingen geeft. Daarnaast lijkt het in de praktijk wat gemakkelijker ad hoc te kunnen worden gedoseerd waardoor de patiënt wat meer kan spelen met de dosering (zowel qua hoogte als qua tijdstippen) afhankelijk van de noodzaak.

Het advies is om oxybutynine te starten met behulp van een opbouwschema en bij falen van de therapie te kiezen voor glycopyrronium. De startdosis oxybutynine is 2,5 mg per dag, en kan elke vijf dagen met 2,5 mg verhoogd worden tot uiteindelijk 7,5-10 mg per dag verspreid over twee à drie giften. Glycopyrronium wordt gestart in een dosering van 1 mg per dag en wekelijks met stappen van 1 mg opgebouwd tot uiteindelijk maximaal driemaal daags 2 mg. Glycopyrronium wordt bij voorkeur op de nuchtere maag ingenomen vanwege een betere absorptie.

Naast de orale toediening kunnen anticholinergica ook lokaal worden toegepast. Zo zijn er bijvoorbeeld doekjes met glycopyrronium (Qbrexza®) en zijn er gels met glycopyrronium (1%) of oxybutynine (10%) verkrijgbaar op de internationale markt. In Nederland zijn deze producten niet in de handel. Voordeel van de lokale toepassing van anticholinergica zijn de relatief hoge concentraties van het middel op de plek van werking en een gunstiger bijwerkingenprofiel ten opzichte van orale inname.

Alfa-1-blokkers en clonidine

Een wat minder bekende groep geneesmiddelen die kan helpen bij hyperhidrose ten gevolge van antidepressiva

zijn de alfa-1-blokkers zoals terazosine, doxazosine en alfuzosine, die binnen de psychiatrie ook wel ingezet worden bij de behandeling van nachtmerries in het kader van PTSS. Vanwege de (nor)adrenerge betrokkenheid bij de zweetrespons op zowel centraal als perifere niveau en innervatie van de apocriene en in mindere mate eccrine klieren zou op basis van het werkingsmechanisme verwacht mogen worden dat geneesmiddelen die de (nor)adrenerge alfa-1-receptoren blokkeren werkzaam zijn bij hyperhidrose.

In het onderzoek van Ghaleiha et al. werd deze hypothese placebogecontroleerd getest door de alfa-1-blokker terazosine in te zetten bij patiënten die last kregen van hyperhidrose door gebruik van sertraline.¹⁷ Na veertien dagen gebruik van terazosine (1 mg a.n.) was de hyperhidrose bij 68% van de patiënten verdwenen ten opzichte van 6% in de placebogroep. Ook in de (weliswaar open-label) studie van Mago et al. was terazosine effectief. Bij een flexibele dosis tussen de 1 en 6 mg terazosine per dag werd een verbetering van de hyperhidrose gezien bij 22 van de 23 patiënten.¹⁸

Over het gebruik van doxazosine of alfuzosine voor deze indicatie zijn geen *case reports* of studies gepubliceerd. Gelet op de overlap in werking met terazosine ligt het echter voor de hand dat deze middelen ook effectief zijn. De doseringen die gebruikt worden om off-label nachtmerries te behandelen zouden hier voor deze toepassing gebruikt kunnen worden: 4-8 mg doxazosine en 10 mg alfuzosine. Bij patiënten die vanwege PTSS behandeld worden met een SSRI, last hebben van hyperhidrose en ook nog last hebben van nachtmerries, worden met de toepassing van alfa-1-blokkers mogelijk zo zelfs twee vliegen in een klap geslagen. Alfa-1-blokkers hebben een vaatverwijdend effect, waardoor duizeligheidsklachten, lage bloeddruk en orthostase risico's zijn die met het gebruik gepaard kunnen gaan.

Ook met clonidine, een alfa-2-agonist, is beperkt ervaring opgedaan bij de behandeling van hyperhidrose.¹⁵ In een retrospectieve studie met tweemaal daags 0,1 mg clonidine werd bij 46% van de patiënten (6/13) verbetering van primaire hyperhidrose waargenomen. In een *case report* was tweemaal daags 0,1 mg clonidine ook effectief in verbetering van de hyperhidrose bij een patiënt die paroxetine in combinatie met nortriptyline gebruikte. In tegenstelling tot de alfa-1-blokkers is clonidine niet als tablet met gereguleerde afgifte te krijgen. Bijwerkingen als hypotensie, duizeligheid en sedatie komen om die reden ook vaker voor, en de bloeddrukdraling was in het retrospectieve onderzoek zelfs in 31% (4/13) van de patiënten reden om met de behandeling te willen stoppen.

Stappenplan voor de behandeling van hyperhidrose

Stap 1. Stoppen antidepressivum, switchen naar een gunstiger middel of dosisverlaging

Stap 2. Lokale behandeling met dermatica

- eerste keus: antitranspirant; minder vaak huidirritatie, maar ook minder effectief
- tweede keus: aluminium(hydroxy)chloridecrème of -oplossing; effectiever dan eerste keus, maar meer huidirritatie

Stap 3. Afhankelijk van voorkeur patiënt, vergoeding, gevoeligheden en lokale of gegeneraliseerde hyperhidrose

Non-medicamenteus (lokale hyperhidrose)

- Handsen
 - tijdelijk: iontoforese of botox
 - permanent: chirurgie
- Voeten
 - tijdelijk: iontoforese of botox
- Oksels
 - tijdelijk: botox
 - permanent: miraDry

Medicamenteus (lokale of gegeneraliseerde hyperhidrose)

- Eerste keus: anticholinergica
 - eerste keus op basis van bewijs en kosten: oxybutynine
 - tweede keus in geval van bijwerkingen op oxybutynine: glycopyrronium
- Tweede keus: alfa-1-blokkers of clonidine
 - in geval van contra-indicatie voor anticholinergica of bijwerkingen
 - eventueel eerste keus indien er nog een andere valide indicatie voor het middel is, zoals nachtmerries bij PTSS

Botulinetoxine

Botulinetoxine A is een neurotoxine die geproduceerd wordt door de *Clostridium botulinum*-bacterie en via injecties moet worden toegediend. Botulinetoxine A verlamt de innervatie van de eccrine zweetklieren door de vrijgifte van acetylcholine in de synaps te remmen en hoewel het effect tijdelijk is houdt het wel lang aan. Gemiddeld is een injectie-interval van drie à zes maanden voldoende om de hyperhidrose te blijven onderdrukken. Botulinetoxine kan zowel bij hyperhidrose van de oksels als handen en voeten gebruikt worden. De injecties kunnen wel pijnlijk zijn.

Chirurgie en miraDry

Chirurgie en miraDry zijn twee technieken waarbij het effect op de hyperhidrose blijvend kan zijn. Bij chirurgie kan gebruikgemaakt worden van liposuctie gecombineerd met curettage (eventueel met behulp van een laser) of excisie van de huid om zweetklieren te verwijderen. De kans op grote littekenvorming is zeker bij excisie aanwezig, en bovendien kunnen na de operatie ook nieuwe zweetklieren uitgroeien, waardoor het effect kan tegenvallen. Daarnaast kan ook een sympathecto-

mie uitgevoerd worden waarbij de autonome zenuwen naar de zweetklieren doorgesneden worden. Hierbij kan echter compensatoire hyperhidrose op andere plaatsen optreden waardoor het uiteindelijke resultaat alsnog kan tegenvallen. Naarmate de onderbreking van het sympathische zenuwstelsel hoger wordt aangebracht is het risico hierop groter. Om die reden wordt het in een aantal landen zoals bijvoorbeeld Zweden niet meer toegepast. In Nederland is het de gouden standaard bij streven naar blijvende behandeling van zweethanden. miraDry is een methode waarbij middels thermolyse (5,8 GHz-microgolven) zweetklieren vernietigd worden. Met name deze techniek heeft aan populariteit gewonnen de afgelopen jaren, omdat de effecten goed zijn en waarschijnlijk blijvend. Ontharing, zwelling en pijn kunnen wel bijwerkingen zijn van de behandeling. Het is een techniek die alleen op de oksels wordt toegepast en wordt niet vergoed.

Behandelvolgorde bij antidepressiva-geïnduceerde hyperhidrose

Het uiteindelijke stappenplan voor de behandeling van hyperhidrose kan verschillend zijn, afhankelijk van

iemands voorkeuren en gevoeligheden voor bijwerkingen. Globaal kunnen de volgende stappen aangehouden worden. Behoudens stap 1 is dit vergelijkbaar met de behandeling van primaire hyperhidrose.^{1,19-21} Algemene adviezen zoals hygiënemaatregelen en kledingadviezen worden hierbij niet besproken.

Conclusie

Hyperhidrose is een vervelend probleem waarmee de behandeling van antidepressiva gepaard kan gaan en het komt regelmatig voor. Als switchen, dosisverlaging of stoppen van de behandeling niet mogelijk is zijn er verschillende lokale en systemische behandelingen mogelijk voor de hyperhidrose. De keuze kan gebaseerd worden op de lokalisatie van de hyperhidrose en de voorkeuren en gevoeligheden van de patiënt. Vergoeding van de behandeling spelen ook een rol bij het maken van de keuze.

Literatuur

2. De Jongh E, Verduijn MM. NHG-behandelrichtlijn hyperhidrose. Versie 1.0. April 2017. Beschikbaar via: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/hyperhidrose#volledige-tekst>
3. Cheshire WP, Fealey RD. Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 2008;31:109-26.
7. Student CB, Student KC, Johnson JA, et al. Meta-analysis: risk of hyperhidrosis with second-generation antidepressants. *Depress Anxiety* 2017;34:1134-46.
15. Kienhorst LBE, Breukels O, Venema AW, et al. Systemische therapie bij primaire hyperhidrosis. *NTDV* 2019;10:49-52.
18. Mago R, Thase ME, Rovner BW. Antidepressant-induced excessive sweating: clinical features and treatment with terazosin. *Ann Clin Psychiatry* 2013;25:186-92.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.psyfar.nl.

Financiële banden

Dr. A.J. Risselada heeft geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangt geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en heeft geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp. Drs. A.W. Venema is oprichter en aandeelhouder van Notoxins BV, dat zich bezighoudt met de ontwikkeling van lokaal werkende anticholinergica voor de behandeling van hyperhidrose.