



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Idiopathische axillaire hyperhidrosis

Inhoudsopgave

Idiopathische axillaire hyperhidrosis	1
Inhoudsopgave	2
Botulinetoxine A bij de behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis	3
Elektromagnetische ablatie bij de behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis	21
Systemische therapie bij de behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis	28

Botulinetoxine A bij de behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van botulinetoxine A injecties bij patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis?

Aanbeveling

Overweeg behandeling met botulinetoxine A injecties voor idiopathische axillaire hyperhidrosis bij patiënten met een HDSS ≥ 3 , bij wie behandeling met aluminiumzouten onvoldoende effect had of teveel bijwerkingen gaf. Bespreek de voor- en nadelen.

Overweeg gebruik van Botox 50U of Dysport 100U per oksel.

De werkgroep beveelt aan de effectiviteit van elke ingezette behandeling middels de HDSS te 'objectiveren' en uniformeren.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs (2015 en 2019)

In de beschreven studies wordt met name het effect van Botox 50-100U en Dysport 100-250U in verschillende vergelijkingen beschreven. Deze typen BTX A zijn beschikbaar in Nederland. De 'overall' kwaliteit van bewijs voor Botox en Dysport is laag tot zeer laag. In 2019 werd een vergelijking met Onabotulinum toxine A en Rimabotulinum toxine B toegevoegd. Deze middelen zijn echter niet in Nederland beschikbaar en de kwaliteit van bewijs is zeer laag.

De duur van het effect van de behandeling met Botox of Dysport kan niet uit de studies worden gehaald, aangezien de follow up in de verschillende studies erg verschillend is en over het algemeen kort is.

De lage kwaliteit van bewijs wordt onder andere veroorzaakt door het lage aantal geïncludeerde patiënten in sommige studies (met name die van Güleç (2012), Vadoud-Seyedi (2007) en Montaser-Kouhsari (2014)), waardoor er sprake was van zeer ernstige onnauwkeurigheid ('imprecision'). Een andere reden voor de lage kwaliteit is een toegenomen risico op performance bias en detectie bias in 'side-by-side' studies waarbij twee verschillende behandelingen worden vergeleken, omdat dit in veel gevallen open label studies zijn. Tevens is er een hoger risico op detectie bias en rapportage bias binnen de meerdere 'side-by-side' studies, omdat de uitkomstmaten subjectief zijn. In het geval van systemische bijwerkingen leveren side-by-side studies ook problemen op, deze zijn dan niet te herleiden tot een specifieke behandeling. Er was in geen van de studies spraken van indirectheid ('indirectness') of inconsistentie ('inconsistency').

De werkgroep is van mening dat er bij GRADE en dit specifieke 'side-by-side' studiedesign wel enige kanttekeningen moeten worden geplaatst. Dermatologie is een van de weinige vakgebieden waar gewerkt wordt met een dergelijk studiedesign. Het wordt gezien als een superieur studiedesign wanneer het gaat om het vergelijken van twee op dezelfde manier uit te voeren behandelingen (indien gepaarde statistische analyses

gebruikt worden). GRADE is vooral gericht op de vakgebieden waar dit soort studiedesigns niet mogelijk zijn en biedt tot op heden beperkte praktische mogelijkheden voor het poolen van data van dergelijke studies. Dit zorgt voor een devaluatie van deze, binnen de dermatologie van grote waarde, studies binnen onze GRADE analyses.

Balans tussen voor- en nadelen

Ondanks de korte duur van de studies en de meestal kleine aantallen patiënten in de studies, is de werkgroep van mening dat gezien de relatief milde bijwerkingen (zoals met name lokale hematomen) en de effectiviteit van het middel op idiopathische axillaire hyperhidrosis, de baten van het gebruik van BTX A bij idiopathische axillaire hyperhidrosis opwegen tegen de lasten. Het effect is zeer wenselijk bij deze aandoening, aangezien er tot op heden weinig middelen bekend zijn voor idiopathische axillaire hyperhidrosis met een dergelijke effectiviteit. Het effect van BTX A bij idiopathische axillaire hyperhidrosis is vaak tijdelijk. De mening van de werkgroep is dat het effect gemiddeld 3-6 maanden aanhoudt.

Waarden en voorkeuren patiënt/werkgroep

De werkgroep adviseert op basis van beschikbaarheid en ervaring te kiezen voor Botox 50U of Dysport 100U indien behandeling met BTX A injecties wordt toegepast. Deze doseringen zijn equivalent.

De werkgroep verwacht dat er geen verschil tussen individuele patiënten is omtrent de perceptie van het belang van het verminderen van de ziekte-ernst en het verbeteren van de kwaliteit van leven. Echter, hoe zwaar de diverse mogelijke bijwerkingen (en injectiefrequentie en peri-procedurale pijn) wegen voor een individuele patiënt dient bij elke patiënt besproken te worden om tot een goede behandeling te komen. Overigens kan de injectiepijn mogelijk worden gereduceerd door het gebruik van lidocaïne in combinatie met fysiologisch zout als oplosser van het BTX A poeder. In de literatuur is dit verschil in een kleine groep minimaal. [Güleç 2012, Vadoud-Seyedi 2007] Echter, op basis van expert opinion lijkt het toch lichte afname van pijnsensatie te kunnen geven. Dit kan bijdragen aan minder klachten van de BTX A behandeling.

In deze richtlijn wordt behandeling met BTX A geadviseerd bij patiënten met een HDSS ≥ 3 . De werkgroep is van mening dat een HDSS ≥ 3 een medische behandelindicatie vormt, omdat bij een HDSS ≥ 3 sprake is van een hoge ziektelast.

Kosten

De kosten van BTX A injecties zijn relatief hoog. De kosten van ampullen voor behandeling van één oksel zijn €109,93 voor Botox 50U (flacon 100U €219,86) en €52,53 voor Dysport 100U (flacon 500E €262,64).

Gebaseerd op <https://www.medicijnkosten.nl/> (oktober 2019). De totale kosten voor de patiënt liggen hoger en zijn sterk wisselend. De kosten kunnen afhankelijk zijn van het type zorgverlener en het behandelcentrum. Het recidiverende karakter van de behandeling draagt tevens bij aan de hoge kosten.

Vanwege deze hoge kosten geldt een aanspraakbeperking op behandeling met BTX A injecties voor axillaire hyperhidrosis vanuit de basisverzekering. Voor veel patiënten behoort het zelf bekostigen van de behandeling niet tot de mogelijkheden.

Op dit moment wordt vanwege de financiële risico's voor instellingen door de onduidelijke vergoedingscriteria nog maar beperkt behandeld, wat een ongewenste ontwikkeling is.

Aanvaardbaarheid

Patiënten vinden deze interventie aanvaardbaar is uit de praktijk gebleken. Veel patiënten worden al jarenlang halfjaarlijks behandeld.

Haalbaarheid

De behandeling is in de dagelijkse dermatologische praktijk haalbaar, mits de behandelend arts getraind is in deze vorm van behandelen.

Vanuit patiëntperspectief zouden kosten een belemmering kunnen zijn om voor deze behandeling te kiezen. Bij duidelijke uniforme vergoedingscriteria vervallen kosten voor de individuele patiënt en wordt de haalbaarheid vergroot.

Overige overwegingen

Aluminiumzouten zijn de eerste stap in de behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis. Hierna volgen andere middelen en methodes. Aluminiumchloride heeft de voorkeur gezien de bereikbaarheid en het eenvoudige gebruik voor patiënten.

Gezien de vergelijkbare werkzaamheid, het reversibele effect, het relatieve gebruiksgemak en de weinige bijwerkingen van behandeling middels BTX A injecties met een groot aantal van de andere behandelopties, is de werkgroep van mening dat patiënten met een HDSS van 3 of hoger bij wie behandeling met aluminiumzouten onvoldoende effect had of teveel bijwerkingen gaf in aanmerking komen voor behandeling met BTX A injecties.

Overweeg op basis van de beschreven studies, beschikbaarheid en ervaring van de werkgroep Botox 50U of Dysport 100U per oksel te gebruiken.

De werkgroep onderstreept het belang van goede informatievoorziening aan de patiënt bijvoorbeeld door gebruik te maken van een informatiefolder.

Onderbouwing

Achtergrond

Botulinetoxine A (BTX A) is een neurotoxine dat geproduceerd wordt door de bacterie *Clostridium botulinum*. Dit is een anaerobe, grampositieve spoorvormende staaf die bij ingestie bij mens en dier neurologische schade kan opleveren, ook wel bekend als botulisme. Botuline neurotoxines inhiberen namelijk de afgifte van acetylcholine bij de perifere cholinerge sympathische zenuwuiteinden, hetgeen leidt tot een 'slappe' (flaccid) paralyse. De zenuwuiteinden degenereren niet, maar de blokkade van de neurotransmitter afgifte is irreversibel. De functie die de desbetreffende zenuw aanstuurt, kan terugkeren doordat de zenuwuiteinden gaan uitlopen en nieuwe synaptische contacten vormen met de post synaptische eindplaat; dit duurt ongeveer twee tot drie maanden. [Münchau 2000]

Ook inhiberen botuline neurotoxines de afgifte van acetylcholine bij de parasympatische neuronen. Dit effect van BTX op het autonome zenuwstelsel werd in 1822 voor het eerste beschreven door Kerner, waarin hij ook al aan gaf dat hij verwachtte dat BTX in de toekomst niet alleen tot ziekte zou leiden, maar in lagere dosis ook een oplossing zou kunnen bieden voor autonome stoornissen. [Kerner 1822]

Deze tweesplitsing in aangrijpingspunt geeft ook weer dat het middel voor ziekten met twee verschillen ethologiën gebruikt kan worden, namelijk sympathisch gemedieerde overactiviteit van spieren en parasymphatisch gemedieerde overactiviteit van lokale reacties. Zie tabel 1 voor een uitgebreide indicatielijst.

Tabel 1. Indicielijst BTX, gesplitst op etiologie van de aandoening

Sympathisch gemedieerde aandoeningen	Parasympatisch gemedieerde aandoeningen
Hemifaciale spasmen / blefarospasme	Hyperactieve blaas bij vrouwen
Focale spasticiteit, zoals spitsvoet of ten gevolge van een cerebrovasculair accident	idiopathische hyperhidrosis
Strabisme	
Achalasie	
Cervicale dystonie	
Vaginisme	
Focale dystonieën	
Rimpels	

Er bestaan meerdere groepen binnen de Clostridium botulinum stam, die ieder zijn serotype toxine produceert, waaronder BTX A, B, C, D, E, F en G. [Smith 1975] Niet al deze toxines zijn echter beschikbaar voor gebruik bij mensen. Verschillende soorten BTX A zijn al langere tijd onder diverse merknamen verkrijgbaar, en sinds enige tijd is BTX B in sommige landen ook beschikbaar voor medisch gebruik (zie tabel 2).

Tabel 2. Medicinaal beschikbare varianten BTX A en BTX B

Stofnaam	Merknaam	Eenheden	Fabrikant
Abobotulinum toxine A	Dysport@	LD50-E&	Ipsen Ltd., Slough, Groot-Brittannië
	Azzalure*@	Speywood-E	Ipsen Ltd., Slough, Groot-Brittannië
Onabotulinum toxine A	Botox@	Allergan-E	Allergan Inc., Irvine, CA, VS
	Vistabel*@	Allergan-E	Allergan Inc., Irvine, CA, VS
Incobotulinum toxine A	Xeomin@	LD50-E&	Merz Pharma GmbH & Co., Frankfurt / Main, Duitsland
	Bocouture*@	LD50-E&	Merz Pharma GmbH & Co., Frankfurt / Main, Duitsland
Rimabotulinum toxine B	Neurobloc@	Type B-E	Solstice Neurosciences Inc., South San Francisco, CA, VS
	Myobloc	LD50-E&	Solstice Neurosciences Inc., South San Francisco, CA, VS
	NerBloc	?	Solstice Neurosciences Inc., South San Francisco, CA, VS

**Preparaten slechts voor cosmetisch gebruik. @ beschikbaar in Nederland ("College ter Beoordeling van Geneesmiddelen," 2019). &Deze eenheden zijn niet inwisselbaar, de uitkomsten zijn namelijk afhankelijk van o.a. de testmethode, het vehikel en verdunningsschema van de fabrikant.*

De sterkte van de preparaten wordt aangegeven in muis-eenheden (uitgedrukt in de hoeveelheid toxine dat 50% van een groep van 18-20 gram zware vrouwelijke Swiss-Webster muizen doet overlijden), echter binnen de

verschillen typen BTX A worden verschillende soorten muis-eenheden gebruikt. De aanbevolen doseringen van de diverse middelen zijn dus niet onderling uitwisselbaar.

Incobotulinum toxine A onderscheidt zich van de andere twee BTX A producten in het feit dat er geen eiwitmantel meer om het toxine zit, echter wat hiervan de klinische relevantie is, is tot op heden nog onduidelijk. [Frevert 2010] Wel hoeft dit subtype niet bewaard te worden in de koelkast tegenover de andere BTX A varianten. [College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2019]

Conclusies

BTX A versus placebo

Laag	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal) Botox (50U en 75U) leidt tot een drie keer hogere kans op een klinisch significante daling in HDSS dan placebo na vier weken. <i>Lowe 2007</i>
Zeer laag	Dysport 200U per oksel leidt tot een significante daling in zelf gerapporteerde zweetintensiteit na acht weken. <i>Schnider 1999</i>
Matig	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal) Botox 50U per oksel leidt niet tot een hogere verbetering in fysieke kwaliteit van leven (SF-12) dan placebo na gemiddeld 16 weken. <i>Naumann 2002</i>
Matig	Botox 50U per oksel leidt niet tot een hogere verbetering in mentale kwaliteit van leven (SF-12) dan placebo. <i>Naumann 2002</i>
Matig	BTX A leidt tot een klinisch significant hogere kwaliteit van leven (DLQI) dan placebo na vier weken. <i>Lowe 2007</i>

Matig	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)</p> <p>Patiënten die behandeld waren met BTX A hadden twee keer meer kans op bijwerkingen dan patiënten die behandeld werden met fysiologisch zout injecties. De gerapporteerde bijwerkingen waren niet ernstig.</p> <p><i>Naumann 2001</i></p>
--------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Laag	<p>Dysport 200U injecties kunnen leiden tot pruritus in de nabije omgeving van de injectieplaats.</p> <p><i>Schnider 1999</i></p>
-------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Laag	<p>Uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belangrijk)</p> <p>BTX A zou tot een verbeterde patiënttevredenheid met de behandeling kunnen leiden vergeleken met placebo na gemiddeld 16 weken.</p> <p><i>Naumann 2001</i></p>
-------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

BTX A versus aluminiumchloride oplossing 20%

Laag	<p>Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal)</p> <p>Behandeling met Botox 50U levert na 4 weken bijna drie keer meer responders op (HDSS afname ≥ 2) dan behandeling met aluminiumchloride oplossing 20% 1dd.</p> <p><i>Flanagan 2008</i></p>
-------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

-	<p>Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal)</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de studies.</p>
---	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Laag	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)</p> <p>Behandeling met aluminiumchloride oplossing 20% 1dd levert aanzienlijk meer bijwerkingen op dan behandeling met Botox 50U.</p> <p><i>Flanagan 2008</i></p>
-------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

-	<p>Uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belangrijk)</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de studies.</p>
---	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

BTX A versus suctie curettage

Laag	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal) Behandeling met Botox 50U leidt tot een sterkere afname in HDSS score dan bij behandeling door middel van suctie curettage na gemiddeld 3 maanden. <i>Ibrahim 2013</i>
-------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

-	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal) Deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de studies.
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Laag	Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal) Suctie curettage leidde tot meer bijwerkingen dan behandeling met Botox 50U na gemiddeld 6 maanden. Geen van beide leidde tot ernstige bijwerkingen. <i>Ibrahim 2013, Budamakuntla 2017</i>
-------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

-	Uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belangrijk) Deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de studies.
---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Hoge dosis BTX A versus lage dosis BTX A

Laag	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal) De kans op een HDSS reductie van 2 of meer bij de behandeling met Botox 50U is hetzelfde als bij behandeling met 75U Botox na gemiddeld vier weken. <i>Lowe 2007</i>
-------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Laag	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal) Botox 75U per oksel leidt niet tot een grotere verbetering in kwaliteit van leven dan Botox 50U per oksel na vier weken. <i>Lowe 2007</i>
-------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Laag	Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal) Zowel Dysport 100U als 200U per axilla leverden geen ernstige bijwerkingen op gedurende een follow up van gemiddeld 96 weken. <i>Heckmann 2005</i>
-------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

-	Uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belangrijk) Deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de studies.
---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

BTX A in fysiologisch zout versus BTX A in lidocaïne

Zeer laag	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal) Botox 50U opgelost in lidocaïne leidt niet tot een klinisch relevante verbetering na twee weken wat betreft subjectieve zweetintensiteit in vergelijking met Botox 50U opgelost in fysiologisch zout. <i>Güleç 2012</i>
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

-	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal) Deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de studies.
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zeer laag	Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal) Injectie van BTX A kan leiden tot lokale hematomen ter plaatse van de injectieplaats. <i>Güleç 2012, Vadoud-Seyedi 2007</i>
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

-	Uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belangrijk) Deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de studies.
---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

BTX A injecties versus BTX A iontoforese

-	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal) Deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de studies.
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

-	<p>Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal)</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de studies.</p>
---	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)</p> <p>We zijn erg onzeker over de proportie patiënten met bijwerkingen. Zowel injectie van Dysport 250U als iontoforese toonde behoudens gevoeligheid ten tijde van injectie geen bijwerkingen.</p> <p><i>Montaser-Kouhsari 2014</i></p>
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belangrijk)</p> <p>We zijn erg onzeker over de patiënttevredenheid met BTX A injectie en iontoforese na zes maanden.</p> <p><i>Montaser-Kouhsari 2014</i></p>
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Onabotulinum toxine A vs. Rimabotulinum toxine B

Laag	<p>Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal)</p> <p>Zowel Onabotulinum toxine A als Rimabotulinum toxine B lijken klachten van axillaire hyperhidrosis te verminderen na 12 weken.</p> <p>Na 20 weken lijken Onabotulinum toxine A en Rimabotulinum toxine B klachten van axillaire hyperhidrosis niet of nauwelijks te verminderen.</p> <p><i>An 2015</i></p>
-------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

-	<p>Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal)</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de studies.</p>
---	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)</p> <p>Zowel Onabotulinum toxine A als Rimabotulinum toxine B lijken weinig bijwerkingen te veroorzaken maar het bewijs is erg onzeker.</p> <p><i>An 2015</i></p>
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belangrijk)</p> <p>Zowel Onabotulinum toxine A als Rimabotulinum toxine B behandeling zouden kunnen resulteren in behandelingstevredenheid bij patiënten met axillaire hyperhidrosis, maar het bewijs is erg onzeker.</p> <p><i>An 2015</i></p>
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Samenvatting literatuur

Richtlijn 2015

Tien gerandomiseerde, gecontroleerde studies met in totaal 1136 patiënten werden geïncludeerd. In alle studies wordt gekeken naar de effectiviteit en/of veiligheid van BTX A injecties in fysiologisch zout oplossing bij idiopathische axillaire hyperhidrosis bij volwassenen. De geteste doses waren Botox 50-100U en Dysport 100-250U. Deze doses werden vergeleken met placebo [Lowe 2007, Naumann 2002, Naumann 2001, Schnider 1999], een andere dosis BTX A [Heckmann 2005], of andere therapeutische mogelijkheden als aluminiumchloride oplossing 20% [Flanagan 2008], suctie curettage [Ibrahim 2013], BTX A in lidocaïne [Güleç 2012, Vadoud-Seyedi 2007] en de experimentele iontophoresis van BTX A [Montaser-Kouhsari 2014]. Gezien de bilaterale aard van de aandoening en de lokale werking van BTX A is in het merendeel van de studies gebruik gemaakt van een side-by-side studie protocol. In de meerderheid van de studies werd er gekeken naar het effect van een enkele dosis. In één studie werd tot drie keer extra open label BTX A toegediend [Lowe 2007], echter deze follow-up doseringen zijn niet meegenomen in de evaluatie om het 'priming' effect van een eerdere behandeling te elimineren. De follow-up duur van een enkele dosis lag tussen de 2 tot 96 weken voor de diverse uitkomstmaten. Zie voor een beschrijving van de vergelijkingen en de beschreven uitkomstmaten onder 'Resultaten'. Zie voor karakteristieken van de geïncludeerde studies de evidence tabellen.

Richtlijn 2019

In 2019 werden twee RCT's geïncludeerd en toegevoegd. [An 2015, Budamakuntla 2017] De studie van An *et al.* uit 2015 beschrijft een vergelijking van twee soorten botulinum toxine (onabotulinum toxine A en rimabotulinum toxine B) in een side-by-side studieprotocol met 24 patiënten. De beschreven uitkomstmaten in deze studie zijn effectiviteit (HDSS), bijwerkingen en patiënttevredenheid.

Budamakuntla *et al.* beschrijven tevens een side-by-side studie met 20 patiënten, waarbij botulinum toxine A wordt vergeleken met suctie curettage onder tumescentie anesthesie. De beschreven uitkomstmaten in deze studie zijn effectiviteit (HDSS) en bijwerkingen. Echter voor de HDSS zijn geen spreidingsmaten weergegeven, waardoor er geen relatief effect kon worden geschat. De auteurs werden benaderd voor aanvullende gegevens maar gaven geen reactie.

De uitkomstmaat patiënttevredenheid werd toegevoegd aan de vergelijkingen uit 2015. Voor de andere uitkomstmaten werd geen update uitgevoerd. Er waren geen studies uit 2015 die effectiviteit na 12 maanden beschreven. Zie voor karakteristieken van de studies de evidence tabellen

Resultaten

BTX A versus placebo

Er werden vier RCT's gevonden die het effect van BTX A vs. placebo beschrijven. De RCT van Naumann *et al.* bevat 320 patiënten (3:1 randomisatie voor BTX A 50U vs. placebo) met bilaterale idiopathische axillaire

hyperhidrosis. De totale follow up duur was 16 weken. [Naumann 2001] In 2002 werden nieuwe data van dezelfde studie gepubliceerd. [Naumann 2002] Lowe *et al.* beschrijven in een dubbel blinde RCT met een 1:1:1 randomisatie het effect van BTX A 75U (N=110) en BTX A 50U (N=110) vs. placebo (N=108). De totale follow up duur was 52 weken maar de uitkomstmaten werden gemeten na vier weken. Patiënten konden opnieuw worden behandeld na 8 weken of meer indien de HDSS score 3 of 4 was en er ≥ 50 mg spontaan zweten in rust was per oksel. De vergelijking tussen 75U vs. 50U wordt verderop beschreven. Schnider *et al.* voerden een side-by-side vergelijking van eenmalig BTX A 200U vs. placebo uit bij 13 patiënten met een follow up van 13 weken. Beschreven uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven [Naumann 2002, Lowe 2007], effectiviteit middels de HDSS [Lowe 2007] en VAS zweetintensiteit [Schnider 1999] en patiënttevredenheid [Naumann 2001]. De studies van Naumann (2001) en Schnider (1999) beschreven het aantal patiënten met bijwerkingen.

Voor de meta-analyses zijn geen data gepoold gezien het verschil in gebruikte uitkomstmaten van de diverse studies, de verschillende duur van follow up en gezien het ontbreken van geschikte data voor het poolen van data van studies met een 'side-by-side' design. Meer details van deze resultaten is weergegeven in de evidence tabellen.

Effectiviteit

Lowe *et al.* (2007) gaven als uitkomstmaat het aantal personen met een HDSS reductie van 2 of meer (het afkappunt waarmee meestal een 'responder' gedefinieerd wordt) vier weken na behandeling. Hierbij poolden ze de data van het cohort dat behandeld was met Botox 50U met het cohort dat 75U ontving. Drie keer zoveel patiënten in de Botox groep behaalde een reductie van 2 of meer punten ten opzichte van de placebogroep (RR 2,99). Schnider *et al.* (1999) objectiveren de zweetintensiteit door patiënten hieraan een VAS score te laten koppelen (0-100 mm), waarbij een lage score beter was. Acht weken na behandeling was het gemiddelde verschil tussen de Dysport 200U groep en de placebogroep -67,4% in het voordeel van Dysport, hetgeen de auteurs als een (statistisch) significant verschil beschouwen. Echter, het is voor de lezer niet duidelijk wat de absolute verschillen betreffen en valt het moeilijk te zeggen of het een klinisch relevant verschil betreft.

Kwaliteit van leven

De studies van Naumann *et al.* en Lowe *et al.* beschrijven het effect van Botox 50U op de kwaliteit van leven van patiënten, gemeten middels de vragenlijst SF12 (mentale en fysieke score) [Naumann 2002], en de ziektespecifieke DLQI [Lowe 2007].

Behandeling met Botox 50U bleek een statistisch significante verbetering te geven in vergelijking met baseline, echter er was geen klinisch relevant verschil in de kwaliteit van leven (zowel fysiek als mentaal) verandering na behandeling met Botox in vergelijking met placebo, omdat de klinische Minimal Important Difference (MID) niet werd gehaald. [Naumann 2002] Vier weken na behandeling met Botox 50U toonde Lowe *et al.* (2007) een statistisch significant verschil aan in verbetering van kwaliteit van leven gebaseerd op DLQI uitkomsten vergeleken met placebo. Dit verschil is klinisch relevant omdat de MID bereikt werd.

Veiligheid

De proportie patiënten met bijwerkingen wordt in twee studies benoemd na 13 weken [Schnider 1999] en 16 weken [Naumann 2001] na het starten van respectievelijk Dysport 200U en Botox 50U.

In de studie van Schnider *et al.* (1999) werd in drie met Dysport behandelde oksels jeukklachten gemeld ten opzichte van één oksel in de placebogroep. Tevens werden milde constipatie en voorbijgaand toegenomen palmair zweten genoemd als bijwerkingen door twee patiënten. Dit was door het side-by-side studiedesign niet

te herleiden naar één van de twee studie-armen. [Schnider 1999]

Naumann *et al.* (2001) toonden aan dat 27 van de 242 patiënten behandeld met Botox bijwerkingen hadden, waaronder verhoogd niet-axillair zweten. Hier tegenover stond dat 4 van de 78 met placebo behandelde patiënten bijwerkingen had ondervonden. Alhoewel bijwerkingen ongeveer twee keer zo vaak gemeld werden in de Botox groep (RR 2,18) was het verschil niet statistisch significant. [Naumann 2001] Alle gerapporteerde bijwerkingen waren niet ernstig.

Patiënttevredenheid

Tevredenheid met de behandeling werd door Naumann *et al.* (2001) gemeten middels de 'global assessment of treatment satisfaction scale'. Na 16 weken was de gemiddelde score in de BTX groep 2,6 ($\pm 1,6$ SD) versus 0,3 ($\pm 1,2$ SD) in de placebogroep (MD 2,0; 95% BI 1,93-2,67). Dit komt overeen met circa 50% verbetering volgens de patiënten in de BTX A groep. [Naumann 2001]

BTX A versus aluminiumchloride oplossing 20%

De studie van Flanagan *et al.* (2008) is de enige die de vergelijking tussen BTX A injecties en aluminiumchloride 20% oplossing beschrijft. Het betreft een single-center gerandomiseerde, parallelle, open label studie bij 50 patiënten met een HDSS 3 of hoger, met een follow up duur van 12 weken. Beschreven uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven gemeten middels de Hyperhidrosis Impact Questionnaire (HHIQ), effectiviteit gemeten middels de HDSS en de proportie patiënten met bijwerkingen.

Effectiviteit

Effectiviteit werd gemeten middels de HDSS waarbij een daling van ≥ 2 punten als afkappunt voor 'responders' werd gebruikt. [Flanagan 2008] Bijna drie keer (RR 2,75) zoveel patiënten in de BTX A ten opzichte van de aluminiumchloride groep waren responders na vier weken.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd gemeten van zowel de gebruikers van Botox 50U als die van aluminiumchloride oplossing met de HHIQ na gemiddeld 13 weken. Hiervan is geen rekenmodel bekend en deze vragenlijst is niet gevalideerd. De auteurs beschrijven een statistisch significant verschil in het voordeel van Botox. [Flanagan 2008] Dit kon echter door ons niet geobjectiverd worden.

Veiligheid

Drie van de 35 patiënten uit de interventie groep hadden last van milde bijwerkingen, zoals milde roodheid en gevoeligheid op de injectieplekken. In de groep van patiënten die behandeld werden met aluminiumchloride oplossing 20% AN hadden 22 van de 24 last van bijwerkingen, zoals roodheid, huidirritatie en jeuk. Er was geen sprake van ernstige bijwerkingen in deze studie. Het relatieve risico op bijwerkingen van BTX A in vergelijking met aluminiumchloride oplossing was 0,13 bij een follow up duur van 4-12 weken. [Flanagan 2008]

Patiënttevredenheid

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie van Flanagan *et al.*

BTX A versus suctie curettage

Er zijn twee gecontroleerde gerandomiseerde studie die BTX A met suctie curettage vergelijken bij axillaire

hyperhidrosis. Ibrahim *et al.* hebben in hun side-by-side studie gekeken naar uitkomstmaten als effectiviteit en veiligheid in een groep van 20 patiënten die eenmalige behandeling ondergingen en werden gevolgd gedurende 6 maanden follow up. [Ibrahim 2013] In 2019 werd de studie van Budamakuntla *et al.* toegevoegd, waarin tevens een side-by-side design werd gebruikt bij 20 patiënten. [Budamakuntla 2017] Er werd gekeken naar de effectiviteit en veiligheid na 3 en 6 maanden. Voor de HDSS zijn geen spreidingsmaten weergegeven, waardoor er de resultaten niet konden worden gepoold.

Effectiviteit

De effectiviteit werd aangegeven in de verandering in HDSS score 3 maanden na de interventie ten opzicht van baseline. De gemiddelde daling in HDSS in de Botox 50U oksels was 1,55 punten, in vergelijking tot een daling van 0,8 punt in de suctie curettage oksels. [Ibrahim 2013] Een verandering van -1 correleert met een 50% reductie van ziekteactiviteit, waar een reductie van twee punten correleert met een 'responder'. Dit betekent dat de suctie curettage oksels minder dan 50% zweetreductie hebben, ten opzichte van een zweetreductie van 50-80% procent in de BTX A groep.

Kwaliteit van leven

Ibrahim *et al.* benoemen in hun artikel wel dat er gekeken wordt naar kwaliteit van leven, echter, zij nemen de HDSS score (een ziekte intensiteitsscore) als uitkomstmaat voor de kwaliteit van leven. [Ibrahim 2013] Dit is niet correct.

Deze uitkomstmaat werd in de studie van Budamakuntla *et al.* niet beschreven.

Veiligheid

In 0 van de 24 met BTX A behandelde oksels werden lokale bijwerkingen gezien ten opzichte van 8 van de 40 met suctie curettage behandelde oksels. [Ibrahim 2013, Budamakuntla 2017] De gerapporteerde bijwerkingen betroffen geen ernstige bijwerkingen. In 3 oksels was er sprake van hyperpigmentatie in het incisie gebied en in een oksel was er sprake van dysesthesie in de oksel tot één week na de ingreep. [Ibrahim 2013] In 2 oksels was er sprake van blauwe plekken, in 1 oksel contactdermatitis door pleistermateriaal en in 1 oksel fibrose. [Budamakuntla 2017]

Patiënttevredenheid

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven.

Hoge dosis BTX A versus lage dosis BTX A

Er werden twee studies geselecteerd die deze vergelijking beschrijven. In de studie van Lowe *et al.* (2007) worden Botox 50U en 75U vergeleken en in de studie van Heckmann *et al.* (2005) worden Dysport 100U en 200U vergeleken. NB. Dysport en Botox hanteren geen gelijke "U" eenheden. Beschreven uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven [Lowe 2007], effectiviteit gemeten middels de HDSS na 4 weken [Lowe 2007] en proportie patiënten met bijwerkingen [Heckmann 2005].

Effectiviteit

Het waren tevens Lowe *et al.* (2007) die de effectiviteit van beide doses vergeleken. Na vier weken had 75% van de patiënten in zowel de 75U groep (82/110) als in de 50U groep (78/104) een reductie in HDSS score van twee of meer ten opzichte de uitgangsscore. Dit is een klinisch relevante reductie in beide groepen, echter zonder

significant verschil tussen de groepen.

Kwaliteit van leven

Lowe *et al.* hebben de kwaliteit van leven uitgedrukt in DLQI eenheden. Vier weken na behandeling was de gemiddelde DLQI score in de 50U groep 2,1. Er was sprake van een verschil in daling van 1,6 punten in het voordeel van Botox 75U (RR 0,99). [Lowe 2007] Echter, de MID voor de DLQI ligt tussen de 3-5 punten. Klinisch is dit dus een verwaarloosbaar verschil.

Veiligheid

De side-by-side studie van Heckmann *et al.* (2005) gaf aan dat er geen ernstige bijwerkingen op waren getreden en geen bijwerkingen waardoor patiënten zich terugtrokken uit de studie. Er was in beide groepen slechts sprake van enkele bijwerkingen die binnen een tot vier dagen bijtrokken, zoals een prikkend gevoel tijdens de injecties, huidirritatie en lichte moeheid na de injecties. Deze waren niet specifiek toegekend aan een behandelmethode.

Patiënttevredenheid

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven.

BTX A in fysiologisch zout versus BTX A in lidocaïne

Güleç *et al.* (2012) en Vadoud-Seyedi *et al.* (2007) vergeleken het effect van BTX A in fysiologisch zout met BTX A in lidocaïne. Beide studies gebruikten een side-by-side design en hadden een vrij gelimiteerd aantal deelnemers, respectievelijk acht en 29. Güleç *et al.* dienden patiënten Botox 50U toe per oksel vergeleken met Botox 100U in de studie van Vadoud-Seyedi *et al.* De uitkomstmaten in deze studies waren effectiviteit, gemeten middels de VAS zweetintensiteit [Güleç 2012], en veiligheid [Güleç 2012, Vadoud-Seyedi 2007].

Effectiviteit

De effectiviteit van beide methoden werd door Güleç *et al.* in een patiënt gerapporteerde uitkomstmaat weergegeven, namelijk als Visual Analogue Score (VAS) van zweetintensiteit. Twee weken na de behandeling zag men een forse reductie in de VAS in beide groepen (57,5 mm afname in de BTX A-lidocaïne groep en 56,50 mm afname in de BTX A-fysiologisch zout groep), echter, tussen de beide groepen was er geen sprake van een significant verschil. [Güleç 2012]

Kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd in geen van beide studies beschreven.

Veiligheid

In de studie van Güleç *et al.* had geen van de patiënten last van bijwerkingen gedurende een follow up van 8-12 maanden. In de studie van Vadoud-Seyedi *et al.* hadden tijdens een follow up van 8 maanden 3 'oksels' last van lokale bijwerkingen, namelijk een lokaal hematoom; twee patiënten in de lidocaïne groep en één in de BTX A-fysiologisch zout groep. Er was in beide studies geen sprake van ernstige bijwerkingen dan wel bijwerkingen die aanleiding waren tot het terugtrekken uit de studies.

Patiënttevredenheid

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven.

BTX A injecties versus BTX A iontoforese

De studie van Montaser-Kouhsari *et al.* (2014) is de enige studie waarin de vergelijking BTX A injecties versus BTX A iontoforese wordt gemaakt. Iontoforese is een beproefde behandeling voor axillaire hyperhidrosis, echter iontoforese met BTX A wordt weinig toegepast in de Nederlandse praktijk. De vergelijking wordt gemaakt in een side-by-side studie met in totaal 11 patiënten. Beschreven uitkomstmaten zijn veiligheid en patiënttevredenheid na 6 maanden.

Effectiviteit

Deze uitkomstmaat wordt niet in de studie van Montaser-Kouhsari *et al.* (2014) beschreven.

Kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat wordt niet in de studie van Montaser-Kouhsari *et al.* (2014) beschreven.

Veiligheid

Behoudens peri-procedurele pijn, werden er geen bijwerkingen gerapporteerd. [Montaser-Kouhsari 2014]

Patiënttevredenheid

Na 6 maanden waren tien patiënten tevreden met de BTX A injecties en één patiënt was niet tevreden en niet ontevreden. Aan de BTX A en iontoforese kant waren negen patiënten tevreden en twee patiënten ontevreden.

Onabotulinum toxine A 50U vs. Rimabotulinum toxine B 1,500 U

De studie van An *et al.* beschrijft de vergelijking van onabotulinum toxine A met rimabotulinum toxine B in een conversie ratio van 1:30 bij 24 patiënten met symmetrische axillaire hyperhidrosis. [An 2015] In een side-by-side design werd gekeken naar de uitkomstmaten effectiviteit (HDSS), veiligheid en patiënttevredenheid.

Effectiviteit

Na 12 weken was er sprake van een HDSS reductie van ≥ 2 punten bij 86,7% van de patiënten (N=21) in de rimabotulinum toxine B groep versus 80% (N=19) in de onabotulinum toxine A groep (RR 1,11; 95% BI 0,86 – 1,43). Na 20 weken was dit 6,7 % (N=2) in de rimabotulinum toxine B groep tegenover 13,3% (N=3) in de onabotulinum toxine A groep (RR 0,67; 95% BI 0,12 – 3,64).

Kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven.

Veiligheid

Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. In de rimabotulinum toxine B groep werden milde pijn (N=1) en purpura (N=1) gerapporteerd.

Patiënttevredenheid

Patiënttevredenheid werd gemeten met een 10-puntschaal. Er werd niet beschreven op welk moment tijdens follow-up dit werd gemeten. In de rimabotulinum toxine B groep was de gemiddelde tevredenheid 8,79 ($\pm 1,512$ SD), tegenover 8,95 ($\pm 1,43$ SD) in de onabotulinum toxine A groep (MD -0,16; 95% BI -0,99 – 0,67).

Zoeken en selecteren

Richtlijn 2015

Uitkomstmaten

Deze uitgangsvraag is uitgewerkt aan de hand van de GRADE-methode. De volgende voorafgaand bepaalde uitkomstmaten zijn gebruikt:

1. Verbetering kwaliteit van leven in vergelijking tot baseline (cruciaal);
2. Verbetering patiënt-gerapporteerde ziekteactiviteit in vergelijking tot baseline (cruciaal);
3. Proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal).

Zoekstrategie

Voor de genoemde uitgangsvraag is een systematische search verricht in de databases PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Web of Science, CENTRAL, CINAHL, Academic Search Premier en Science Direct. De searchstrategie is bijgevoegd in de zoekverantwoording. De search leverde 336 artikelen en 40 meeting abstracts op.

Op basis van titel en abstract zijn er 38 studies meegenomen die voldeden aan de criteria. Hiervan werden 26 studies geëxcludeerd op basis van de full text screening, waarbij gekeken werd naar aansluiting op de PICO en de in- en exclusiecriteria (zie de evidence tabellen). Dit leverde 12 bruikbare artikelen op die de veiligheid en effectiviteit van BTX A bij patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis hebben onderzocht. [Flanagan 2008, Güleç 2012, Heckmann 2001, Heckmann 2005, Ibrahim 2013, Lowe 2007, Montaser-Kouhsari 2014, Naumann 2001, Naumann 2002, Naumann 2003, Schnider 1999, Vadoud-Seyedi 2007]. Twee artikelen werden niet meegenomen in de GRADE beoordeling vanwege de afwezigheid van de specifieke uitkomstmaten zoals deze voorafgaand gedefinieerd waren. [Heckmann 2001, Naumann 2003] Uiteindelijk werden er tien artikelen geïnccludeerd. Meer details over de geïnccludeerde studies zijn terug te vinden in de evidence tabellen. De selectie van de artikelen, de risico op bias analyse en de data-extractie zijn allen door twee onafhankelijke personen verricht.

Richtlijn 2019

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

P: Patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis

I: botulinetoxine A injecties

C: Geen behandeling, placebo behandeling, (alle) andere behandelingen voor axillaire hyperhidrosis

O: effectiviteit, kwaliteit van leven, veiligheid, patiënttevredenheid

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten voor de uitgangsvraag als volgt, waarbij de indeling van effectiviteit, kwaliteit van leven, veiligheid en patiënttevredenheid wordt aangehouden in de tekst:

1. Effectiviteit: verbetering van patiënt-gerapporteerde ziekteactiviteit/-ernst in vergelijking met baseline op 3 en 12 maanden gemeten met Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS reductie ≥ 2). (cruciaal)

2. Kwaliteit van leven: verbetering van kwaliteit van leven in vergelijking met baseline op 3 en 12 maanden gemeten met de meetinstrumenten DLQI, SF-12, HHIQ. (cruciaal)
3. Veiligheid: proportie patiënten met (ernstige) bijwerkingen. (cruciaal)
4. Patiënttevredenheid: tevredenheid met de behandeling, gemeten met meetinstrumenten TS-M, TSQM, global assessment of treatment satisfaction scale. (belangrijk)

In 2019 werden de geïncludeerde studies uit 2015 opnieuw beoordeeld. Hierbij werd gekeken of de in 2019 gedefinieerde uitkomstmaten in de studies werden beschreven. Indien dit het geval was werd deze uitkomstmaat toegevoegd en uitgewerkt middels de GRADE-methode. Indien de geïncludeerde vergelijkingen uit 2015 niet veranderden werden de Summary of Findings tabellen niet aangepast.

Zoekstrategie

Er werd een systematische search verricht in de elektronische databases Medline en Embase. Er werd gezocht naar studies na 23-12-2014 in aanvulling op de studies uit de vorige versie van de richtlijn. De zoekstrategie is toegevoegd onder 'zoekverantwoording'.

Studies met deelnemers gediagnosticeerd met idiopathische axillaire hyperhidrosis werden geselecteerd op het beschrijven van de gedefinieerde uitkomstmaten. Alle andere vormen van hyperhidrosis, tenzij ook het effect op axillaire hyperhidrosis specifiek werd beschreven, werden geëxcludeerd. Er is geen leeftijd limitatie aangehouden. Uitgesloten werden studies zonder originele gegevens (reviews) en observationele studies. Studies waarin verschillende dermatologische aandoeningen werden bestudeerd waarin de gegevens van hyperhidrosis niet afzonderlijk waren weergegeven en studies met minder dan tien deelnemers (N<10) werden niet meegenomen. Er is een restrictie aangehouden voor Nederlandstalige en Engelstalige publicaties.

Er werden in totaal 137 studies gevonden op basis van de zoekstrategie. Uiteindelijk zijn er na full text screening twee RCT's geïncludeerd. Specifieke redenen voor exclusie per studie zijn benoemd in de tabel in de evidence tabellen. De RCT's zijn beoordeeld volgens GRADE en zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool. De risk of bias beoordelingen zijn op te vragen bij de NVDV. Zie voor een overzicht van de GRADE beoordelingen de Summary of Findings tabellen in de evidence tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2020

Laatst geautoriseerd : 01-01-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. (2019). Laatst geraadpleegd op 23-08-2019 via www.cbg-meb.nl

Flanagan KH, King R, Glaser DA. Botulinum toxin type a versus topical 20% aluminum chloride for the treatment of moderate to severe primary focal axillary hyperhidrosis. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2008;7(3):221–227.

Erevert J. Content of botulinum neurotoxin in Botox / Vistabel, Dysport / Azzalure, and Xeomin / Bocouture. *Drugs in R&D*. 2010;10(1179-6901):67–73.

- Güleç AT. Dilution of botulinum toxin A in lidocaine vs. in normal saline for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a double-blind, randomized, comparative preliminary study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2012;26(3):314–318.
- Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *New England Journal of Medicine.* 2001;344(7):488–493.
- Heckmann M, Plewig G. Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis: a randomized, side-by-side, open-label study. *Archives of Dermatology.* 2005;141(10):1255–1259.
- Ibrahim O, Alam M. Liposuction for axillary hyperhidrosis: reconciling trial results and expert opinion. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1097-6787):384.
- Ibrahim O, Kakar R, Bolotin D, Nodzenski M, Disphanurat W, Pace N, Alam M. The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013;69(1):88–95.
- Kerner J. Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Stuttgart 1822, Tübingen: Cotta.
- Lowe NJ, Glaser DA, Eadie N, Daggett S, Kowalski JW, Lai PY. Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2007;56(4):604–611.
- Montaser-Kouhsari L, Zartab H, Fanian F, Noorian N, Sadr B, Nassiri-Kashani M, Firooz A. Comparison of intradermal injection with iontophoresis of abobotulinum toxin A for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a randomized, controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment.* 2014;25(4):337–341.
- Münchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ.* 2000;320 (7228):161–165.
- Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology.* 2002;147(6):1218–1226.
- Naumann MK, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *British Medical Journal.* 2001;323(7313):596–599.
- Naumann MK, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Archives of Dermatology.* 2003;139(6):731–736.
- Schnider P, Binder M, Kittler H, Birner P, Starkel D, Wolff K, Auff E. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis. *British Journal of Dermatology.* 1999;140(4):677–680.
- Smith L (Ed.). *Clostridium Tetani (Vol. III).* Springfield 1975: Charles C. Thomas Publisher.
- Vadoud-Seyedi J, Simonart T. Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine or in normal saline: a randomized, side-by-side, double-blind study. *Br J Dermatol.* 2007;156(0007-0963 (Print)):986–989.
- Yamauchi PS, Lowe NJ. Botulinum toxin types A and B: comparison of efficacy, duration, and dose-ranging studies for the treatment of facial rhytides and hyperhidrosis. *Clinics in Dermatology.* 2004;22(1):34–39.

Elektromagnetische ablatie bij de behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van behandeling met elektromagnetische ablatie voor patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis?

Aanbeveling

MiraDry elektromagnetische ablatie kan overwogen worden voor idiopathische axillaire hyperhidrosis bij patiënten met een HDSS ≥ 3 , bij wie behandeling met aluminiumzouten onvoldoende effect had of te veel bijwerkingen gaf. Bespreek de voor- en nadelen.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Op basis van de gegevens uit de RCT zou gebruik van miraDry behandeling reductie van idiopathische axillaire hyperhidrosis kunnen geven tot 3 maanden na behandeling. [Glaser 2012] De 'overall' kwaliteit van bewijs is laag. De observationele studies beschrijven gunstige effecten van miraDry behandeling. In de studie van Hong *et al.* had een meerderheid van de patiënten een HDSS daling en verbetering van kwaliteit van leven tot 12 maanden na behandeling. [Hong 2012] De reductie van zweetklachten bleef tot 2 jaar na behandeling gehandhaafd. [Lupin 2014] Echter deze observationele studies bevatten slechts een klein aantal patiënten.

Balans tussen voor- en nadelen

Veel voorkomende bijwerkingen zijn zwelling, oppervlakkige dove huidgebieden in de oksel of aan de binnenzijde van de bovenarm en strengvorming (mogelijk ten gevolge van obstructie van lymfevaten). Zeldzame bijwerkingen zijn sensibele zenuwuitval van met name de nervus ulnaris en beperkte motorische uitval (zeer zelden). Tevens is abcesvorming gemeld, waarschijnlijk als gevolg van panniculitis door hitte cumulatie. Beschreven bijwerkingen zijn veelal tijdelijk van aard. MiraDry geeft geen risico op compensatiezweeten in tegenstelling tot sympathectomie. Het effect van miraDry is een permanente reductie van overmatig zweeten, in tegenstelling tot het tijdelijke effect van botulinetoxine A en systemische therapie.

Waarden en voorkeuren patiënt/werkgroep

De mening van dermatologen in de werkgroep die ervaring hebben met deze methode is dat in de meeste gevallen blijvende reductie van idiopathische axillaire hyperhidrosis klachten wordt verkregen. De zweetproductie verdwijnt niet volledig. Verwachtingsmanagement is belangrijk voor tevredenheid van de behandelde patiënt, zeker indien patiënten voordien succesvol met botulinetoxine A zijn behandeld. [Gerritsen 2018] De patiënt dient te worden voorgelicht over de verwachte resultaten, namelijk reductie van idiopathische axillaire hyperhidrosis in plaats van complete remissie. Uit ervaring van dermatologen uit de werkgroep blijkt dat ongeveer 80% van de patiënten tevreden is na één sessie. Na twee sessies is dit ongeveer 90%. De werkgroep is van mening dat een HDSS ≥ 3 een medische behandelindicatie vormt, omdat bij een HDSS ≥ 3 sprake is van een hoge ziektelast.

Kosten

De kosten van de miraDry behandeling zijn gemiddeld €1.500 voor de eerste behandelsessie en €1.000 voor de tweede behandelsessie. Gebaseerd op websites van verschillende aanbieders (oktober 2019). De kosten van de behandeling worden vooralsnog niet vergoed door de zorgverzekeraars.

Aanvaardbaarheid

Omdat het een non-invasieve behandeling betreft zonder risico op compensatiezweeten vindt de werkgroep deze behandeling een goede optie voor idiopathische axillaire hyperhidrosis. Uit de praktijk blijkt dat patiënten bereid zijn om miraDry behandeling te ondergaan, ondanks de kosten waarmee de behandeling gepaard gaat.

Haalbaarheid

MiraDry behandeling is door standaardisatie goed reproduceerbaar ten opzichte van curettage en suctie technieken. Vanuit patiëntperspectief zouden bijwerkingen en kosten belemmeringen kunnen zijn om voor deze behandeling te kiezen.

Onderbouwing

Achtergrond

De miraDry elektromagnetische ablatie is in de VS ontwikkeld door Miramar Labs, Inc. (Santa Clara, CA, VS) voor de behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis. De behandeling werd in 2011 goedgekeurd door de FDA en kreeg in 2013 de CE-markering voor gebruik in Europa. Bij de miraDry behandeling wordt gebruikt gemaakt van warmte in de huid die wordt veroorzaakt door elektromagnetische straling. [Jacob 2013] De microgolven kunnen penetreren tot in de diepe dermis waar de eccriene zweetklieren liggen. Door de lokale warmte ontstaat thermolyse zodat de zweetklieren worden vernietigd. De warmte van ongeveer 65 graden wordt geconcentreerd in de diepe dermis en hoge subcutis terwijl de epidermis wordt beschermd door actieve koeling. Zweetklieren die weg zijn kunnen niet terug groeien. Bij de behandeling is er ook een afname van het aantal haarfollikels, omdat haarfollikels deels op dezelfde diepte als de zweetklieren liggen. MiraDry behandeling is een geprotocolleerde behandeling, waarbij de behandelaar vooraf getraind moet worden.

Conclusies

Laag	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (HDSS reductie ≥ 2 punten) (cruciaal) MiraDry behandeling (1, 2 of 3 sessies) zou kunnen resulteren in een HDSS reductie van ≥ 2 punten na 3 maanden. We zijn onzeker over het effect van miraDry behandeling na 12 maanden. <i>Glaser 2012</i>
-	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal) Deze uitkomstmaat werd niet beschreven.

Laag	Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal) MiraDry behandeling zou kunnen resulteren in meer bijwerkingen vergeleken met placebo-behandeling (sham). <i>Glaser 2012</i>
-	Uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belangrijk) Deze uitkomstmaat werd niet beschreven.

Samenvatting literatuur

De effectiviteit van miraDry behandeling werd in één gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie beschreven. [Glaser 2012] Deze studie heeft een hoog risico op bias, omdat de wijze van randomisatie of de blinding van de toewijzing niet beschreven zijn terwijl dit belangrijke onderdelen zijn van een gerandomiseerde studie. Verder werden er drie observationele studies geïnccludeerd, welke een retrospectieve opzet hadden. [Hong 2012, Lupin 2014, Scuderi 2011] De resultaten uit deze observationele studies konden niet gepoold worden met de resultaten uit de RCT vanwege heterogeniteit in de manier van meten en rapporteren van de uitkomsten. Verder kunnen retrospectieve observationele studies door hun design selectiebias introduceren. Vanwege dit hoge risico op bias en methodologische heterogeniteit zijn de studies kwalitatief beschreven en dragen ze niet bij aan de bewijskracht. De resultaten van deze studies worden derhalve niet meegenomen in de conclusies, maar kunnen het bewijs uit de RCT wel ondersteunen. Zie voor een samenvatting van resultaten en kwaliteit van bewijs de evidence tabellen.

Gerandomiseerde studies

Glaser *et al.* voerden de eerste multi-centrum, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie uit met 120 patiënten met een follow-up van 12 maanden naar de effectiviteit van een nieuw microwave device (miraDry) voor axillaire hyperhidrosis. [Glaser 2012] In beide groepen werd het microwave device (DTS G2 system Miramar, fixed energy delivery) gebruikt, maar de controlegroep (CG) kreeg geen elektromagnetische straling toegediend (sham-behandeling). In de interventiegroep (IG) ondergingen patiënten twee sessies opgevolgd met twee weken, tenzij één sessie voldoende resultaat had opgeleverd of op verzoek van de patiënt (N=11). Patiënten ondergingen een derde sessie als er binnen 30 dagen na twee sessies nog veel hyperhidrosis aanwezig was (N=10). In de controlegroep hadden patiënten twee sessies, echter 11 patiënten ondergingen uiteindelijk maar één sessie. Redenen voor het ondergaan van maar één sessie waren pijn, verbetering na één sessie of het optreden van bijwerkingen. Effectiviteit werd gemeten middels de HDSS na 3, 6 en 12 maanden. Tevens werden bijwerkingen gerapporteerd. In de studie werd de methode van randomisatie niet duidelijk beschreven en de studie werd gesponsord door de producent van het device. Het is niet duidelijk bij welke onderdelen van de studie de producent betrokken was. De HDSS werd gepresenteerd voor alle patiënten met een verschillend aantal procedures per individu, waardoor het onduidelijk is om te bepalen of in de praktijk dezelfde resultaten als in de studie gehaald kunnen worden. Bovendien lijken twee weken kort om de effectiviteit van één sessie te beoordelen. Missing data van uitgevallen patiënten werd geïmputeerd (last observation carried forward procedure), wat een onderschatting van het effect van de behandeling kan geven.

Effectiviteit

In de studie van Glaser *et al.* werd na drie maanden een significant verschil gevonden in het aantal patiënten dat een reductie van ≥ 2 punten op de HDSS behaalden. In de IG had 57% van de patiënten een reductie van ≥ 2 punten op de HDSS na drie maanden vergeleken met 15% in de controlegroep (RR 3,69; 95% BI 1,73 - 7,89). Na 12 maanden had 38% van de patiënten uit de miraDry groep een reductie van ≥ 2 punten. Er vond geen vergelijking met de controlegroep plaats na 12 maanden. HDSS resultaten werden geanalyseerd voor alle patiënten ondanks een verschillend aantal sessies.

Kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Veiligheid

In de studie van Glaser *et al.* werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd voor beide groepen. Het aantal bijwerkingen in de IG was significant hoger dan in de CG: in de miraDry groep hadden 23 patiënten (28%) procedure-gerelateerde bijwerkingen, tegenover 5 patiënten (13%) in de controlegroep (RR 2,21; 95% BI 0,91 - 5,39). Deze procedure-gerelateerde bijwerkingen waren gevoeligheid in de behandelde arm, pijn, zwelling, blaren, brandwonden of ulceraties, huiduitslag, irritatie of dermatitis en axillaire zwelling of noduli.

Patiënttevredenheid

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de uitkomstmaten effectiviteit en veiligheid is verkregen uit een RCT en begint zodoende op hoog. De bewijskracht is met twee niveaus verlaagd naar het niveau laag, vanwege een hoog risico op bias (de methode van randomisatie en toewijzing van de behandeling werd niet beschreven en er was kans op attrition bias door uitval van patiënten). Verder werd er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege een kleine studiegrootte (N=120). Zie ook de GRADE SoF tabel in de evidence tabellen.

Observationele studies

Er werden drie observationele studies geïncludeerd op basis van de vooraf opgestelde inclusiecriteria. Er was veel op te merken over de kwaliteit van deze studies. De studies kenden een retrospectieve niet vergelijkende observationele onderzoeksopzet wat een hoog risico op verschillende vormen van bias meebrengt (selectiebias, confounding by indication). Daarnaast werden zowel de studieopzet als resultaten onvoldoende beschreven. Vanwege dit hoge risico op bias en methodologische en klinische heterogeniteit zijn de studies kwalitatief beschreven en dragen ze niet bij aan de bewijskracht. De resultaten van deze studies worden derhalve niet meegenomen in de conclusies, maar kunnen het bewijs uit de RCT wel ondersteunen. Bevindingen uit de observationele studies worden hieronder kort toegelicht. Voor gedetailleerde karakteristieken en resultaten zie de evidence tabellen.

Hong *et al.* onderzochten het effect van miraDry behandeling in een ongeblindeerde patiëntenpopulatie bestaande uit 31 patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis. [Hong 2012] Patiënten ondergingen één (N=4), twee (N=12) of drie (N=15) miraDry procedures binnen zes maanden. Uiteindelijk had een meerderheid

van de patiënten een 2-punts HDSS daling na 3 en 12 maanden. Kwaliteit van leven verbeterde met een 5-punts daling op de DLQI vragenlijst bij de meeste patiënten. Patiënttevredenheid was hoog na 3 en 12 maanden. Gerapporteerde milde bijwerkingen waren oedeem, roodheid en discomfort. Langere termijn bijwerkingen betroffen gevoeligheid van de okselhid (mediane duur 37 dagen, range 4 dagen - 4 maanden) en palpabele zwellingen onder de okselhid (mediane duur 41 dagen). De studie werd gesponsord door de producent van het device. De HDSS werd gepresenteerd voor alle patiënten met een verschillend aantal procedures per individu, waardoor het onduidelijk is om te bepalen of in de praktijk dezelfde resultaten als in de studie gehaald kunnen worden. Missing data van uitgevallen patiënten werd geïmputeerd (last observation carried forward procedure), wat een onderschatting van het effect van de behandeling kan geven. De populatiegrootte in deze studie is erg klein (N=31), waardoor de kans groot is dat de resultaten op toeval berusten.

De studie van Lupin *et al.* bevat lange termijn follow up data uit de studie van Hong *et al.* [Lupin 2014] Hetzelfde cohort patiënten werd tot twee jaar na behandeling gevolgd. In totaal werden 19 van de 31 patiënten geïnccludeerd. Van de geëxcludeerde patiënten weigerden acht patiënten deelname vanwege een succesvol effect na één jaar. Na 24 maanden hadden alle patiënten (N=19) een HDSS van 1 of 2 en alle patiënten (N=14) hadden een DLQI reductie van 5 punten. Er werden na één jaar geen bijwerkingen gerapporteerd. De populatiegrootte is wederom erg klein.

Scuderi *et al.* onderzochten de effectiviteit van miraDry behandeling bij 20 patiënten met axillaire hyperhidrosis met een HDSS ≥ 3 waarbij topicale therapie eerder faalde. [Scuderi 2017] De gemiddelde follow up duur was 5 maanden (range 1 tot 12 maanden). De resultaten werden gezamenlijk, ongeachte de lengte van follow-up, gepresenteerd. Vijf patiënten ondergingen één sessie maar werden wel meegenomen in verdere analyses. De andere patiënten ondergingen volgens protocol twee sessies. Negentien patiënten hadden een HDSS ≤ 2 tijdens de follow up. De meest voorkomende bijwerkingen op korte termijn waren pijn, zwelling, blauwe plekken en een doof gevoel. Langere termijn bijwerkingen waren permanent haarverlies en noduli vorming (gedurende 4 weken). Vanwege de grote range in follow up duur en het rapporteren van de HDSS voor alle patiënten tezamen bestaat er een groot risico op bias.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

P: Patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis

I: Elektromagnetische ablatie, miraDry

C: Geen behandeling, placebo behandeling, (alle) andere behandelingen voor axillaire hyperhidrosis

O: effectiviteit, kwaliteit van leven, veiligheid, patiënttevredenheid

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities, waarbij de indeling van effectiviteit, kwaliteit van leven, veiligheid en patiënttevredenheid wordt aangehouden in de tekst:

1. Effectiviteit: verbetering van patiënt-gerapporteerde ziekteactiviteit/-ernst in vergelijking met baseline op 3

- en 12 maanden gemeten met Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS reductie ≥ 2). (cruciaal)
2. Kwaliteit van leven: verbetering van kwaliteit van leven in vergelijking met baseline op 3 en 12 maanden gemeten met de meetinstrumenten DLQI, SF-12, HHIQ. (cruciaal)
 3. Veiligheid: proportie patiënten met (ernstige) bijwerkingen. (cruciaal)
 4. Patiënttevredenheid: tevredenheid met de behandeling, gemeten met meetinstrumenten TS-M, TSQM, global assessment of treatment satisfaction scale. (belangrijk)

Zoekstrategie

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd onder 'zoekverantwoording'.

Studies zijn geïnccludeerd wanneer deelnemers gediagnosticeerd waren met idiopathische axillaire hyperhidrosis en wanneer de gedefinieerde uitkomstmaten werden beschreven. Alle andere lokalisaties van hyperhidrosis werden geëxcludeerd tenzij ook het effect op axillaire hyperhidrosis specifiek werd beschreven. Er is geen leeftijd limitatie aangehouden. Uitgesloten werden studies zonder originele gegevens (reviews) en studies waarin verschillende dermatologische aandoeningen werden bestudeerd waarin de gegevens van axillaire hyperhidrosis niet afzonderlijk waren weergegeven. Studies met minder dan tien deelnemers ($N < 10$) werden niet meegenomen. Er is een restrictie aangehouden voor Nederlandstalige en Engelstalige publicaties.

Er werden in totaal 45 studies gevonden op basis van de zoekstrategie. Uiteindelijk zijn er na full text screening vier studies geïnccludeerd, waarvan één RCT. Er werden acht studies geëxcludeerd op basis van full text screening. Specifieke redenen voor exclusie per studie zijn benoemd in de evidence tabellen. Alle studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool. De risk of bias beoordelingen zijn op te vragen bij de NVDV. De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE. De uitkomsten van de RCT's en de observationele studies worden alleen gecombineerd wanneer de studies in opzet en uitvoering voldoende homogeen zijn en er een laag risico op bias is. Wanneer dit niet het geval is, worden enkel de uitkomsten van de RCT beoordeeld met GRADE. Niet-vergelijkende observationele studies worden niet middels GRADE beoordeeld, deze worden separaat beschreven. Zie voor een overzicht van de GRADE beoordelingen de evidence tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2020

Laatst geautoriseerd : 01-01-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Gerritsen WJ, Pavel S, Bossema ER, Heinen MM. Treatment of hyperhidrosis axillaris with miraDry. Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie. 2018;28(7):3-8.

Glaser DA, Coleman WP, Fan LK, Kaminer MS, Kilmer SL, Nossa R, et al. A randomized, blinded clinical evaluation of a novel microwave device for treating axillary hyperhidrosis: The dermatologic reduction in underarm perspiration study. Dermatologic Surgery. 2012;38(2):185-91.

- Hong HCH, Lupin M, O'Shaughnessy KF. Clinical evaluation of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis. *Dermatologic Surgery.* 2012;38(5):728-35.
- Jacob C. Treatment of Hyperhidrosis with Microwave Technology. *Semin Cutan Med Surg.* 2013;32:2-8.
- Lupin M, Hong HCH, O'Shaughnessy KF. Long-term efficacy and quality of life assessment for treatment of axillary hyperhidrosis with a microwave device. *Dermatologic Surgery.* 2014;40(7):805-7.
- Scuderi S, Manoharan P, Lim D, Manoharan S. A survey of patient satisfaction with use of microwave device for axillary hyperhidrosis. *Australasian Journal of Dermatology.* 2017;58(2):126-9.

Systemische therapie bij de behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van behandeling met systemische therapie voor patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis?

Aanbeveling

Behandeling met oxybutynine voor idiopathische axillaire hyperhidrosis kan overwogen worden bij patiënten met een HDSS ≥ 3 , bij wie behandeling met aluminiumzouten onvoldoende effect had of teveel bijwerkingen gaf. Bespreek de voor- en nadelen.

Behandeling met glycopyrronium voor idiopathische axillaire hyperhidrosis kan overwogen worden bij patiënten met een HDSS ≥ 3 , bij wie behandeling met aluminiumzouten onvoldoende effect had of teveel bijwerkingen gaf. Bespreek de voor- en nadelen. De mening van de werkgroep is dat oxybutynine de voorkeur heeft in verband met de hogere kwaliteit van wetenschappelijk bewijs en lagere kosten.

Behandeling met oxybutynine of glycopyrronium kan overwogen worden indien er naast idiopathische axillaire hyperhidrosis ook sprake is van elders gelokaliseerde of gegeneraliseerde hyperhidrosis.

Overwegingen

Voor de module systemische therapie werden enkel in Nederland verkrijgbare middelen geïnccludeerd. Het gaat om de anticholinergica oxybutynine en glycopyrronium. Deze middelen remmen door blokkade van acetylcholinereceptoren de zweetproductie.

Glycopyrronium en oxybutynine staan niet geregistreerd voor hyperhidrosis. Het gebruik van deze middelen voor hyperhidrosis is off-label.

Kwaliteit van bewijs

De algehele kwaliteit van het beschikbare bewijs is zeer laag voor oxybutynine. Dit komt voornamelijk doordat de resultaten zijn verkregen uit studiepopulaties die slechts voor een deel uit patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis bestaan (indirect bewijs). Ook is het aantal geïnccludeerde patiënten in de beschreven studies klein en is de follow up duur kort. Voor glycopyrronium werden enkel observationele studies gevonden waarin een positief effect op hyperhidrosis wordt beschreven. Echter de resultaten van deze studies vormen onvoldoende betrouwbaar bewijs om een conclusie te kunnen formuleren over behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis met glycopyrronium. De 'overall' kwaliteit van bewijs voor glycopyrronium is derhalve nog lager dan voor oxybutynine.

Balans tussen voor- en nadelen

Ondanks de lage kwaliteit van het beschikbare bewijs is de werkgroep van mening dat er onder voorwaarden een plaats is voor behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis met oxybutynine of glycopyrronium. Het risico op ernstige bijwerkingen is beperkt; het optreden van een droge mond is de voornaamste reden voor het staken van de behandeling.

Hoewel de therapeutische index smal is lijkt er zeker een patiëntengroep te zijn die met deze middelen goed uit komt.

Waarden en voorkeuren patiënt/werkgroep

Daar waar lokale therapie met aluminiumzouten bij idiopathische axillaire hyperhidrosis heeft gefaald of gecontra-indiceerd is kan behandeling met oxybutynine of glycopyrronium worden overwogen. De werkgroep is van mening dat patiënten met een HDSS score van 3 of hoger in aanmerking zouden kunnen komen voor behandeling met systemische therapie, omdat bij een HDSS ≥ 3 sprake is van een hoge ziektelast. Indien er naast idiopathische axillaire hyperhidrosis ook sprake is van elders gelokaliseerde of gegeneraliseerde hyperhidrosis kan dit een extra argument zijn om voor deze behandeling te kiezen vanwege het systemische karakter. Behandeling met oxybutynine of glycopyrronium kan tevens naast behandeling met botulinetoxine A worden gegeven in het geval van gegeneraliseerde hyperhidrosis.

Kosten

De kosten van oxybutynine zijn €0,98 voor 30 tabletten van 2,5 mg. Dit is lager dan de kosten van glycopyrronium: €16,63 voor 30 tabletten van 1 mg. Gebaseerd op <https://www.medicijnkosten.nl/> (oktober 2019). Aan de vergoeding kunnen per zorgverzekeraar voorwaarden zijn verbonden.

Aanvaardbaarheid

Uit de praktijk blijkt dat patiënten deze interventie veelal aanvaardbaar vinden als alternatieve behandeling.

Haalbaarheid

De behandeling is in de dagelijkse dermatologische praktijk haalbaar, mits de behandelend dermatoloog ervaring heeft met het voorschrijven van oxybutynine of glycopyrronium. In de eerste lijn wordt binnen de anticholinergica alleen oxybutynine aanbevolen en geen glycopyrronium, omdat er meer ervaring is met het voorschrijven van oxybutynine en omdat de kwaliteit van het bewijs voor oxybutynine hoger is. [NHG behandelrichtlijn Hyperhidrose 2017]

Vanuit het patiënten perspectief gezien kunnen de bijwerkingen een belemmering zijn om voor deze behandeling te kiezen. Bespreek de mogelijke bijwerkingen met de patiënt. Doordat de kosten van deze geneesmiddelen relatief laag zijn en veelal binnen de verzekerde zorg vallen wordt de haalbaarheid vergroot.

Overige overwegingen

Op basis van de hogere kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs, het bijwerkingenprofiel en kostprijs heeft het de voorkeur te starten met oxybutynine in een opbouwschema en bij falen van deze therapie te kiezen voor glycopyrronium. Gestart kan worden met oxybutynine 2,5 mg/dag, elke vijf dagen opgehoogd tot het effect voldoende is en de bijwerkingen acceptabel met steeds 2,5 mg tot een dosering van bij voorkeur 7,5-10 mg/dag verdeeld over 2-3 doses. [Schollhammer 2015, Wolosker 2012b] De maximale dosering is 20 mg/dag. [SmPC] Dit advies sluit aan bij de NHG behandelrichtlijn Hyperhidrosis 2017.

Glycopyrronium kan gestart worden in een dosering van 1 mg/dag. De dosering kan wekelijks worden opgehoogd met 1 mg/dag naar de maximale dosering van 6 mg/dag verdeeld over 2-3 doses. [Paller 2012, Walling 2012] Hogere doseringen leiden in het algemeen tot hogere effectiviteit, echter ook tot een hogere kans op bijwerkingen (met name droge mond) wat vaak leidt tot stoppen van de therapie.

Onderbouwing

Achtergrond

Anticholinergica zijn medicamenten die de werking van acetylcholine in het zenuwstelsel remmen door competitieve blokkade van receptoren. [FK] Ze worden off-label gebruikt bij zowel gelokaliseerde als gegeneraliseerde hyperhidrosis. Oxybutynine wordt hiervoor het meest gebruikt. Oxybutynine is in Nederland geregistreerd voor urine-incontinentie en pollakisurie. De grootste belemmering bij het voorschrijven zijn de bijwerkingen die inherent zijn aan het werkingsmechanisme: droge mond, wazig zien, droge ogen, hyperthermie, orthostatische hypotensie, gastro-intestinale klachten, urineretentie, tachycardie, duizeligheid, verwardheid.

[SmPC] Door de dosering langzaam op te hogen treden bijwerkingen minder vaak op.

Glycopyrronium is tevens een anticholinergicum wat off-label wordt gebruikt bij hyperhidrosis. Het passeert in beperkte mate de bloed-hersenbarrière, waardoor de verwachting is dat er minder centrale bijwerkingen zijn.

[Farmacotherapeutisch Kompas] Glycopyrronium in orale vorm is in Nederland geregistreerd voor overmatige speekselvloed bij kinderen met chronische neurologische aandoeningen. [SmPC]

Anticholinergica kunnen gecombineerd worden met andere behandelingen bij idiopathische axillaire hyperhidrosis, zoals botulinetoxine A.

Conclusies

Oxybutynine 7,5 mg vs. placebo

Zeer laag	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (HDSS reductie ≥ 2 punten) (cruciaal) We zijn onzeker over de effectiviteit van oxybutynine 7,5 mg. <i>Schollhammer 2015</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van oxybutynine 7,5 mg op de kwaliteit van leven. <i>Schollhammer 2015</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal) Oxybutynine 7,5 mg zou een toename van de proportie patiënten met bijwerkingen kunnen geven maar we zijn onzeker over dit effect. <i>Schollhammer 2015</i>
-	Uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belangrijk) Deze uitkomstmaat werd niet beschreven.

Oxybutynine 10 mg vs. placebo

-	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal) Deze uitkomstmaat werd niet beschreven.
Zeer laag	Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van oxybutynine 10 mg op de kwaliteit van leven na 6 weken. <i>Wolosker 2012b</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van oxybutynine 10 mg na 6 weken op de proportie patiënten met bijwerkingen. <i>Wolosker 2012b</i>
-	Uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belangrijk) Deze uitkomstmaat werd niet beschreven

Glycopyrronium

-	Er was onvoldoende betrouwbaar bewijs om een conclusie te kunnen formuleren over behandeling van patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis met glycopyrronium. <i>Del Boz 2017, Paller 2012, Walling 2012</i>
---	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Samenvatting literatuur

Resultaten van de geselecteerde studies worden hieronder beschreven per systemisch middel. Zie voor karakteristieken van de studies de evidence tabellen.

Oxybutynine

Er werden twee RCT's gevonden die de effectiviteit van oxybutynine op idiopathische hyperhidrosis beschrijven. [Schollhammer 2015, Wolosker 2012b] Beide studies beschrijven echter verschillende doseringsschema's. De placebo gecontroleerde studie van Schollhammer *et al.* beschrijft uitkomsten van 60 patiënten waarvan 45 met axillaire hyperhidrosis. Deelnemers ontvingen een startdosis van 2,5 mg per dag wat werd opgehoogd tot 7,5 mg per dag. Beschreven uitkomstmaten zijn HDSS, DLQI en bijwerkingen na 6 weken.

Wolosker *et al.* beschrijven in hun gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie bij 50 patiënten (N=24 met axillaire hyperhidrosis) het effect van oxybutynine in een dosis van 2,5 mg 1dd gedurende 1 week, 2,5 mg 2dd gedurende week 2 en 3 en 5 mg 2dd gedurende week 4 tot 6. Een aangepast kwaliteit van leven protocol werd

gebruikt om kwaliteit van leven en effectiviteit te meten en bijwerkingen werden gerapporteerd. Tevens werden er twee observationele studies geïnccludeerd. De resultaten uit de observationele studies konden niet gepoold worden met de resultaten uit de RCT's omdat het geen vergelijkende studies zijn. Verder kunnen retrospectieve observationele studies door hun design selectiebias introduceren. Vanwege dit hoge risico op bias en methodologische heterogeniteit zijn de studies kwalitatief beschreven en dragen ze niet bij aan de bewijskracht. Zie voor karakteristieken van de studies en kwaliteit van bewijs de evidence tabellen.

Oxybutynine 7,5 mg vs. placebo

Effectiviteit

In de studie van Schollhammer *et al.* werd na zes weken significant vaker een verbetering op de HDSS score gezien in de oxybutynine groep (60% vs. 27% in de placebogroep). [Schollhammer 2015] In de oxybutynine groep hadden 13 patiënten (43,3%) een HDSS daling van ≥ 2 punten tegenover 2 patiënten (6,7%) in de placebogroep (RR 6,50; 95% BI 1,60 – 26,36).

Kwaliteit van leven

De RCT van Schollhammer *et al.* beschrijft een gemiddelde verbetering na zes weken op de DLQI van 6,9 punten in de oxybutynine groep vergeleken met 2,3 punten in de placebogroep. [Schollhammer 2015] Het verschil tussen beide groepen was volgens de auteurs statistisch significant in het voordeel van de oxybutynine groep ($p < 0,01$). Er werden echter geen spreidingsmaten weergegeven.

Veiligheid

Bij een dosis van 7,5 mg per dag werden bij 13 patiënten (43%) xerostomie gerapporteerd. [Schollhammer 2015] Andere individuele bijwerkingen waren misselijkheid, diarree, reflux, hoofdpijn, buikpijn, duizeligheid, flushing, wazig zien, mictieklachten en zwakte. Er waren significant meer bijwerkingen in de oxybutynine-groep vergeleken met de placebogroep.

Patiënttevredenheid

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Oxybutynine 10 mg vs. placebo

Effectiviteit

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Kwaliteit van leven

In de studie van Wolosker *et al.* werd verbetering in kwaliteit van leven weergegeven als een percentage berekend op basis van een vragenlijst, waarbij 20-35% staat voor veel verbetering, 36-51% een beetje verbetering, 52-67% geen verschil, 68-83% een beetje verslechtering en 84-100% veel verslechtering. [Wolosker 2012b] In de oxybutynine-groep gaven acht patiënten (34,8%) veel verbetering aan, negen patiënten (39,1%) een matige verbetering en zes patiënten (26,1%) geen verschil. In de placebogroep hadden drie patiënten (13,6%) een beetje verbetering en 19 patiënten (86,4%) geen verschil. Dit verschil was statistisch significant ($p < 0,001$) volgens de auteurs.

Veiligheid

Bij een dosis van 10 mg per dag rapporteerden acht patiënten xerostomie (34,8%) als bijwerking. [Wolosker 2012b] Er waren significant meer bijwerkingen in de oxybutynine-groep vergeleken met de placebogroep.

Patiënttevredenheid

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van oxybutynine voor de uitkomstmaten effectiviteit, kwaliteit van leven en veiligheid is verkregen uit twee RCT's en begon zodoende op hoog. De bewijskracht is verlaagd naar het niveau zeer laag, vanwege indirect bewijs (resultaten weergegeven voor alle lokalisaties van hyperhidrosis en korte follow up duur van zes weken in plaats van drie maanden). Ook was in beide studies de sample size erg klein (N=60 en N=50 respectievelijk) resulterend in onnauwkeurigheid. In de studie van Wolosker *et al.* bestaat een groot risico op selectiebias door matching van de interventie- en controlegroep. Zie ook de GRADE SoF tabel in de evidence tabellen.

Observationele studies

Er werden twee observationele studies geïnccludeerd die de vooraf opgestelde uitkomstmaten beschrijven. Echter vanwege hun studieopzet hebben deze studies een hoog risico op verschillende soorten bias (selectiebias, confounding by indication). Daarnaast werden de resultaten onvoldoende beschreven en werden er individuele doseringen toegepast. Vanwege dit hoge risico op bias en methodologische heterogeniteit zijn de studies kwalitatief beschreven en dragen ze niet bij aan de bewijskracht. De resultaten van deze studies worden derhalve niet meegenomen in de conclusies, maar kunnen het bewijs uit de RCT wel ondersteunen. Bevindingen uit de observationele studies worden hieronder kort toegelicht. Voor gedetailleerde karakteristieken en resultaten, zie de evidence tabellen.

Del Boz *et al.* onderzochten het effect van individueel gedoseerde oxybutynine bij 16 kinderen (leeftijd 7 tot 17 jaar) met idiopathische lokale hyperhidrosis (N=8 met axillaire hyperhidrosis). [Del Boz 2016] Er werd gestart met een dosis van 2,5 mg/dag welke werd opgehoogd op geleide van effectiviteit en bijwerkingen met 2,5 mg/dag tot maximaal 12,5 mg/dag gedurende twee weken. De gemiddelde dosis na drie maanden was 7,8 mg/dag, na 12 maanden was dit 6,3 mg/dag (N=11). Redenen tot stoppen waren geen effect en bijwerkingen (droge mond). De HDSS score na 3 en 12 maanden daalde met 2 punten bij iets meer dan de helft van de patiënten. Bijwerkingen na 3 maanden waren orofaryngeale xerosis (N=10), epistaxis (N=2), hoofdpijn en duizeligheid (N=1) en na 12 maanden orale xerosis (N=6) waarvan ernstig bij 3 patiënten. Enkel de gemiddelde dosering van oxybutynine werd omschreven. Het is niet bekend of dit veel verschilde tussen verschillende leeftijden. Ook de andere uitkomstmaten werden voor alle doseringen samen gepresenteerd, waardoor het onduidelijk is of in de praktijk dezelfde resultaten als in de studie kunnen worden gehaald.

Dezelfde auteurs beschrijven in 2018 een studie over het effect van individueel gedoseerde oxybutynine gedoseerd naar gelang de seizoenstemperatuur in Spanje. [Del Boz 2018] Hierbij werden 122 patiënten geïnccludeerd (N=64 met axillaire hyperhidrosis) die op basis van de resultaten opgedeeld werden (backward selection) in een groep met dosis variatie en een groep met een vaste dosis. In de dosis variatie groep was de gemiddelde dosis 7,5 mg/dag waarbij werd gevarieerd naar gelang de buitentemperatuur (gemiddeld 9,8 mg in de zomer en 4,3 mg in de winter, 20 patiënten stopten in de winter), in de vaste dosis groep was de

gemiddelde dosis 9,2 mg/dag. De patiënten in de dosis variatie groep had gemiddeld een lagere HDSS na 12 maanden dan de vaste dosis groep, echter in beide groepen hadden de meeste patiënten een HDSS daling van ≥ 2 punten (OR 3,44; 95% BI 1,44-8,18). Na correctie voor leeftijd en geslacht was de odds ratio (OR) voor een HDSS daling van ≥ 2 punten 3,04 (95% BI 1,24-7,45). Patiënten in de dosis variatie groep hadden meer bijwerkingen dan de patiënten in de vaste dosis groep (79,7% vs. 66,7% respectievelijk). De meest gerapporteerde bijwerking was xerostomie. Bij deze studie werden resultaten voor gemiddelde doseringen gepresenteerd bij groepen die achteraf zijn gevormd, hierdoor is het onduidelijk of in de praktijk dezelfde resultaten kunnen worden gehaald. Bij individuele doseringen kan er weinig over het totale effect gezegd worden en kan er geen conclusie worden gegeven.

Instructies voor gebruik – oxybutynine

Instrueer de patiënt dat oxybutynine transpiratie tegengaat, ook in situaties waarin transpiratie functioneel is en dus zou kunnen leiden tot hyperthermie. Voorzichtigheid is geboden bij koorts of een hoge omgevingstemperatuur.

Ontraad verkeersdeelname in de eerste dagen: oxybutynine kan bij starten een negatieve invloed op de rijvaardigheid hebben. [<https://www.rijveiligmetmedicijnen.nl/>]

Anticholinergica moeten voorzichtig worden gebruikt bij ouderen omdat de cognitieve functie kan worden aangetast. [SmPC] In enkele studies is een associatie tussen anticholinergica en dementie aangetoond. Hoewel het in deze studies een andere patiëntengroep betrof en de leeftijd in deze groep hoger is dan de gemiddelde leeftijd van de patiënt met hyperhidrosis is het aan te bevelen oxybutynine of glycopyrronium in een zo laag mogelijke dosering te geven en regelmatig te proberen te stoppen. [Yang 2017, Richardson 2018, Andre 2019]

Bijwerkingen

Instrueer de patiënt over mogelijke bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerking is droge mond. Andere veelvoorkomende (anticholinerge) bijwerkingen zijn obstipatie, misselijkheid, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, droge huid, verwardheid, rood gezicht, diarree, braken, urineretentie en droge ogen. [SmPC]

Dosering

Gestart kan worden met oxybutynine 2,5 mg/dag, opgehoogd tot het effect voldoende is en de bijwerkingen acceptabel zijn met elke vijf dagen steeds 2,5 mg tot een dosering van bij voorkeur 7,5-10 mg/dag verdeeld over 2-3 doses. [Schollhammer 2015, Wolosker 2012b].

Hyperhidrose is een off-label indicatie. Daarom is ons maximale doseringsadvies gebaseerd op de maximale dosering voor andere indicaties. Die maximale dosering is 20mg/dag. [FK]

Bij hogere doseringen treden frequenter bijwerkingen op, met name droge mond.

Contra-indicaties

Contra-indicaties voor oxybutynine zijn onder andere obstructieve mictiestoornissen, pollakisurie en nycturie door hartfalen of nierziekte, stenose of obstructie van het maag-darmkanaal, tachycardie, glaucoom of een ondiepe voorste oogkamer, myasthenia gravis, ernstige colitis ulcerosa en toxisch megacolon. [FK]

Interacties

Men dient voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening van andere anticholinergica. Oxybutynine wordt

gemetaboliseerd door cytochroom P450 iso-enzym 3A4. Er kunnen interacties met geneesmiddelen die dit iso-enzym remmen optreden. Door het verminderen van de gastro-intestinale motiliteit kan oxybutynine de absorptie

van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Gelijktijdig gebruik met choline-esteraseremmers kunnen leiden tot een verminderde werking van de choline-esteraseremmer. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat alcohol de versuffende effecten van anticholinergica zoals oxybutynine kan versterken. [SmPC]

Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van oxybutynine tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt ontraden. Er zijn geen gegevens over invloed van oxybutynine op de vruchtbaarheid. [SmPC]

Monitoring

Voor het opstarten van de behandeling en de monitoring is geen aanvullend onderzoek nodig. Controleer bij voldoende effectieve dosis twee weken nadat de dosis niet meer is opgehoogd op bijwerkingen en effect. Bouw indien mogelijk de behandeling na drie maanden af. Adviseer, indien dit niet lukt, elk halfjaar een afbouw- en stoppoging.

Glycopyrronium

Er werden geen gerandomiseerde, vergelijkende studies gevonden over glycopyrronium. De zoekstrategie leverde drie observationele studies op waarbij werd gekeken naar een individueel doseringsschema van glycopyrronium. Doordat de resultaten worden weergegeven voor de gemiddelde dosering van een klein aantal individuele patiënten bestaat er een risico op vertekening van het totale effect. Deze studies worden hieronder beschreven, maar vanwege een hoog risico op bias door methodologische beperkingen kan er geen conclusie worden gegeven over het gebruik van glycopyrronium. Zie voor karakteristieken van de studies de evidence tabellen.

Del Boz *et al.* onderzochten de werkzaamheid van glycopyrronium na het falen van orale oxybutynine bij 23 patiënten (N=19 met axillaire hyperhidrosis). [Del Boz 2017] Glycopyrronium werd individueel gedoseerd op geleide van werkzaamheid en bijwerkingen, vanaf 2 mg/dag tot max. 9 mg/dag. De gemiddelde dosis na 3 maanden was 3,4 mg/dag (N=19) en na 12 maanden 4,2 mg/dag (N=13). De meest voorkomende stopredenen waren bijwerkingen of geen werkzaamheid. Meer dan de helft van de patiënten had een HDSS daling van ≥ 2 punten na 3 en 12 maanden. Bijwerkingen na 3 maanden waren xerostomie (N=18), nasale droogheid (N=2) en individuele gevallen van hoofdpijn, droge ogen, diarree, tachycardie en angstgevoelens.

Paller *et al.* beschrijven een retrospectieve studie naar het effect van glycopyrronium voor idiopathische hyperhidrosis bij 31 kinderen (leeftijd 9 tot 18 jaar). [Paller 2012] De initiële dosis was 1 mg 1dd tot 2dd en werd elke week met 1 mg opgehoogd op geleide van de bijwerkingen en symptomen. De maximale dosis was 3 mg 2dd (2 mg 2dd bij leeftijd <12 jaar). Als het effect acceptabel was werden de patiënt en familie geïnstrueerd de dosis omlaag te brengen indien mogelijk. De totale therapieduur van patiënten die verbetering van symptomen hadden varieerde van 4 maanden tot 10 jaar. Gerapporteerde bijwerkingen waren xerostomie (N=8), droge ogen (N=3) en hartkloppingen (N=1).

In de retrospectieve studie van Walling *et al.* werden 45 patiënten behandeld met glycopyrronium (N=7 met

axillaire hyperhidrosis en N=14 met axillaire en palmoplantaire hyperhidrosis, N=24 met andere lokalisaties van hyperhidrosis) gedurende een follow up van 2 maanden. [Walling 2012] glycopyrronium werd individueel gedoseerd in een dosis van 1 mg 1dd (N=12), 1 mg 2dd (N=6), 2 mg 1dd (N=4), 2 mg 2dd (N=5), 3 mg 1dd (N=2) en 3 mg 2dd (N=1). Vijftien patiënten stakten behandeling vanwege bijwerkingen of geen effect. Gerapporteerde bijwerkingen na 2 maanden waren xerostomie (N=4), gastro-intestinale klachten (N=2), hoofdpijn (N=1), huiduitslag (N=1) en mentale veranderingen (N=1).

Instructies voor gebruik - glycopyrronium

Anticholinergica moeten voorzichtig worden gebruikt bij ouderen omdat de cognitieve functie kan worden aangetast. [SmPC] In enkele studies is een associatie tussen anticholinergica en dementie aangetoond. Hoewel het in deze studies een andere patiëntengroep betrof en de leeftijd in deze groep hoger is dan de gemiddelde leeftijd van de patiënt met hyperhidrosis is het aan te bevelen glycopyrronium in een zo laag mogelijke dosering te geven en regelmatig te proberen te stoppen. [Yang 2017, Richardson 2018, Andre 2019]

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn droge mond, constipatie, diarree en braken (anticholinerge bijwerkingen). Verder worden beschreven: urineretentie, droge ogen, rash, flushing, neusverstopping, bovenste luchtweginfectie, agitatie, suf gevoel, urineweginfectie.

De werkzaamheid van het geneesmiddel moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen en de dosis moet regelmatig worden geëvalueerd en zo nodig aangepast. [SmPC]

Dosering

Glycopyrronium kan gestart worden in een dosering van 1 mg/dag. [Paller 2012, Walling 2012] De dosering kan wekelijks worden opgehoogd met 1 mg/dag naar de maximale dosering van 6 mg/dag verdeeld over 2-3 doses. Hogere doseringen leiden in het algemeen tot hogere effectiviteit, echter ook tot een hogere kans op bijwerkingen (met name droge mond) wat vaak leidt tot stoppen van de therapie.

Contra-indicaties

Glaucoom, urineretentie, ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min/1,73m²), voorgeschiedenis van darmobstructie, colitis ulcerosa, paralytische ileus, pylorusstenose en myasthenia gravis.

Interacties

Gelijktijdig gebruik met orale dosis kaliumchloride in vaste vorm en anticholinergica is gecontra-indiceerd. Zie voor een overzicht van overige mogelijke interacties de betreffende SmPC-tekst.

Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van oxybutynine tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt ontraden. Er zijn geen gegevens over het effect van glycopyrronium op vruchtbaarheid. [SmPC]

Monitoring

Voor het opstarten van de behandeling en de monitoring is geen aanvullend onderzoek nodig. Controleer bij voldoende effectieve dosis op bijwerkingen en effect twee weken nadat de dosis niet meer is opgehoogd. Bouw indien mogelijk de behandeling na drie maanden af. Adviseer, indien dit niet lukt, elk halfjaar een afbouw- en

stoppoging.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

P: Patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis

I: Systemische medicatie

C: Geen behandeling, placebo behandeling, (alle) andere behandelingen voor axillaire hyperhidrosis

O: effectiviteit, kwaliteit van leven, veiligheid, patiënttevredenheid

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten voor de uitgangsvraag als volgt, waarbij de indeling van effectiviteit, kwaliteit van leven, veiligheid en patiënttevredenheid wordt aangehouden in de tekst:

1. Effectiviteit: verbetering van patiënt-gerapporteerde ziekteactiviteit/-ernst in vergelijking met baseline op 3 en 12 maanden gemeten met Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS reductie ≥ 2). (cruciaal)
2. Kwaliteit van leven: verbetering van kwaliteit van leven in vergelijking met baseline op 3 en 12 maanden gemeten met de meetinstrumenten DLQI, SF-12, HHIQ. (cruciaal)
3. Veiligheid: proportie patiënten met (ernstige) bijwerkingen. (cruciaal)
4. Patiënttevredenheid: tevredenheid met de behandeling, gemeten met meetinstrumenten TS-M, TSQM, global assessment of treatment satisfaction scale. (belangrijk)

Zoekstrategie

Er werd een systematische zoekstrategie verricht in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd onder 'zoekverantwoording'.

Studies zijn geïnccludeerd wanneer deelnemers gediagnosticeerd waren met idiopathische axillaire hyperhidrosis, wanneer het middel in Nederland beschikbaar is voor idiopathische axillaire hyperhidrosis en wanneer de gedefinieerde uitkomstmaten werden beschreven. De uitkomst werd idealiter gemeten na 3 en 12 maanden, maar studies met een andere follow-upduur zijn ook geïnccludeerd als indirecte vorm van bewijs. Alle andere vormen van hyperhidrosis dan idiopathische axillaire hyperhidrosis werden geëxcludeerd tenzij ook het effect op axillaire hyperhidrosis specifiek werd beschreven.

Er werden in totaal 343 studies gevonden op basis van de zoekstrategie. Uiteindelijk zijn er na full text screening zes studies geïnccludeerd, waarvan twee RCT's. Deze studies beschrijven de middelen oxybutynine en glycopyrrolaat. Er werden 21 studies geëxcludeerd op basis van full text screening. Specifieke redenen voor exclusie per studie zijn benoemd in de evidence tabellen.

Alle studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool. De risk of bias beoordelingen zijn op te vragen bij de NVDV. De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE. De uitkomsten van de RCT's en de observationele studies worden alleen gecombineerd wanneer de studies in opzet en uitvoering voldoende homogeen zijn en er een laag risico op bias is. Wanneer dit niet het geval is, worden enkel de uitkomsten van de RCT beoordeeld met GRADE. Niet-vergelijkende observationele studies worden niet

middels GRADE beoordeeld, deze worden separaat beschreven. Zie voor een overzicht van de GRADE beoordelingen de evidence tabellen.

In de algemene zoekstrategie werden ook twee RCT's gevonden die de effectiviteit van het anticholinerge methantheliniumbromide beschrijven. [Hund 2004, Müller 2013] Dit middel wordt verder niet besproken omdat het in Nederland niet verkrijgbaar is.

Ook zijn er diverse antihypertensiva die aangrijpen op het autonome zenuwstelsel (zoals propranolol, clonidine, doxazosine en diltiazem) en bij hyperhidrosis worden gebruikt. Deze geneesmiddelen zijn onvoldoende onderzocht voor deze indicatie; het beperkte aantal studies is van onvoldoende kwaliteit om te kunnen worden meegenomen in deze richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2020

Laatst geautoriseerd : 01-01-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Andre L, Gallini A, Montastruc F, Montastruc JL, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Association between anticholinergic (atropinic) drug exposure and cognitive function in longitudinal studies among individuals over 50 years old: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;Aug 29. [Epub ahead of print]
- Del Boz J, Millán-Cayetano JF, Blázquez-Sánchez N, De Troya M. Individualized Dosing of Oral Oxybutynin for the Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis in Children and Teenagers. *Pediatric Dermatology.* 2016;33(3):327-331.
- Del Boz J, Millán-Cayetano JF, García-Montero P, García-Harana C, Rivas-Ruiz F, De Troya-Martín M. Adjusting oral oxybutynin medication for hyperhidrosis to reflect seasonal temperature variations. *Dermatologic Therapy.* 2018;31(4).
- Del Boz J, Millan-Cayetano JF, Rivas-Ruiz F, De Troya-Martin M. Oral glycopyrrolate after the failure of oral oxybutynin in the treatment of primary hyperhidrosis. *British Journal of Dermatology.* 2017;176(3):821-823.
- Hund M, Sinkgraven R, Rzany B. Randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of oral methantheliniumbromide (Vagantin) in the treatment of focal hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004;2(5):343-349.
- Müller C, Berensmeier A, Hamm H, Dirschka T, Reich K, Fischer T, Rzany B. Efficacy and safety of methantheline bromide (Vagantin®) in axillary and palmar hyperhidrosis: Results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2013;27(10):1278-1284.
- Paller AS, Shah PR, Silverio AM, Wagner A, Chamlin SL, Mancini AJ. Oral glycopyrrolate as second-line treatment for primary pediatric hyperhidrosis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2012;67(5):918-923.
- Richardson et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* 2018;361:k1315
- Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: A randomized, placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology.* 2015;173(5):1163-1168.
- Walling HW. Systemic therapy for primary hyperhidrosis: A retrospective study of 59 patients treated with glycopyrrolate or clonidine. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2012;66(3):387-392.
- Wolosker N, De Campos JRM, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *Journal of Vascular Surgery.* 2012;55(6):1696-1700.
- Yang et al. Association between different anticholinergic drugs and subsequent dementia risk in patients with diabetes mellitus. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175335.