



Systemische therapie bij primaire hyperhidrosis

L.B.E. Kienhorst¹, O. Breukels², A.W. Venema³, I.M.L. Majoie⁴

Primaire hyperhidrosis komt regelmatig voor en kan grote psychosociale invloed hebben. Voor focale hyperhidrosis zijn diverse lokale therapieën beschikbaar, zoals aluminiumpreparaten, botulinetoxine, miraDry en iontoferese. Moeilijk behandelbare focale en gegeneraliseerde hyperhidrosis zijn indicaties voor systemische therapie. De anticholinergica oxybutynine en glycopyrronium, geregistreerd voor onder meer urine-incontinentie, remmen door blokkade van acetylcholinereceptoren de zweetproductie. Diverse antihypertensiva aangrijpend op het autonome zenuwstelsel (propranolol, clonidine, doxazosine en diltiazem, clonazepam en biperideen) worden ook bij hyperhidrosis gebruikt. In dit artikel bespreken we de effectiviteit en veiligheid van deze geneesmiddelen bij de behandeling van primaire hyperhidrosis.

METHODEN

Een search werd uitgevoerd in PubMed met de zoektermen ("Hyperhidrosis"[Mesh] OR Hyperhidrosis) AND (Oxybutynin OR "Oxybutynin"[Mesh] OR Glycopyrrolate OR "Glycopyrrolate"[Mesh] OR Cholinergic Antagonists OR "Cholinergic Antagonists"[Mesh] OR Methantheline Bromide OR Clonazepam OR "Clonazepam"[Mesh] OR Clonidine OR "Clonidine"[Mesh] OR Propranolol OR "Propranolol"[Mesh] OR Muscarinic Antagonists OR "Muscarinic Antagonists"[Mesh] OR Doxazosin OR "Doxazosin"[Mesh] OR Diltiazem OR "Diltiazem"[Mesh] OR Biperiden OR "Biperiden"[Mesh]). Hiermee zijn 268 artikelen gevonden. Na screening op titel en abstract werden 1 systematische review en 20 artikelen geïncludeerd die voldeden aan de zoekvraag.

RESULTATEN

Oxybutynine en glycopyrronium

In een systematische review van Cruddas uit 2017 wordt de behandeling met oxybutynine, glycopyrronium en methantheline bromide bij hyperhidrosis vergeleken. [1] Drie gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCTs), zes prospectieve en zeven retrospectieve studies over oxybutynine en zes retrospectieve studies over glycopyrronium worden besproken. Omdat methantheline bromide in Nederland niet verkrijgbaar is, wordt dit geneesmiddel niet verder besproken. Het aantal geïncludeerde patiënten per studie naar oxybutynine en glycopyrronium was zeer wisselend (12-565 patiënten) en ook de follow-up periode varieerde van kort (4-12 weken) tot lang (minimaal 6 maanden). De startdosering van oxybutynine was in elke studie 2,5 mg/dag, waarbij deze werd

opgehoogd tot meestal 10 mg/dag in een aantal weken (spreiding 7,5-20 mg). Glycopyrronium werd in een dosering van 0,5-8 mg/dag gegeven. Er zijn enkele studies naar oxybutynine (tot 10 mg/dag) en glycopyrronium (tot 6 mg/dag) verricht bij kinderen en beide geneesmiddelen leken veilig. De uitkomstmaten van de beschreven studies waren verschillend en werden gemeten door vragenlijsten (onder andere *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* [HDSS, tabel 1]), decursus uit de status, telefonische interviews, gravimetrie en transepidermaal waterverlies. Bij 76% (spreiding 60-97%) van de patiënten die behandeld werden met oxybutynine werd een verbetering van klinische symptomen gezien en bij 76% (spreiding 58-100%) een verbetering van kwaliteit van leven. In de RCTs werd getoond dat de verbetering significant was ten opzichte van de placebogroep. Bij behandeling met glycopyrronium was het niet mogelijk om een gemiddelde verbetering te berekenen omdat het retrospectieve data waren aan de

Tabel 1. *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS).

Hoe scoort u de ernst van uw hyperhidrosis?	
Score	Antwoord
1	Mijn zweet valt niet op en beïnvloedt mijn dagelijkse activiteiten niet
2	Mijn zweet is dragelijk, maar beïnvloedt regelmatig mijn dagelijkse activiteiten
3	Mijn zweet is nauwelijks dragelijk en beïnvloedt meestal mijn dagelijkse activiteiten
4	Mijn zweet is ondragelijk en beïnvloedt altijd mijn dagelijkse activiteiten

¹ Destijds aios dermatologie, Meander Medisch Centrum*, Amersfoort

² Ziekenhuisapotheker, Meander Medisch Centrum*, Amersfoort

³ Dermatoloog, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen

⁴ Dermatoloog, Meander Medisch Centrum*, Amersfoort

*Meander Medisch Centrum is *Hyperhidrosis Expertisecentrum*

hand van decursus uit de status en telefonische interviews. Hierdoor verschilden de uitkomstmaten sterk, waarbij ook in twee van de zes studies geen follow-uptermijn werd beschreven. Wel was in alle afzonderlijke studies naar glycopyrronium verbetering van klinische symptomen en/of kwaliteit van leven te zien.

De belangrijkste bijwerking van oxybutynine en glycopyrronium is droge mond. In de RCTs werd een significant verschil gezien tussen de oxybutyninegroep en de placebogroep. Droge mond is bij oxybutynine duidelijk dosisgerelateerd en vooral aanwezig bij een dosering van ≥ 10 mg/dag (bij 10 mg 73% [spreiding 43-100%]). De ernst van de droge mond leek hetzelfde te blijven gedurende follow-up. Bij glycopyrronium had slechts 39% (spreiding 28-63%) een droge mond, waarbij de dosering wisselend was en deze getallen gebaseerd zijn op retrospectieve data. Overige bijwerkingen waren obstipatie, wazige visus, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, maag-darmklachten, reflux en urineretentie. Als patiënten stopten met het geneesmiddel vanwege bijwerkingen bleek dit gerelateerd aan een droge mond (11%), vermoeidheid (7%), tachycardie (4%) en maag-darmklachten (4%).

Vóór de systematische review zijn er zes casereports/series en kleine studies over oxybutynine verschenen die in dit overzicht buiten beschouwing worden gelaten. Ook zijn er ná de systematische review nog enkele artikelen verschenen over de behandeling van primaire hyperhidrosis met oxybutynine en één studie over glycopyrronium. Deze worden beschreven in tabel 2.

Clonidine, clonazepam, propranolol, doxazosine, diltiazem en biperideen

Clonidine als behandeling van primaire hyperhidrosis is beschreven in één retrospectieve studie [10] en twee casereports. [11,12] De retrospectieve studie laat resultaten zien van dertien patiënten (gemiddelde leeftijd 29 jaar) die behandeld zijn met 2 dd 0,1 mg met een follow-upduur van minimaal twee maanden. Bij zes patiënten (46%) was er verbetering van de symptomen, vier patiënten (31%) moesten stoppen vanwege bloeddrukdaling. Bij vijf patiënten (38%) was clonidine monotherapie, de overige patiënten hadden daarnaast nog andere medicatie voor hyperhidrosis.

Over clonazepam bij primaire hyperhidrosis is slechts één casereport beschreven, waarbij een vrouw van 73 jaar met hyperhidrosis van de linkerzijde van haar gezicht en scalp succesvol en zonder bijwerkingen werd behandeld met clonazepam 1 mg per dag. [13] Na het staken van het geneesmiddel kwamen haar klachten terug.

Over propranolol, doxazosine, diltiazem en biperideen bij primaire hyperhidrosis zijn geen studies of casereports gepubliceerd.

DISCUSSIE

Systemische medicatie bij primaire hyperhidrosis is off-label. Er zijn dan ook weinig studies die de diverse geneesmiddelen hebben onderzocht. Van het beperkt aantal studies zijn er weinig van goede kwaliteit. De meeste studies hadden kleine cohorten met een korte follow-upduur. De uitkomstmaat bij

hyperhidrosis is lastig, omdat er geen goede kwantitatieve maat voor de ernst van hyperhidrosis is. Wel lijkt de HDSS-score een bruikbare kwalitatieve maat. [14] Daarnaast is ook de belangrijkste bijwerking, droge mond, lastig te kwantificeren. Oxybutynine is het meest onderzocht met meerdere RCTs. Bij gemiddeld driekwart van de patiënten geeft oxybutynine een goede verbetering van de klachten (vooral gebaseerd op 1 of 2 punten daling van de HDSS-score). De belangrijkste bijwerking is droge mond wat met name bij doseringen van ≥ 10 mg/dag zodanig hinderlijk is dat het vaak een reden is voor het stoppen van de behandeling. Bij een opbouwschema aan de hand van effectiviteit en bijwerkingen in plaats van een vaste dosis lijkt oxybutynine vaker gecontinueerd te kunnen worden. Een kanttekening bij oxybutynine is dat in de literatuur aanwijzingen zijn voor een associatie met dementie. Een grote prospectieve cohortstudie met 3434 patiënten van 65 jaar en ouder laat zien dat er een associatie is tussen een hogere cumulatieve hoeveelheid anticholinergicagebruik en een verhoogd risico op dementie. [15] Een patiënt die meer dan drie jaar oxybutynine 5 mg/dag gebruikt, heeft een groter risico op dementie. In de dermatologische literatuur is niet onderzocht wat het effect van met name oxybutynine op het cognitief functioneren is. Daarbij is de hyperhidrosis-patiëntenpopulatie een andere, met name jongere, dan de patiënten die vanwege andere indicaties zoals urologische problemen oxybutynine gebruiken. Vanwege het cumulatieve risico is te adviseren bij patiënten met hyperhidrosis de dosering zo laag mogelijk te houden en anticholinergica toch regelmatig proberen te stoppen.

Naar de effectiviteit en veiligheid van glycopyrronium zijn enkele studies gedaan, echter geen RCTs, slechts één prospectieve studie en verder alleen retrospectieve studies. Hoewel de studies van beperkte kwaliteit zijn en onderling nauwelijks vergelijkbaar, liet glycopyrronium bij alle studies een verbetering van de klachten zien. Ook hierbij is droge mond de belangrijkste bijwerking. Droge mond lijkt minder vaak voor te komen dan bij oxybutynine, dit kan ook komen door onderrapportage in de voornamelijk retrospectieve studies. Eén studie heeft laten zien dat glycopyrronium een effectief alternatief zou kunnen zijn wanneer oxybutynine niet werkzaam is gebleken. Clonidine is zeer beperkt onderzocht in één retrospectieve studie en twee casereports. De retrospectieve studie is van lage kwaliteit met een klein aantal patiënten die veelal naast clonidine ook nog een andere therapie voor hyperhidrosis hadden. Hoewel de studie wel verbetering van de klachten liet zien, leidde bloeddrukdaling vaak tot stoppen van de therapie. Clonazepam is slechts beschreven in één case report. Over propranolol, doxazosine, diltiazem en biperideen zijn geen studies of casereports bij primaire hyperhidrosis verschenen. In één studie wordt glycopyrronium met clonidine vergeleken en wordt geen verschil gezien in effectiviteit of stoppen door bijwerkingen. [10] Verder zijn er geen studies waarin systemische medicatie bij primaire hyperhidrosis onderling wordt vergelijken.

De prijs van oxybutynine is lager dan die van glycopyrronium (respectievelijk 0,98 euro voor 30 tabletten van 2,5 mg versus 16,63 euro voor 30 tabletten van 1 mg, gebaseerd op www.medicijnkosten.nl op 27-08-2019).

Tabel 2. Overzicht van publicaties over de behandeling van primaire hyperhidrosis met oxybutynine en glycopyrronium.

Auteur	Studieopzet	Patiënten	Interventie	Uitkomst	Bijwerkingen
Wolosker 2015 [2]	Prospectieve studie	39 vrouwen met plantaire hyperhidrosis	Oxybutynine week 1 1 dd 2,5 mg, week 2-3 2 dd 2,5 mg, daarna 2 dd 5 mg Follow up min. 6 maanden	84% respons gebaseerd op een door de patiënt ingevulde score van 0-10	52% matige tot ernstige droge mond
Del Boz 2016 [3]	Prospectieve studie	16 kinderen (gemiddeld 14 jaar) met in elk geval palmoplantaire hyperhidrosis	Oxybutynine per 2 weken opgehoogd van 2,5 mg/dag tot maximaal 12,5 mg/dag op geleide van effect en bijwerkingen Follow-up 12 maanden	64% goede respons (2 punten afname van HDSS-score) 26% partiële respons (1 punt afname van HDSS-score)	63% droge mond, epistaxis (n=2), hoofdpijn (n=1), duizeligheid (n=1)
Millán-Cayetano 2017 [4]	Observationele prospectieve studie	110 patiënten met hyperhidrosis op verschillende locaties	19 patiënten (17%) een vaste dosis oxybutynine (5-15 mg/dag naar inschatting van de arts) 91 patiënten (83%) een opbouwschema (2,5 mg/dag en per 2 weken ophogen naar maximaal 15 mg/dag op geleide van effect en bijwerkingen) Follow-up 12 maanden	50% goede respons (2 punten afname van HDSS-score of HDSS-score 1 na follow-up) 13% partiële respons Significant vaker continueren van oxybutynine bij geïndividualiseerde t.o.v. vaste dosis (p=0,021) Geen significant verschil in respons tussen geïndividualiseerde en vaste dosis	41% milde droge mond, 24% ernstige droge mond, urineretentie (n=1), frequentie mictie (n=3), anders (n=15) Geen significant verschil in bijwerkingen tussen geïndividualiseerde en vaste dosis
Jarrett 2017 [5]	Multicenter RCT	62 patiënten met gelokaliseerde of gegeneraliseerde hyperhidrosis	Oxybutynine 2,5 mg/dag en in 8 dagen ophogen tot maximaal 7,5 mg/dag vs. placebo Follow-up 6 weken	60% respons (≥1 punt afname van HDSS score) in oxybutyninegroep vs. 27% in placebogroep (p< 0,01)	43% droge mond in oxybutyninegroep vs. 11% in placebogroep (p<0,01) Droge mond was geen reden tot stoppen van oxybutynine
Pariser 2017 [6]*	RCT met crossover design	24 patiënten met axillaire en/of palmaire primaire hyperhidrosis	Oxybutynine 7,5 mg/pilocarpine 7,5 mg 2 dd vs. oxybutynine 7,5 mg 2 dd vs. placebo 3 x 21 dagen en 7 dagen wash-outperiode tussen behandeling	Significant betere respons in pilocarpine/oxybutyninegroep en in oxybutyninegroep t.o.v. placebogroep	Significant minder droge mond in pilocarpine/oxybutyninegroep t.o.v. oxybutyninegroep
Millán-Cayetano 2018 [7]	Prospectieve studie	201 patiënten met hyperhidrosis op verschillende locaties	Elke vorm van oxybutynine-behandeling Follow-up 12 maanden	54% respons (≥1 punt afname op HDSS-score) Belangrijkste variabele geassocieerd met continueren van oxybutynine was palmaire of plantaire hyperhidrosis Variabelen geassocieerd met stoppen van oxybutynine waren ontstaan van hyperhidrosis tijdens adolescentie, geen opgehoogde geïndividualiseerde dosis, initiële HDSS-score van 3 en partiële initiële respons	45% milde droge mond, 23% ernstige droge mond
Del Boz 2018 [8]	Prospectieve studie	122 patiënten met hyperhidrosis op verschillende locaties (o.a. 74% palmaire en 73% plantair)	Oxybutynine 2,5 mg/dag, per 2 weken hogen met 2,5 mg tot maximaal 15 mg/dag Naar eigen inzicht in koudere maanden dosering verlagen en in warmere maanden dosering verhogen Follow-up 12 maanden	60% variabele dosis, gemiddeld 7,5 mg/dag 40% vaste dosis, gemiddeld 9,2 mg/dag Significante betere respons in variabele groep (afname van HDSS-score met gemiddeld 2,1) t.o.v. vaste groep (afname van HDSS-score met gemiddeld 1,8) (p=0,009)	Geen significant verschil in bijwerkingen tussen variabele groep en vaste groep (resp. 80% en 67%, p=0,16) of droge mond (resp. 55% en 58%, p=0,08)
Del Boz 2017 [9]	Prospectieve observationele studie	23 patiënten met hyperhidrosis op verschillende locaties die gefaald hebben op oxybutynine (o.a. 83% axillair, 87% palmaire, 83% plantair)	Glycopyrronium 2 mg/dag, ophogen naar maximaal 9 mg/dag op geleide van effect en bijwerkingen Follow-up 3 maanden	65% goede respons (2 punten afname op HDSS-score), 17% partiële respons (1 punt afname op HDSS-score)	57% droge mond, verder droge neus, hoofdpijn, droge ogen, tachycardie, angst 6 patiënten zijn gestopt i.v.m. bijwerkingen

*Alleen abstract beschikbaar.

AANBEVELINGEN VOOR DE PRAKTIJK

Een richtlijn voor de toepassing van systemische medicatie bij hyperhidrosis is op dit moment nationaal en internationaal niet voorhanden. Een nieuwe NVDV-richtlijn axillaire hyperhidrosis, waarin ook de systemische therapie wordt meegenomen, is in ontwikkeling.

Op basis van wetenschappelijk bewijs en kostprijs is ons advies om te starten met oxybutynine in een opbouwschema en bij falen van therapie te kiezen voor glycopyrronium. Gestart kan worden met oxybutynine 2,5 mg/dag en op te bouwen tot bij voorkeur niet hoger dan 7,5-10 mg/dag vanwege de toenemende kans op bijwerkingen (met name droge mond) wat vaak leidt tot stoppen van de therapie. Op basis van één studie kan overwogen worden pilocarpine toe te voegen om klachten van droge mond te verminderen. Glycopyrronium kan gestart

worden in een dosering van 1 mg/dag en worden opgebouwd naar de maximale dosering van 3 dd 2 mg. Ook hierbij is droge mond de belangrijkste bijwerking. Zowel oxybutynine als glycopyrronium lijken veilig voor gebruik bij kinderen. De overige systemische medicatie (clonidine, clonazepam, propranolol, doxazosine, diltiazem, biperideen) bij primaire hyperhidrosis is te weinig onderzocht om goede uitspraken over te doen. Omdat alle systemische medicatie bij hyperhidrosis off-label is en een associatie tussen anticholinergica en dementie aangetoond is, is aan te bevelen oxybutynine of glycopyrronium in een zo laag mogelijke dosering te geven en regelmatig te proberen te stoppen.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Primaire hyperhidrosis komt regelmatig voor bij vooral jongvolwassenen en mensen van middelbare leeftijd en kan een grote psychosociale invloed hebben. Voor focale hyperhidrosis zijn diverse lokale therapieën beschikbaar. Bij moeilijk behandelbare focale hyperhidrosis of gegeneraliseerde hyperhidrosis kan systemische therapie een alternatief zijn. Dit betreft altijd off-labelgebruik. Beschikbaar zijn anticholinergica (oxybutynine, glycopyrronium), antihypertensiva (propranolol, clonidine, doxazosine, diltiazem) en een restgroep (clonazepam, biperideen). In dit artikel bespreken we de effectiviteit en veiligheid van deze geneesmiddelen bij de behandeling van primaire hyperhidrosis.

TREFWOORDEN

hyperhidrosis – systemische therapie

SUMMARY

Primary hyperhidrosis is a frequently encountered condition especially seen in adolescents and middle-aged persons, and can have a significant psychosocial impact. For focal hyperhidrosis several local treatments are available. In difficult to treat focal hyperhidrosis or in generalized hyperhidrosis systemic therapy is an option. All systemic therapies in hyperhidrosis are off-label. Available options are anticholinergics (oxybutynin and glycopyrronium), antihypertensives (propranolol, clonidine, diltiazem) and a miscellaneous group (clonazepam, biperiden). This article discusses the effectivity and safety of these medications in the treatment of primary hyperhidrosis.

KEYWORDS

hyperhidrosis – systemic therapy

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Kienhorst

E-mail: laura_kienhorst@yahoo.com