



## NHG-Behandelrichtlijn *Hyperhidrose*

De Jongh E, Verduijn MM

### **Kernboodschappen**

- Voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen vormen een belangrijk onderdeel van de behandeling.
- Adviseer als behandeling van eerste keus aluminiumchloride-oplossing of aluminiumhydroxychloride-oplossing of -crème.
- Breng aluminium(hydroxy)chloride aan voor de nacht en op een droge huid (minder kans op lokale irritatie).
- Overweeg oraal oxybutynine bij ernstige klachten indien aluminiumchloride niet effectief is.

### **Inleiding**

De NHG-Behandelrichtlijn Hyperhidrose geeft aanbevelingen voor de diagnostiek en het beleid van primaire hyperhidrose. Van secundaire hyperhidrose wordt de diagnostiek besproken om primaire hyperhidrose af te kunnen bakenen. Het beleid bij secundaire hyperhidrose hangt af van de onderliggende aandoening en wordt meestal in de tweede lijn bepaald. Enkele oorzaken van secundaire hyperhidrose die de huisarts zelf kan behandelen, worden benoemd.

Primaire hyperhidrose uit zich meestal als lokaal transpireren. Bij gegeneraliseerd transpireren is er verdenking op een onderliggende oorzaak.

### **Achtergronden**

#### *Begrippen*

*Hyperhidrose*: overmatig transpireren dat als onaangenaam wordt ervaren, hetzij door de abnormale hoeveelheid vocht, hetzij door de onwelriekende geur (bromhidrosis).

*Primaire hyperhidrose*: hyperhidrose zonder onderliggende aandoening.

*Secundaire hyperhidrose*: hyperhidrose als gevolg van een onderliggende aandoening.

*Lokale hyperhidrose*: plaatselijke hyperhidrose, vaak oksels, handen, voeten, soms liezen of gelaat.

*Gegeneraliseerde hyperhidrose*: hyperhidrose over het hele lichaam.

#### *Epidemiologie*

In de huisartsenpraktijk is de incidentie en prevalentie van ‘transpiratie problemen’ (ICPC-code A09) respectievelijk 2,7 en 4,2 per 1000 patiëntjaren, waarbij vrouwen zich iets vaker melden. De prevalentie in de algemene bevolking is ongeveer 3%.<sup>1</sup>

## *Etiologie*

Zweetklieren worden onderscheiden in apocriene en eccriene klieren. Apocriene zweetklieren ontwikkelen zich in de puberteit en bevinden zich in oksels, lippenrood, rond de tepels, genitalia en soms in het gelaat. Zij produceren geurstoffen en feromonen (signaalgeurstoffen) en spelen een rol bij iemands persoonlijke geur. Eccriene zweetklieren produceren zweet en worden verdeeld in sympathisch en cholinerg geïnnerveerde klieren. Sympathisch geïnnerveerde klieren zijn aanwezig in handpalmen, voetzolen en oksels en worden door stress en emoties gestimuleerd. Cholinerg geïnnerveerde kliertjes bevinden zich in de rest van de huid en zorgen voor de thermoregulatie.<sup>2</sup> Bij primaire hyperhidrose speelt vermoedelijk een genetische aanleg een rol. Soms zijn er uitlokkende factoren aanwijsbaar, zoals het eten van heet of gekruid voedsel, drinken van koffie, alcohol, erg zure of zoete dranken of (sociale) situaties die spanning oproepen.

Bij secundaire hyperhidrose kunnen verschillende oorzaken gegeneraliseerd transpireren veroorzaken:<sup>1</sup>

- gebruik van medicatie (zoals SSRI's, TCA's, opiaten, cholinesteraseremmers, levodopa en anti-oestrogenen, zoals tamoxifen);
- endocriene oorzaken (hyperthyreoïdie, diabetes mellitus, jicht, zwangerschap, overgang, feochromocytoom, carcinoïdsyndroom, hyperpituitarisme);
- neurologische aandoeningen (ziekte van Parkinson);
- infecties (hiv, tuberculose, malaria, endocarditis);
- obesitas;
- paraneoplastische aandoeningen;
- cardiovasculaire (chronische) ziekten;
- respiratoire insufficiëntie;
- angststoornissen;
- drugs- of alcoholgebruik of onttrekkingsverschijnselen daarvan.

Lokale secundaire hyperhidrose is zeldzaam, maar kan optreden bij een neurologische ziekte (beschadiging ruggenmerg of perifere zenuwen door trauma of nieuwvorming) of compensatoir na een chirurgische ingreep wegens hyperhidrose.

Nachtelijke transpiratie is een symptoom dat van oudsher geassocieerd wordt met specifieke ziekten (zoals tbc of ziekte van Hodgkin), maar blijkt ook voor te komen zonder onderliggende oorzaak of in de overgang.<sup>3</sup>

## *Klinisch beeld*

Het typische beeld bij primaire hyperhidrose is lokaal, symmetrisch overmatige transpiratie met als voorkeursplaatsen oksels, handpalmen, voetzolen en soms liezen of het gelaat. Secundaire hyperhidrose is meestal gegeneraliseerd.

Primaire hyperhidrose begint meestal rond de puberteit, maar kan op elke leeftijd voorkomen. Het is vaak chronisch aanwezig, soms verbetert het op oudere leeftijd. Vaak komt het familiair voor.

De subjectieve beleving van de mate van transpiratie verschilt per individu. Mensen met een meer dan gemiddelde zweetproductie hoeven geen klachten te ervaren. Andersom heeft niet iedereen die klaagt over overmatige transpiratie een overmatige zweetproductie.<sup>4</sup> Ook schaamte en last van de geur kunnen per individu verschillen en zijn cultureel bepaald.

Hyperhidrose kan leiden tot angst (om geroken te worden of zweetplekken te hebben) en/of schaamte en kan verminderd zelfvertrouwen met sociale beperking tot gevolg hebben. Reclame voor bijvoorbeeld cosmetica kan bijdragen aan een beeld waarbij elke lichaamsgeur bestreden moet worden en daarmee mede het beeld bepalen dat (zweet)geur ongewenst is. Soms treedt als complicatie eczeem, huidverweking of secundaire infectie op. Bij zweethanden is er soms last bij het vasthouden van voorwerpen.

## **Diagnostiek**

### *Anamnese*

Vraag naar:

- duur, frequentie, moment van ontstaan en beloop;
- plaats van de klacht (lokaal/gegeneraliseerd, uni-/bilateraal, symmetrie);
- de mate van transpiratie (zichtbare zweetplekken?);
- nachtelijke transpiratie;
- hinder (hoeveelheid vocht, geur of stank) en invloed op functioneren;
- schaamte, angst om geroken te worden, zelfvertrouwen;
- uitlokkende factoren (zoals pittig eten, alcohol, koffie, erg zoet of zuur drinken of sociale situaties);
- voorkomen in familie;
- zelf gestarte behandelingen en het effect daarvan;
- bijkomende klachten die doen denken aan systeemziekten of onderliggende oorzaken.

Vraag, indien er sprake is van gegeneraliseerde hyperhidrose, tevens naar:

- menstruatie/overgang bij vrouwen;
- mogelijke relatie met angst als oorzaak;
- medicatiegebruik.

### *Lichamelijk onderzoek*

Beoordeel zo nodig de toestand van de huid die overmatig zweet (maceratie, infectie).

### *Aanvullend onderzoek*

Bij het typische beeld van lokale hyperhidrose zonder aanwijzing voor een secundaire oorzaak is aanvullend onderzoek niet geïndiceerd.<sup>5</sup>

### *Evaluatie*

Stel de diagnose *primaire lokale hyperhidrose* bij overmatige zichtbare transpiratie die lokaal en bilateraal (min of meer symmetrisch) optreedt in oksels, handpalmen, voetzolen of het gelaat en minstens zes maanden duurt zonder aanwijzingen voor een oorzaak.<sup>6</sup>

Naast deze hoofdkenmerken zijn er vijf andere kenmerken: het overmatig transpireren is rond de puberteit begonnen, er is een positieve familieanamnese, het beperkt de dagelijkse activiteit, het treedt minstens eenmaal per week op en de transpiratie stopt tijdens de slaap. Twee van deze vijf kenmerken dienen naast de hoofdkenmerken aanwezig te zijn voor het stellen van de diagnose.

Bij lokale zweetklachten die niet aan bovenstaande beschrijving voldoen, bij gegeneraliseerde transpiratie of bij nachtelijke transpiratie is er *verdenking op secundaire hyperhidrose*.

### **Beleid bij verdenking op secundaire hyperhidrose**

Ga bij verdenking op secundaire hyperhidrose na of angst, opvliegers of medicatiegebruik de meest waarschijnlijke onderliggende oorzaak is. Verwijs, als dat niet het geval is, naar een specialist. Als dat wel het geval is, is uitleg belangrijk en zo mogelijk behandeling van de onderliggende aandoening. Symptomatische behandeling van secundaire hyperhidrose wordt niet aanbevolen. Zie voor behandeling van angst de NHG-Standaard Angst. Zie voor behandeling van opvliegers de NHG-Standaard De overgang. Beoordeel bij gegeneraliseerde hyperhidrose door medicatiegebruik (zie *Etiologie*), zo nodig in samenspraak met de voorschrijvend medisch specialist, of het gebruik gestopt of veranderd kan worden.

### **Beleid bij primaire lokale hyperhidrose**

#### *Voorlichting*

Leg bij primaire lokale hyperhidrose uit dat:

- de hoeveelheid transpiratie per individu verschilt;
- overmatige transpiratie geen ziekte is en geen symptoom van een ziekte;
- het normaal is dat reukloos zweet uit eccrine klieren een geur kan krijgen doordat huidbacteriën stoffen uit zweet omzetten in ruikbare stoffen;

- een expectatief beleid gevolgd kan worden en dat tegengaan van overmatige transpiratie niet leidt tot genezing, maar symptoombestrijding betreft.

Bespreek de last of eventuele schaamte van de patiënt, omdat dit kan bijdragen aan het verminderen van de hinder of klachten. Houd daarbij rekening met individuele gevoeligheden en culturele verschillen en overweeg de rol van reclame voor cosmetica hierbij te betrekken.

Bied voorlichtingsmateriaal aan en verwijst naar de informatie over overmatige transpiratie op [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl). De informatie op [Thuisarts.nl](http://Thuisarts.nl) is gebaseerd op deze NHG-Behandelrichtlijn.

### *Niet-medicamenteuze behandeling*

De meeste adviezen verminderen niet de hoeveelheid transpiratie, maar beperken wel de last van overmatige transpiratie.<sup>7</sup> Hygiënemaatregelen om geuroverlast te vermijden, zoals het goed wegspoelen van zeepresten van het lichaam en goed afdrogen, lijken zinvol. Andere adviezen zijn het dragen van wijde kleding, frequent wisselen van kleding, dragen van wollen, katoenen of linnen kleding en sokken, gebruik van zweet absorberende onderkleding, dragen van sandalen of goed ventilerende (leren) schoenen of absorberende inlegzolen (frequent wisselen). Houd schoenen niet de hele dag aan, loop zo vaak mogelijk op blote voeten of gebruik (tafel)ventilatoren of waaiers. Bepaalde kledingkleuren of stoffen tonen zweetvlekken minder duidelijk dan andere kleuren of stoffen.

Bij de wens om commercieel beschikbare deodoranten te gebruiken, is het zinvol om erop te wijzen dat alleen deodorant met antitranspiratiemiddelen (waar vaak aluminiumzouten in zijn verwerkt) de zweetproductie kunnen verminderen. Er is geen relatie gevonden tussen borstkanker en het gebruik van deodorant door bestanddelen zoals parabenen en aluminium chloorhydraat, ook niet als de oksel onthaard is.

### *Medicamenteuze behandeling*

Bespreek met patiënten met primaire lokale hyperhidrose de mogelijkheid van lokale behandeling met aluminiumzouten. Aluminiumzouten vormen onoplosbare zouten die de uitvoergangen van de zweetklieren blokkeren en beperken daardoor de hoeveelheid transpiratie. Een waterige oplossing van aluminiumzouten is sterk zuur en daarom irriterend.

- Start bij primaire lokale hyperhidrose die als storend wordt ervaren met aluminiumchloride-oplossing 20%.
- Een alternatief is aluminiumhydroxychloride-oplossing 15% of aluminiumhydroxychloridecrème 20% (beide werken iets minder sterk, maar geven minder irritatie).<sup>8</sup>
- Instrueer de patiënt om de oplossing of crème gedurende een week voor iedere nacht aan te brengen op de intacte droge huid en de huid de volgende ochtend met water en zeep te wassen.<sup>9</sup>
- Adviseer het te behandelen gebied niet te scheren vanaf 24 uur voor tot 24 uur na behandeling om irritatie te vermijden.
- Leg uit dat aluminiumzouten irritatie en jeuk kunnen veroorzaken, vooral bij aanbrengen op de natte huid. Ook kan verkleuring van kleding en metalen (sieraden, bril) optreden. Deze bijwerkingen worden vaak voorkomen door aanbrengen voor de nacht, op een droge huid, omdat transpiratie dan minder optreedt. Ook verkleuren van kleding is dan minder een probleem.
- Eventueel kan de huid voor en na het aanbrengen van het aluminiumzout worden drooggeblazen met een haardroger met koude lucht, opdat er minder irritatie optreedt en de vloeistof of crème niet door zweten van de huid afgaat.
- Verminder enkele dagen na het bereiken van een goed effect de behandelingsfrequentie: breng dan 's avonds aan gedurende enkele dagen per week of alleen als de patiënt het nodig acht.
- Indien lokale irritatie/branderigheid door gebruik van aluminiumzouten een probleem vormt: adviseer de behandelingsfrequentie te verminderen of een indifferente crème/zalf 's ochtends toe te voegen aan de behandeling. Overweeg toevoegen van hydrocortison 1% crème 's ochtends gedurende maximaal twee weken als jeuk op de voorgrond staat of als een indifferente crème na drie dagen de lokale irritatie/branderigheid niet verlicht.<sup>10</sup>

Bespreek, indien de klachten na vier weken niet verbeteren, andere mogelijkheden, zoals het in ernstige gevallen off-label voorschrijven van oraal oxybutynine of overige behandelingen (zie *Overige behandelingen*).<sup>11</sup>

Contra-indicaties voor oxybutynine zijn onder andere obstructieve mictiestoornissen, pollakisurie en nycturie door hartfalen of nierziekte, stenose of obstructie van het maag-darmkanaal, tachyritmie, glaucoom of een ondiepe voorste oogkamer.

Volg bij een behandeling met oxybutynine de volgende instructies:

- Start met 1 dd 2,5 mg oxybutynine oraal.<sup>12</sup>
- Verhoog bij onvoldoende effect elke vijf dagen de dosis met 2,5 mg tot het effect voldoende is en de bijwerkingen acceptabel: verhoog in eerste instantie de doseerfrequentie naar 2 dd 2,5 mg/dag en vervolgens naar 3 dd 2,5 mg en vervolgens (zo nodig) de dosis per keer; vaak is 3 dd 2,5 mg voldoende, de maximale orale dosering is 20 mg/dag.
- Stop de behandeling indien er geen enkel effect is.
- Instrueer de patiënt over mogelijke bijwerkingen: bij een dosering van 7,5 tot 10 mg/dag heeft ruim een derde van de patiënten last van een droge mond. Andere veelvoorkomende (anticholinerge) bijwerkingen zijn obstipatie, misselijkheid, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn en droge huid, verwardheid, rood gezicht, diarree, braken, urineretentie en droge ogen.
- Instrueer de patiënt dat het tegengaan van transpiratie door oxybutynine in situaties waarbij die transpiratie functioneel is (bij lichamelijke inspanning of bij warm weer) kan leiden tot hyperthermie. In die situaties is stoppen van de oxybutynine gewenst.
- Ontraad verkeersdeelname in de eerste dagen: oxybutynine kan bij starten een negatieve invloed op de rijvaardigheid hebben.
- Controleer bij voldoende effect twee weken nadat de dosis niet meer is opgehoogd op bijwerkingen en effect.
- Bouw de behandeling na drie maanden af. Adviseer, indien dit niet lukt, elk halfjaar een afbouw- en stopponing.

### *Controle*

Instrueer de patiënt contact op te nemen als:

- het karakter van de transpiratie verandert of er nieuwe klachten ontstaan waarbij secundaire hyperhidrose kan worden overwogen;
- de behandeling onvoldoende effect heeft.

Spreek een controle af bij patiënten met lokale hyperhidrose die na het 25<sup>e</sup> levensjaar ontstaan is of die nog geen halfjaar bestaat. Wees dan alert op een eventueel onderliggende oorzaak.<sup>13</sup>

### *Consultatie/verwijzing*

- Verwijs naar de dermatoloog indien de klachten niet voldoende verbeteren na behandeling en bespreek met de patiënt de behandelingsmogelijkheden (zie **[kader 1]**).
- Verwijs naar een medisch specialist bij verdenking op secundaire hyperhidrose, tenzij angst, opvliegers of medicatiegebruik de onderliggende oorzaak is (zie *Beleid*).

## Kader 1 Overige behandelingen<sup>14</sup>

Bij onvoldoende effect of onacceptabele bijwerkingen van behandeling met aluminiumzouten of oxybutynine zijn onderstaande behandelingen mogelijk. Er zijn slechts beperkte gegevens over de effectiviteit en veiligheid van deze behandelingen bekend. De kosten ervan verschillen onderling, evenals de vergoeding vanuit basis- en aanvullende verzekeringen. Adviseer de patiënt zich hierover te informeren bij de specialist en de zorgverzekeraar. Injectie met botulinetoxine is bij dermatologen algemeen beschikbaar. De beschikbaarheid van iontoforese en microgolven verschilt echter per regio.

*Injectie met botulinetoxine A:* het toxine verlamt de innervatie van de eccriene zweetklieren. Het effect houdt drie tot negen maanden aan, zodat voor een langduriger effect herhaling van de behandeling nodig is. Gerapporteerde bijwerkingen: pijn, blauwe plek of irritatie op de injectieplaats, toename van overmatige transpiratie op andere plaatsen.

*Iontoforese:* de handen of voeten worden in een bakje met water of vochtige sponzen gezet waar een zwakke stroom doorheen wordt geleid die vooral door de zweetkliertjes loopt en de activiteit daarvan remt. Voor de oksels is de behandeling minder geschikt, hoewel er speciale sponzen voor bestaan. Het effect houdt twee tot vier dagen aan, maar wordt langduriger na herhaaldelijk gebruik. De behandeling duurt in het begin een halfuur tot een uur en moet een aantal keren per week worden uitgevoerd. Na verloop van tijd volstaat het om een tot twee keer per week gedurende vijftien minuten te behandelen. Bijwerking: lokale irritatie. Contra-indicaties: zwangerschap, pacemakers en metalen implantaten.

*Microgolven:* een techniek waarbij een microgolfapparaat de zweetklieren vernietigt door middel van thermolyse. Geclaimd wordt dat de behandeling daardoor blijvende resultaten geeft. Bijwerkingen: hematoomvorming, zwelling en lokale gevoelsstoornissen.

*Chirurgie:* zweetklieren kunnen worden verwijderd door liposuctie of door excisie van de huid (kans op grote littekens). Vaak groeien nieuwe zweetklieren na de operatie uit, zodat het effect tegenvalt. Bij sympathectomie worden de autonome zenuwen naar de zweetklieren doorgesneden, waardoor de zweetklieren niet meer worden aangestuurd. Afhankelijk van de plaats van de hyperhidrose is de ingreep thoracaal of lumbaal. Het effect is redelijk, maar vaak treedt compensatoire hyperhidrose op andere plaatsen op, waardoor het resultaat tegenvalt. Complicaties: hemothorax, lymfelekkage, zenuw misidentificatie en seksuele disfunctie.

## Totstandkoming

Download het deel *Totstandkoming en methoden* (pdf).

Download de *Disclaimer* (pdf).

© 2017 Nederlands Huisartsen Genootschap

## Literatuur

Bij verwijzing naar NHG-producten: zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

Anonymus. Treatments for excessive armpit sweating. *Drug Ther Bull* 2005;43:77-80.

Atkinson JL, Fode-Thomas NC, Fealey RD, Eisenach JH, Goerss SJ. Endoscopic transthoracic limited sympathectomy for palmar-plantar hyperhidrose: Outcomes and complications during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* 2011;86:721-9.

Augustin M, Radtke MA, Herberger K, Kornek T, Heigel H, Schaefer I. Prevalence and disease burden of hyperhidrose in the adult population. *Dermatology* 2013;227:10-3.

Del Boz J, Millan-Cayetano JF, Blazquez-Sanchez N, De Troya M. Individualized dosing of oral oxybutynin for the treatment of primary focal hyperhidrose in children and teenagers. *Pediatr Dermatol* 2016;33:327-31.

Ellis H, Scurr JH. Axillary hyperhidrose - topical treatment with aluminium chloride hexahydrate. *Postgrad Med J* 1979;55:868-9.

Flanagan KH, Glaser DA. An open-label trial of the efficacy of 15% aluminum chloride in 2% salicylic acid gel base in the treatment of moderate-to-severe primary axillary hyperhidrose. *J Drugs Dermatol* 2009;8:477-80.

Genders RE. 'Dokter, ik zweet te veel': Hyperhidrose in de praktijk. *Huisarts Wet* 2015;58:492-5.

Glent-Madsen L, Dahl JC. Axillary hyperhidrose. Local treatment with aluminium-chloride hexahydrate 25% in absolute ethanol with and without supplementary treatment with triethanolamine. *Acta Derm Venereol* 1988;68:87-9.

Goh CL. Aluminum chloride hexahydrate versus palmar hyperhidrose. Evaporimeter assessment. *Int J Dermatol* 1990;29:368-70.

Holzle E, Braun-Falco O. Structural changes in axillary eccrine glands following long-term treatment with aluminium chloride hexahydrate solution. *Br J Dermatol* 1984;110:399-403.

Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrose. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:274-86.

Ibrahim O, Kakar R, Bolotin D, Nodzinski M, Disphanurat W, Pace N, et al. The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-a injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrose: a randomized control trial. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:88-95.

IHS. About hyperhidrose: Condition overview (2012). <http://www.sweathelp.org/about-hyperhidrose/condition-overview.html>.

IKNL. Landelijke richtlijn zweten (2008). <http://www.pallialine.nl/zweten>.

Jensen O, Karlsmark T. Palmoplantar hyperhidrose. Treatment with alcohol solution of aluminium chloride hexahydrate: a simple method of transpiration measurement. *Dermatologica* 1980;161:133-5.

KNMP Kennisbank. Informatorium medicamentorum (2016). [http://www.kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/S1354.html](http://www.kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1354.html).

KWF. Deodorant en borstkanker (2016). <http://www.kwf.nl/over-kwf/pages/standpunt-kwf-deodorant-en-borstkanker.aspx>.

Lonsdale-Eccles A, Leonard N, Lawrence C. Axillary hyperhidrose: Eccrine or apocrine? *Clin Exp Dermatol* 2003;28:2-7.

Lowe NJ, Cliff S, Halford, J. Guidelines for the primary care treatment and referral of focal hyperhidrose. *eGuidelines* 2003;19:373-7.

- Maillard H, Fenot M, Bara C, Celerier P. Interet de l'oxybutynine a dose moderee dans l'hyperhidrose etendue. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:652-6.
- Mijnhout GS, Kloosterman H, Simsek S, Strack van Schijndel RJ, Netelenbos JC. Oxybutynin: Dry days for patients with hyperhidrose. *Neth J Med* 2006;64:326-8.
- Millan-Cayetano JF, Del Boz J, Rivas-Ruiz F, Blazquez-Sanchez N, Hernandez Ibanez C, De Troya-Martin M. Oral oxybutynin for the treatment of hyperhidrose: outcomes after one-year follow-up. *Australas J Dermatol* 2016.
- Mold JW, Holtzclaw BJ, McCarthy L. Night sweats: a systematic review of the literature. *J Am Board Fam Med* 2012;25:878-93.
- Murphy R, Harrington CI. Treating hyperhidrose. Iontophoresis should be tried before other treatments. *BMJ* 2000;321:702-3.
- NIVEL. Incidentie- en prevalentiecijfers van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2014 (2016). <http://www.nivel.nl/nl/nzr/incidenties-en-prevalenties>.
- NVDV. Patiëntenfolder Hyperhidrose (2015). <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Folder-Hyperhidrose-2015.pdf>.
- NVDV. Patiëntenversie richtlijn hyperhidrose (2016). <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/07/2016-03-16-Patiëntenversie-richtlijn-hyperhidrose.pdf>.
- Prodigy. Hyperhidrose (2013). <https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/>.
- Rayner CR, Ritchie ID, Stark GP. Axillary hyperhidrose, 20% aluminum chloride hexahydrate, and surgery. *BMJ* 1980;280:1168.
- Scholes KT, Crow KD, Ellis JP, Harman RR, Saihan EM. Axillary hyperhidrose treated with alcoholic solution of aluminium chloride hexahydrate. *BMJ* 1978;2:84-5.
- Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, Pillette-Delarue M, Zagnoli A, Chassain-Le Lay M, et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrose: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;173:1163-8.
- Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C, Lupin M, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrose: recommendations of the canadian hyperhidrose advisory committee. *Dermatol Surg* 2007;33:908-23.
- Stefaniak T, Tomaszewski KA, Proczko-Markuszevska M, Idestal A, Royton A, Abi-Khalil C. Is subjective hyperhidrose assessment sufficient enough? Prevalence of hyperhidrose among young polish adults. *J Dermatol* 2013;40:819-23.
- Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrose and impact on individuals with axillary hyperhidrose: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-8.
- Teivelis MP, Wolosker N, Krutman M, Kauffman P, Campos JR, Puech-Leao P. Treatment of uncommon sites of focal primary hyperhidrose: experience with pharmacological therapy using oxybutynin. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69:608-14.
- Tupker RA, Harmsze AM, Deneer VH. Oxybutynin therapy for generalized hyperhidrose. *Arch Dermatol* 2006;142:1065-6.
- Wolosker N, De Campos JR, Kauffman P, Munia MA, Neves S, Jatene FB, et al. The use of oxybutynin for treating facial hyperhidrose. *An Bras Dermatol* 2011a;86:451-6.



- Wolosker N, De Campos JR, Kauffman P, Neves S, Munia MA, BiscegliJatene F, et al. The use of oxybutynin for treating axillary hyperhidrose. *Ann Vasc Surg* 2011b;25:1057-62.
- Wolosker N, De Campos JR, Kauffman P, Neves S, Yazbek G, Jatene FB, et al. An alternative to treat palmar hyperhidrose: use of oxybutynin. *Clin Auton Res* 2011c;21:389-93.
- Wolosker N, Krutman M, Campdell TP, Kauffman P, De Campos JR, Puech-Leao P. Oxybutynin treatment for hyperhidrose: a comparative analysis between genders. *Einstein (Sao Paulo)* 2012a;10:405-8.
- Wolosker N, De Campos JR, Kauffman P, Puech-Leao P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrose. *J Vasc Surg* 2012b;55:1696-700.
- Wolosker N, De Campos JR, Kauffman P, Yazbek G, Neves S, Puech-Leao P. Use of oxybutynin for treating plantar hyperhidrose. *Int J Dermatol* 2013a;52:620-3.
- Wolosker N, Krutman M, Kauffman P, Paula RP, De Campos JR, Puech-Leao P. Effectiveness of oxybutynin for treatment of hyperhidrose in overweight and obese patients. *Rev Assoc Med Bras* 2013b;59:143-7.
- Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, Campbell TP, Kauffman P, De Campos JR, et al. Long-term results of oxybutynin use in treating facial hyperhidrose. *An Bras Dermatol* 2014a;89:912-6.
- Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, De Paula RP, Kauffman P, De Campos JR, et al. Long-term results of the use of oxybutynin for the treatment of axillary hyperhidrose. *Ann Vasc Surg* 2014b;28:1106-12.
- Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, De Paula RP, De Campos JR, Kauffman P, et al. Long-term results of oxybutynin treatment for palmar hyperhidrose. *Clin Auton Res* 2014c;24:297-303.
- Wolosker N, Krutman M, Teivelis MP, De Paula RP, Kauffman P, De Campos JR, et al. Analysis of oxybutynin treatment for hyperhidrose in patients aged over 40 years. *Einstein (Sao Paulo)* 2014d;12:42-7.
- Wolosker N, Schvartsman C, Krutman M, Campbell TP, Kauffman P, De Campos JR, et al. Efficacy and quality of life outcomes of oxybutynin for treating palmar hyperhidrose in children younger than 14 years old. *Pediatr Dermatol* 2014e;31:48-53.
- Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, De Paula RP, Kauffman P, De Campos JR, et al. Long-term results of the use of oxybutynin for the treatment of plantar hyperhidrose. *Int J Dermatol* 2015a;54:605-11.
- Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, De Paula RP, Schvartsman C, Kauffman P, et al. Long-term efficacy of oxybutynin for palmar and plantar hyperhidrose in children younger than 14 years. *Pediatr Dermatol* 2015b;32:663-7.
- Zorginstituut. Aluminiumhydroxychloride. In: *Farmacotherapeutisch Kompas* (2016). <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/a/aluminiumhydroxychloride>.

---

## <sup>1</sup> Epidemiologie

De incidentie van transpiratieproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2013 (per 1000 patiëntjaren) bedraagt voor mannen 2,5 en voor vrouwen 2,9 (totaal 2,7). De prevalentie bedraagt voor mannen 3,9 en voor vrouwen 4,6 (totaal 4,2) [NIVEL 2014].

In een nationaal Amerikaans onderzoek onder 150.000 representatieve huishoudens was de prevalentie van hyperhidrose 2,9% (n = 6800). Van hen had 38% daarover een arts geraadpleegd [Strutton 2004].

In een Duits huidkankerscreeningsprogramma bij werknemers in grote bedrijven (n = 14.336) was de prevalentie van hyperhidrose 16,3%. Hyperhidrose was aanwezig als het antwoord op de vraag 'zweet u overmatig?' geen 'nee' luidde, maar 'soms', 'frequent' of 'constant'.

De prevalentie van frequent of constant zweeten was 6,1%. Van de patiënten met lokale hyperhidrose (28%) had 27% een arts bezocht [Augustin 2013].

*Conclusie:* er zijn geen gegevens bekend over de prevalentie onder de Nederlandse bevolking. Het Duitse onderzoek is niet in de algemene bevolking uitgevoerd en kan daardoor beïnvloed zijn. Voor de hoofdtekst is de prevalentie uit Engels en Amerikaans onderzoek aangehouden en afgerond naar 3%.

## <sup>2</sup> Etiologie

De beschrijving van het onderscheid tussen apocriene en eccriene klieren is overgenomen uit de landelijke richtlijn Zweeten van het IKNL en aangevuld met informatie uit een overzichtsartikel [IKNL 2008, Lonsdale-Eccles 2003].

De oorzaken van overmatig zweeten uit de oude Farmacotherapeutische Richtlijn Hyperhidrosis zijn aangevuld met informatie uit de Engelse richtlijn [Prodigy 2013]. Deze Engelse richtlijn noemt ook nog het syndroom van Riley-Day (familiaire dysautonomie) als oorzaak; vanwege de zeldzaamheid wordt dit niet in de hoofdtekst vermeld.

Daarnaast is in de KNMP kennisbank gezocht op overmatige transpiratie als bijwerking en zijn medicijnen met deze bijwerking die relatief vaak in de eerste lijn kunnen worden aangetroffen, benoemd in de hoofdtekst.

Hoewel van TCA's op grond van hun anticholinerge bijwerking geen hyperhidrose als bijwerking wordt verwacht, geven de registratieteksten van zowel amitriptyline als nortriptyline aan dat overmatige transpiratie  $\geq$  10% voorkomt.

## <sup>3</sup> Nachtzweeten

Een literatuuroverzicht beschrijft dat de definitie van nachtzweeten erg wisselend is en vermeldt de frequentie van nachtzweeten in tien verschillende populaties [Mold 2012]. In drie grote eerstelijns populaties uit dat overzicht is de prevalentie van nachtzweeten 5% en 10% (bij twee groepen van 795 Amerikaanse patiënten ouder dan 65 jaar in de eerste lijn die gerekruteerd waren uit een dataset met financiële vergoedingsgegevens) en 23% (bij 2267 opeenvolgende volwassen Amerikaanse eerstelijns patiënten). In het laatste onderzoek kwam nachtzweeten het meest voor in de leeftijdsgroep 41 tot 55 jaar.

De levensverwachting lijkt niet verminderd bij nachtzweeten: zo overleed 24% van 842 eerstelijns patiënten ouder dan 65 jaar gedurende acht jaar follow-up. Nachtzweeten bleef langer dan een jaar bestaan bij de helft van de overlevenden. Er werd geen significante relatie gevonden tussen de duur van overleven en de aanwezigheid van nachtzweeten in de maand voor het onderzoek, nadat was gecorrigeerd voor andere voorspellers van overlijden. Het artikel beschrijft verder dat er veel oorzaken voor nachtzweeten uit de literatuur bekend zijn, maar dat de meeste niet worden ondersteund door goede evidence. Tbc als oorzaak voor nachtzweeten lijkt onderbouwd te zijn, maar vooral op jonge leeftijd bij extrapulmonale vormen en bij comorbiditeit hiv/aids. De associatie tussen maligniteiten (zoals lymfomen) en nachtzweeten is minder duidelijk.

*Conclusie:* nachtzweeten is slecht gedefinieerd en de associatie tussen nachtzweeten en veel onderliggende aandoeningen is onduidelijk. Nachtzweeten lijkt ook voor te komen bij gezonde mensen.

## <sup>4</sup> Subjectieve beleving hyperhidrose

Onder gezonde Poolse medische studenten (n = 253) was de prevalentie van hyperhidrose op basis van een vragenlijst 16,7% (42/253). Bij slechts 48% van deze 42 studenten kon dat worden bevestigd met gravimetrische meting in gezicht, palmen, oksels en borst/rug. Verder bleek dat van de achttien studenten die de normaalwaarden bij palmaire gravimetrie overschreden, slechts tien (56%) zich bewust waren van hun overmatig zweeten. Bij de 41 studenten die de normaalwaarden bij axillaire gravimetrie overschreden, waren dat er 16 (39%) [Stefaniak 2013].

*Conclusie:* dit onderzoek toont dat niet iedereen die last heeft van overmatig zweeten ook overmatig zweet. Andersom is het zo dat niet iedereen die bij gravimetrie overmatig zweet, daarover klaagt. De subjectieve beleving van de mate van zweeten verschilt dus per individu.

---

### <sup>5</sup> **Aanvullend onderzoek**

In de tweede lijn wordt de jodiumzetmeeltest gedaan door jodium op de droge huid aan te brengen. Nadat de jodiumlaag is gedroogd, wordt er een laagje zetmeel op aangebracht. Zweet geeft dan een violette verkleuring. Deze test is zinvol voor het in beeld brengen van het gebied dat overmatig zweet, bijvoorbeeld ten behoeve van lokale behandeling. Ook zijn kwantitatieve metingen mogelijk (sудо- of gravimetrie). In de eerste lijn vinden deze onderzoeken niet plaats. Ook spelen ze geen rol bij het stellen van de diagnose.

### <sup>6</sup> **Diagnostische criteria**

De definitie van primaire lokale hyperhidrose van een Amerikaans expert consensus statement [Hornberger 2004] luidt: excessief, bilateraal en relatief symmetrische transpiratie op een van de volgende plaatsen: oksels, handpalmen, voetzolen of de craniofaciale regio. Hetzelfde statement raadt voor het stellen van de diagnose primaire lokale hyperhidrose de volgende criteria aan: lokaal, zichtbaar, excessief transpireren dat minstens zes maanden duurt en geen oorzaak lijkt te hebben met ten minste twee van de volgende criteria:

- bilateraal en relatief symmetrisch;
- beperkt de dagelijkse activiteiten;
- minstens eenmaal per week;
- begin voor het 25<sup>e</sup> jaar;
- positieve familiegeschiedenis;
- ophouden van lokaal zweten tijdens slapen.

Opvallend is dat in de definitie bilateraliteit obligaats is, terwijl bij de criteria voor diagnose bilateraliteit niet obligaats is.

De criteria voor diagnose worden ook gehanteerd in de Engelse Prodigy-richtlijn Hyperhidrose en volgens deze richtlijn in de literatuur breed gedragen [Prodigy 2013]. Deze criteria worden overgenomen, waarbij bilateraliteit echter wordt opgenomen als obligaats criterium. Dat is in overeenstemming met een waarschuwing uit het Amerikaanse statement dat bij een unilaterale of asymmetrische presentatie neurologische of kwaadaardige aandoeningen moeten worden uitgesloten.

### <sup>7</sup> **Niet-medicamenteuze behandeling**

Goed onderbouwd onderzoek naar niet-medicamenteuze adviezen bij hyperhidrose is niet gevonden [Prodigy 2013]. Op basis van consensus zijn verschillende adviezen overgenomen uit de oude Farmacotherapeutische richtlijn Hyperhidrose, die zijn aangevuld met adviezen uit de Prodigy-richtlijn Hyperhidrose [Prodigy 2013].

### <sup>8</sup> **Aluminiumzouten**

#### **Inleiding**

Het gebruik van aluminiumzouten bij lokale primaire hyperhidrose is al zeer lang gangbaar in de eerste lijn, maar niet geregistreerd. Gezocht is naar onderbouwing voor het effect van aluminiumzouten. Voor de beantwoording van de vraag is gebruikgemaakt van een Engelse richtlijn Hyperhidrose (Prodigy-richtlijn), waarin een systematische literatuursearch is gedaan (juli 2013) [Prodigy 2013]. Een aanvullend literatuuronderzoek na de zoekdatum van de Prodigy-richtlijn leverde geen resultaten op.

#### **Beschrijven onderzoek uit de Prodigy-richtlijn Hyperhidrose**

De Prodigy-richtlijn Hyperhidrose vond geen RCT's naar het effect van aluminiumzouten bij primaire lokale hyperhidrose, maar alleen twee kleine, niet-geblindeerde onderzoeken [Rayner 1980, Goh 1990], een open onderzoek [Flanagan 2009] en vier patiëntseries (aantallen variërend van 12 tot 65 geselecteerde patiënten) [Scholes 1978, Ellis 1979, Jensen 1980, Glent-Madsen 1988]. Verder waren er expert opinions [Hornberger 2004, Solish 2007], twee richtlijnen [Lowe 2003, IHS 2012] en een evidence based review [Anonymus 2005]. Het aantal patiënten dat een gunstig effect door behandeling ervoer, varieerde tussen de 63 en 99% in de onderzoeken en patiëntseries; tussen de 2 en 20% stopte de behandeling vanwege lokale irritatie. In een niet-geblindeerd onderzoek (n = 38) had 63% een gunstig effect in de aluminiumgroep versus 5% in de placebogroep. In het andere (n = 12) had 92% een gunstig effect in de aluminiumgroep; gegevens over de controlegroep ontbreken. De bewijskracht van deze resultaten is zeer laag en de onderzochte populaties verschillen soms erg van de eerstelijns populatie.

## **Bijwerkingen**

---

Alle publicaties beschrijven behalve lokale irritatie geen andere bijwerkingen. In de media heeft de vraag gespeeld of deodorant borstkanker kan veroorzaken door bestanddelen zoals parabenen en aluminium chloorhydraat. Onderzoek van zowel de American Cancer Society als het Amerikaanse National Cancer Institute heeft geen relatie gevonden tussen het gebruik van deodorant en borstkanker, ook als de oksel onthaard is [KWF 2016].

### **Overweging**

Ook de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie noemt het gebruik van aluminiumzouten bij hyperhidrose [NDVD 2016].

### **Conclusie**

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat aluminiumzouten effectiever zijn dan placebo. Ernstige bijwerkingen zijn niet gerapporteerd. Irritatie van de huid op de plaats waar de aluminiumzouten worden aangebracht, kan voorkomen als bijwerking.

### **Overwegingen**

Hoewel het bewijs dat aluminiumzouten werkzaam zijn van zeer lage kwaliteit is, is er veel ervaring met het gebruik van aluminiumzouten bij hyperhidrose in de eerste lijn en zijn er geen gevaarlijke bijwerkingen waargenomen. Het werkingsmechanisme maakt werkzaamheid waarschijnlijk, omdat gebruik van aluminiumzouten leidt tot atrofie van de zweetklier [Holzle 1984]. Omdat aluminiumzouten lokaal op de huid worden aangebracht en goedkoop zijn, hebben aluminiumzouten de voorkeur boven orale of andere therapieën bij het starten van een behandeling tegen zweten.

Aluminiumzouten zijn beschikbaar als oplossing in geketoneerde alcohol 95% v/v (aluminiumchloride 20%) en in geketoneerde alcohol met water dat tevens propyleenglycol bevat (aluminiumhydroxychloride 15%), als crème (aluminiumhydroxychloride 20%) en als strooipoeder ('aluinstrooipoeder') in combinatie met salicylzuur (aluminiumkaliumsulfaat/salicylzuur 18,4/60 mg/100 g).

In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt als middel van eerste keus aluminiumchloride-oplossing geadviseerd, maar ook de aluminiumhydroxychloride als crème of vloeistof kan worden geprobeerd. Een onderbouwing voor deze voorkeur wordt niet gegeven en het strooipoeder wordt niet genoemd [Farmacotherapeutisch Kompas 2016]. De KNMP kennisbank geeft aan dat een oplossing van aluminiumchloride 20% werkzaam is dan aluminiumhydroxychloride-oplossing 15%, maar ook eerder huidirritatie veroorzaakt. Daarnaast geeft de KNMP aan dat als de oplossing de huid erg irriteert de crème 20% kan worden gebruikt, hetgeen suggereert dat de crème minder irriteert. Het lijkt waarschijnlijk dat minder sterk werkende producten ook minder irritatie geven, maar onduidelijk is of de crème minder sterk werkt en daarom minder irritatie geeft.

De meerwaarde van de combinatie van middelen in het strooipoeder is niet bekend uit gecontroleerd onderzoek. Salicylzuur is een keratolyticum dat als bijwerking ook huidirritatie kent. Er is geen reden bekend om deze combinatie te adviseren.

Van beide oplossingen en de crème verschillen de middelen met de laagste kosten weinig op basis van vergelijking van 30 ml oplossing en 30 g crème ([www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl)).

### **Aanbeveling**

Geef als middel van eerste keus bij lokale primaire hyperhidrose een aluminiumzout, bij voorkeur aluminiumchloride 20% oplossing, eventueel bij optreden van irritatie aluminiumhydroxychloride-oplossing 15% of -crème 20%.

### **<sup>9</sup> Tijdstip aanbrenge aluminiumzouten**

De meest frequente bijwerking van aluminiumzouten is lokale irritatie. Irritatie van de huid kan optreden bij gebruik van aluminiumzouten, vooral bij gebruik op de vochtige huid. Verder kunnen aluminiumzouten kleding verkleuren en metalen (sieraden, bril) aantasten [KNMP Kennisbank 2016].

Omdat lokale irritatie kan leiden tot het stoppen van de therapie en mogelijk tot een te vroege keus voor meer ingrijpende of duurdere behandelingen, is het zinvol om bij het starten van de behandeling met aluminiumzouten uitleg te geven over deze mogelijke bijwerking. Daarbij is het belangrijk om aan te geven dat aluminiumzouten bij voorkeur op de droge huid dienen te worden aangebracht. Omdat 's nachts zweten veel minder optreedt, is het voorkeurstijdstip van aanbrenge voor de nacht. Ook verkleuring van kleding en fotosensibilisatie zijn 's nachts een minder groot probleem.

### **<sup>10</sup> Advies bij lokale irritatie door aluminiumzouten**

---

Het advies om hydrocortisoncrème te gebruiken om irritatie als gevolg van aluminiumzouten tegen te gaan, komt uit de Engelse richtlijn [Prodigy 2013]. Dit advies is gebaseerd op een expert opinion. De werkgroep overweegt echter dat bij branderigheid/huidirritatie door aluminiumzouten zeer goed de ‘schraalheid’ van de huid een verklaring van de klacht kan zijn, waarbij een indifferente crème of zalf deze klacht ook goed kan verlichten. Hydrocortisoncrème heeft pas een plaats als jeuk op de voorgrond staat of als een indifferent middel niet helpt tegen de huidirritatie.

## <sup>11</sup> Oxybutynine

### Inleiding

Oxybutynine is in Nederland alleen geregistreerd voor urine-incontinentie en pollakisurie, zodat voorschrijven bij hyperhidrose off-label is. De laatste jaren is er steeds meer gepubliceerd over het effect van oxybutynine bij hyperhidrose. Een zoekstrategie naar het effect van orale medicatie bij hyperhidrose leverde 146 treffers op, waarvan twee RCT's bij patiënten met primaire hyperhidrose die geen eerdere chirurgische behandeling hadden ondergaan.

### Beschrijving RCT's

Een Franse RCT vergeleek het effect van oxybutynine met placebo bij 62 volwassen patiënten met primaire hyperhidrose uit privé-dermatologiepraktijken en een polikliniek [Schollhammer 2015]. Van de patiënten had 83% gegeneraliseerde hyperhidrose, die werd gedefinieerd door twee of meer locaties (handpalm, voetzool, oksel, gezicht of romp) en 17% lokale hyperhidrose (op één locatie). De Hyperhidrose Disease Severity Scale (HDSS) betreft het antwoord op de vraag ‘Hoe schat u de ernst van uw zweten’ op een vierpuntsschaal (uiteenlopend van 1: nooit merkbaar, geen invloed op mijn dagelijkse activiteit tot 4: onacceptabele last, altijd invloed op mijn dagelijks leven). Alle patiënten hadden een score  $\geq 2$ . Men gaf de oxybutynine in stijgende dosering totdat voldoende effect werd bereikt volgens het schema: 2,5 mg op dag een tot vier, eventueel te verhogen naar 5 mg op dag vijf tot zeven, eventueel te verhogen naar het maximum van 7,5 mg vanaf dag acht. Het primaire eindpunt was een verbetering op de HDSS van een punt of meer na een follow-up van zes weken. De secundaire eindpunten waren verbetering op de Dermatology Life Quality Index (DLQI) en bijwerkingen. De DLQI is een gevalideerde lijst met tien vragen die alle van 0 tot 3 worden gescoord, leidend tot een score 0 (geen last) tot 30 (extreme last).

### Resultaat

In de oxybutyninegroep verbeterde 60% versus 27% in de placebogroep ( $p = 0,009$ ). Van deze 60% was er op de HDSS bij 11% een driepuntsverbetering, bij 61% een tweepuntsverbetering en bij 28% een verbetering van één punt. Op basis hiervan is een NNT berekend van drie voor (elke) verbetering van hyperhidrose. In de oxybutyninegroep trad een gemiddelde DLQI-verbetering op van 6,9 versus 2,3 in de placebogroep ( $p < 0,01$ ). Een bijwerking was een droge mond (43% in de oxybutyninegroep versus 11% in de placebogroep ( $p < 0,01$ ), waarvan 15% ernstig en 38% matig ernstig).

Een Braziliaanse RCT vergeleek het effect van oxybutynine met placebo bij vijftig volwassen patiënten met palmaire of axillaire primaire hyperhidrose die op een chirurgische afdeling kwamen en medicatie kregen aangeboden [Wolosker 2012b]. Men gaf oxybutynine in stijgende dosering volgens een vast schema: eerste week: 1 dd 2,5 mg ('s avonds), dag 8 tot 21: 2 dd 2,5 mg, dag 22 tot 6 weken: 2 dd 5 mg. Patiënten werden geïnstrueerd over een droge mond als te verwachten bijwerking. Alle patiënten scoorden voordat behandeling werd gestart hun kwaliteit van leven als erg slecht of slecht (de laagste twee categorieën op een vijfpuntsschaal). Na een follow-up van zes weken werd gevraagd naar verbetering van de symptomen (die werd weergegeven in drie categorieën: geen of enigszins, matig en groot) en naar verbetering van de kwaliteit van leven. Ook werd droge mond aan het eind als bijwerking gescoord op een vierpuntsschaal (geen, mild, matige en ernstige klachten).

### Resultaat

Op de vragenlijst met verbetering van symptomen had in de oxybutyninegroep 70% een matige of grote verbetering versus 27,3% in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Hieruit is een NNT te berekenen van 2,3 voor een matige tot grote verbetering van symptomen van hyperhidrose.

Een beetje of een veel betere kwaliteit van leven kwam in de oxybutyninegroep voor bij 73,9% versus 13,6% in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Hieruit is een NNT te berekenen van 1,7 voor de verbetering van de kwaliteit van leven.

De enige bijwerking die werd gezien was droge mond, die na drie weken in beide groepen in 30% voorkwam, maar na zes weken (bij hogere doses oxybutynine) bij 34,8% in de oxybutyninegroep versus 9,1% in de placebogroep. Een droge mond was geen reden om de therapie te stoppen.

### Kwaliteit van de beide RCT's

---

In de Franse RCT [Schollhammer 2015] zouden de frequente bijwerkingen van oxybutynine de blinding kunnen hinderen. In dit onderzoek waren vier uitvallers (twee in de oxybutyninegroep en twee in de placebogroep). In de intention-to-treatanalyse (n = 60) zijn de twee uitvallers na randomisatie in de oxybutyninegroep om onduidelijke reden niet meegenomen.

In de Braziliaanse RCT [Wolosker 2012b] was er onduidelijkheid over randomisatie en dubbelblinding. Ook zijn de resultaten niet generaliseerbaar naar de eerste lijn, omdat patiënten pas voor medicamenteuze behandeling in aanmerking kwamen nadat ze naar een tweede- of derdelijns chirurg waren verwezen. De uitval was 10%.

In zowel de Franse als de Braziliaanse RCT's is er indirectheid van bewijs, omdat onduidelijk is of de onderzochte populatie overeenkomt met de Nederlandse eerstelijns populatie [Schollhammer 2015, Wolosker 2012b]. Vanwege deze factoren wordt de mate van bewijskracht verlaagd tot laag.

### **Overig onderzoek**

Er werden achttien niet-gecontroleerde, niet-gerandomiseerde onderzoeken gevonden met de zoekstrategie en één door het checken van referenties [Del Boz 2016, Maillard 2011, Millan-Cayetano 2016, Mijnhout 2006, Teivelis 2014, Tupker 2006, Wolosker 2011a, Wolosker 2011b, Wolosker 2011c, Wolosker 2012a, Wolosker 2013a, Wolosker 2013b, Wolosker 2014a, Wolosker 2014b, Wolosker 2014c, Wolosker 2014d, Wolosker 2014e, Wolosker 2015a, Wolosker 2015b].

Dertien onderzoeken hadden een follow-up gelijk aan die in beide RCT's. Daarvan betroffen er vijf subgroepanalyses (van niet gecontroleerd onderzoek) en twee casusbeschrijvingen, en van beide typen onderzoek is de bewijskracht veel lager dan van prospectief niet-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd onderzoek, zodat het resultaat niet wordt beschreven. De overige zes onderzoeken worden niet besproken, omdat de RCT's daarover met meer bewijskracht informeren.

Zes onderzoeken hadden een langere follow-up ( $\geq$  twaalf weken) en beschreven gunstige resultaten op de lange termijn op de kwaliteit van leven en de mate van zweten. Alle zes onderzoeken kennen factoren die de lage bewijskracht van niet-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd onderzoek verder verlagen, zoals een klein aantal patiënten (een onderzoek), retrospectieve opzet (een ander onderzoek) en hoge uitvalpercentages (de overige vijf onderzoeken), waardoor het resultaat niet leidt tot een verandering van de sterkte van de aanbeveling op basis van de twee RCT's.

### **Conclusie**

Er is bewijs van lage kwaliteit (uit beide RCT's) dat oxybutynine klinisch relevant (en significant) effectiever is dan placebo. De NNT in beide onderzoeken voor verbetering van symptomen is ongeveer drie. De follow-up termijn is echter kort. Ernstige bijwerkingen zijn niet gerapporteerd, maar een droge mond is een zeer frequente bijwerking.

### **Overwegingen**

De doseringen die in de RCT's en de niet-gecontroleerde onderzoeken worden gehanteerd betreffen bijna altijd een opbouwschema van 1 dd 2,5 mg naar 3 dd 2,5 mg, waarbij de dosis per vier tot zeven dagen wordt verhoogd. Bij uitzondering wordt 3 dd 5 mg gegeven.

Omdat oxybutynine oraal snel werkt, lijkt een dosisverhogingsinterval van vijf dagen adequaat.

Zeer frequent wordt bij deze doseringen als bijwerking een droge mond gerapporteerd (in beide RCT's 35 tot 43% in de oxybutyninegroep; in de niet-gecontroleerde onderzoeken 70 tot 80%). Soms werden andere bijwerkingen gerapporteerd, zoals hoofdpijn, urineretentie, palpitaties, sufheid en obstipatie. Deze bijwerkingen komen overeen met de bijwerkingen van oxybutynine, zoals beschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas [Zorginstituut 2016]. Ze zijn lastig, maar niet gevaarlijk. Eenmaal werd epistaxis als bijwerking gerapporteerd bij een kind [Del Boz 2016].

Er is veel ervaring met oxybutynine in de eerste lijn bij mictiestoornissen en de bijwerkingen van het middel zijn daarom bekend. Ook dermatologen passen behandeling met oxybutynine toe en noemen anticholinergica bij hyperhidrose als behandelingsmogelijkheid [NVDV 2016]. Deze beide overwegingen, gecombineerd met het bewijs uit beide RCT's, wordt voldoende geacht om een behandeling met oxybutynine off-label te overwegen in de eerste lijn, indien lokale therapie geen effect heeft en er ernstige klachten van primaire lokale hyperhidrose zijn. De voorkeur van de patiënt ten aanzien van andere in de tweede lijn aangeboden therapieën moet daarbij worden besproken.

### **Aanbeveling**

---

Indien primaire hyperhidrose na een maand niet reageert op lokale behandeling met aluminiumzouten, kan de huisarts bij patiënten die ernstig worden gehinderd door hyperhidrose oraal oxybutynine (off-label) voorschrijven. Start dan met 1 dd 2,5 mg en verhoog de dosis elke vijf dagen met 2,5 mg per dag totdat de klachten van hyperhidrose reageren. Bij een dosering van 7,5-10 mg/dag komt de bijwerking droge mond voor bij ruim een derde van de patiënten.

#### <sup>12</sup> **Toedieningsvorm oxybutynine**

Het gebruik van oxybutynine bij de indicatie hyperhidrose is off-label. De vraag is of bij deze indicatie de oxybutyninepleister een alternatief voor de tablet is (vanuit een verondersteld voordeel, namelijk het optreden van minder anticholinerge bijwerkingen). Alle onderzoeken naar het effect van oxybutynine zijn gedaan met de tablet, zodat het off-labelgebruik van de pleister niet wordt onderbouwd door enig onderzoek.

Het theoretisch voordeel van de oxybutyninepleister (minder anticholinerge bijwerkingen) wordt vermeld bij de indicatie urine-incontinentie Farmacotherapeutisch Kompas [Zorginstituut 2016]. Bij de indicatie hyperhidrose wordt juist een anticholinerge (bij)werking gezocht, zodat men kan veronderstellen dat het farmacologisch effect van de pleister op transpiratie minder groot is dan van een tablet. Bij de pleister is maar één dosering mogelijk, zodat er geen opbouw in dosering mogelijk is, zoals met de tabletten. Ook om die reden is wisselen met de pleister geen optie.

*Conclusie:* de oxybutyninepleister wordt niet geadviseerd bij hyperhidrose.

#### <sup>13</sup> **Controle bij lokale hyperhidrose**

In de Prodigy-richtlijn Hyperhidrose wordt op basis van consensus beschreven dat als de lokale zweetklachten pas kort bestaan of pas na het 25<sup>e</sup> jaar zijn ontstaan, de diagnose primaire lokale hyperhidrose nog steeds waarschijnlijk is, maar dat extra zorg nodig is om een onderliggende oorzaak uit te sluiten. Hoe deze ‘extra zorg’ in de eerste lijn eruitziet, wordt niet beschreven. Deze behandelrichtlijn formuleert als beleid dat dan extra controle nodig is en de patiënt geïnstrueerd wordt om bij nieuwe klachten of een verandering van klachten zich te melden. Als arbitraire controletermijn wordt twee maanden genoemd. Het medisch handelen bij de controles is niet uitgeschreven, omdat dit buiten de scope van deze behandelrichtlijn valt en vanwege de vele mogelijke oorzaken te uitgebreid is. In plaats daarvan wordt benoemd dat extra alertheid op een secundaire oorzaak nodig is.

#### <sup>14</sup> **Overige behandelingen**

Behandeling met botulinetoxine is bijna 25 jaar geleden in Nederland geïntroduceerd en wordt algemeen door dermatologen toegepast. De beschikbaarheid van iontoforese en microgolftherapie is echter verschillend per regio.

*Botulinetoxine:* is beschikbaar van twee serotypen (A of B). Botulinetoxine B is alleen geregistreerd voor behandeling in het ziekenhuis van torticollis bij volwassenen. Informatie over botulinetoxine A is beschreven in de Idiopathische (ofwel primaire) hyperhidrose Evidence based richtlijn van de NVDV [NVDV 2015]. Deze richtlijn beperkt zich tot beschrijvingen van individuele onderzoeken over botulinetoxine, zodat deze richtlijn geen informatie geeft over plaatsbepaling van botuline-injecties in relatie tot andere therapieën. De richtlijn beschrijft tien gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken met in totaal 1136 patiënten. De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaten is laag tot erg laag. Over de effectiviteit van botulinetoxine krijgt men het beste een indruk uit de drie onderzoeken die botulinetoxine vergeleken met placebo of aluminiumchloride.

Botulinetoxine werd vergeleken met placebo in twee onderzoeken: in een onderzoek was het aantal personen met een vermindering van twee punten of meer op de HDSS (een vierpuntsscoreschaal) in de botoxgroep 75% en driemaal zo hoog als in de controlegroep. In het andere onderzoek werd een significant effect beschreven waarvan de klinische relevantie niet duidelijk is.

In een klein open-labelonderzoek bleek botulinetoxine effectiever (RR 2,75) dan behandeling met 20% aluminiumchloride-oplossing. De richtlijn vermeldt echter niet de absolute aantallen.

*Iontoforese:* de informatie is gebaseerd op verschillende bronnen [Genders 2015, Murphy 2000, NVDV 2015]. Iontoforese-apparaten worden over het algemeen niet vergoed volgens informatie op de website Geld.nl ([www.geld.nl/zorgverzekering/vergoedingen/iontoforese-apparaat](http://www.geld.nl/zorgverzekering/vergoedingen/iontoforese-apparaat)).

*Microgolftherapie:* is in niet-gecontroleerd follow-uponderzoek effectief gebleken bij 90% van de behandelde patiënten en er werd een gemiddelde zweetvermindering van 82% bereikt [Genders 2015].

*Curettage:* in een gerandomiseerd onderzoek met twintig deelnemers bij wie de ene oksel werd behandeld met botulinetoxine en de andere met de curettage-techniek was de zweetvermindering na drie maanden gemiddeld 72,1% in de botuline-oxsel en 60,4% in de gecuretteerde oksel [Ibrahim 2013].

*Sympathectomie:* de patiëntfolder van de NVDV meldt dat deze ingreep een redelijk resultaat heeft met een sterke afname van het zweten bij 60-80% van de patiënten bij thoracale sympathectomie [NVDV 2015].

In een retrospectief onderzoek onder 155 Amerikaanse patiënten die behandeld waren voor hyperhidrose aan handen of voeten bleek thoracale sympathectomie na een follow-up van > drie maanden (gemiddeld veertig

---

maanden) succesvol bij 96,6% van de 148 patiënten met hyperhidrose palmaris en bij 39,8% van de patiënten met hyperhidrose plantaris. Bij 68% van de patiënten trad echter compensatoir zweten op. Bij 62% was dit mild, bij 5% matig en bij 1% ernstig. Andere complicaties waren hemothorax (twee keer) [Atkinson 2011]. Compensatoire hyperhidrose wordt ook in andere populaties gemeld [Wolosker 2013a]. Andere complicaties zijn lymfelekkage, zenuw misidentificatie en seksuele dysfunctie [Wolosker 2015a]. Het is bij thoracale sympathectomie mogelijk eerst een tijdelijke zenuwblokkade aan te brengen voordat de zenuw permanent doorgesneden wordt [Genders 2015].