



Retrospectieve studie naar de behandeling met botuline toxine A-injecties

Botox voor axillaire hyperhidrosis in de dagelijkse praktijk

S. Bouwens¹, S. de Mare², M.B. Visch²

Er is weinig bekend over de hoeveelheid botuline toxine A (BTX)-injecties die dermatologen per jaar geven bij idiopathische axillaire hyperhidrosis, en evenmin van de totale duur van de behandeling. Dit was voor ons aanleiding te inventariseren hoe vaak en hoelang wij onze patiënten behandelen met BTX A-injecties, wat bekend is over de groep patiënten die langer onder behandeling blijft en in welke mate de geactualiseerde richtlijn aansluit op de dagelijkse praktijk. Met deze informatie valt mogelijk een betere afweging te maken tussen de verschillende behandelmogelijkheden voor axillaire hyperhidrosis.

Een BTX A-injectie in de oksel is een reguliere behandeling voor axillaire hyperhidrosis. Primaire hyperhidrosis wordt gekenmerkt door oncontroleerbaar, overmatig transpireren, optredend in rust en onafhankelijk van de omgevingstemperatuur. [1,2] BTX A remt de zweetproductie door inhibitie van de afgifte van acetylcholine in het presynaptische membraan van parasympatische neuronen. Recent verscheen een update van de richtlijn Idiopathische axillaire hyperhidrosis. [1] Voor de eerstelijnszorg geldt de applicatie van lokale aluminiumzouten als behandeling van eerste keus. [3] In de tweede lijn past men verschillende andere behandelingen toe, zoals injecties met BTX A, elektromagnetische ablatie (miraDry), iontoforese, chirurgische excisie van zweetklieren (curettage) en sympathectomie. Het meest gangbaar in de reguliere dermatologische praktijk is behandeling met BTX A.

BTX A wordt sinds 1981 gebruikt als therapie voor uiteenlopende aandoeningen als strabismus en focale dystonieën, waaronder torticollis en blefarospasme. Deze handeling gebeurt meermaals per jaar gelet op de tijdelijke werking van het neurotoxine. Momenteel is het inspuiten van 'botox', een merknaam van botulinetoxine, vooral bekend als cosmetische behandeling tegen rimpels. BTX A-injecties als behandeling van hyperhidrosis zijn voor het eerst beschreven in 1996. [4] Afhankelijk van de onderzoekspopulatie varieert de prevalentie van hyperhidrosis tussen 0,5 en 5,8%; van de mensen met klachten raadpleegde waarschijnlijk nog geen 40% een arts. [5,6] Een injectie met BTX A tegen hyperhidrosis is een eenvoudige behandeling, voor veel patiënten effectief, met een tijdelijke werking van gemiddeld drie tot negen maanden. [2,7,8] Weinig gegevens lijken bekend over de hoeveelheid injecties die men

Tabel 1. Patiëntenkarakteristieken

| | N (%) | Gemiddelde | Mediaan | Modus | SD | Range |
|-----------------------------------|------------|------------|---------|-------|------|------------|
| Totaal | 683 | | | | | |
| Geslacht | | | | | | |
| • Man | 240 (35,1) | | | | | |
| • Vrouw | 443 (64,9) | | | | | |
| Leeftijd | | 30,4 | 28 | | 10,7 | 12-70 jaar |
| Totaal aantal jaar in behandeling | | 3,9 | 3 | 1 | 2,8 | 1-11 |
| Totaal aantal behandelingen | | 4,8 | 3 | 1 | 3,9 | 1-18 |
| Nog in behandeling na 2017 | | | | | | |
| • ja | 275 (40,3) | | | | | |
| • nee | 408 (59,7) | | | | | |
| Totaal aantal jaar in behandeling | | | | | | |
| • ≤ 5 jaar | 488 (71,5) | | | | | |
| • > 5 jaar | 195 (28,6) | | | | | |

¹ Coassistent, Radboud Universiteit Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Tabel 2. Aantal behandelingen en totaal aantal jaar, uitgesplitst naar al dan niet nog onder behandeling zijnde na de onderzoeksperiode.

| | Uit behandeling (n = 408) | | | Nog in behandeling (n = 275) | | |
|-----------------------------------|---------------------------|---------|------|------------------------------|---------|------|
| | Gem | Mediaan | SD | Gem | Mediaan | SD |
| Totaal aantal jaar in behandeling | 3.02 | 2 | 2.45 | 5.16 | 5 | 2.74 |
| Totaal aantal behandelingen: | 3.39 | 2 | 2.96 | 6.88 | 7 | 4.11 |

per jaar geeft en de totale duur van de behandeling. Dit was voor ons aanleiding te inventariseren hoe vaak en hoelang wij onze patiënten behandelen met BTX A-injecties, wat bekend is over de groep patiënten die langer onder behandeling blijft en in welke mate de geactualiseerde richtlijn aansluit op de dagelijkse praktijk. Met deze informatie valt mogelijk een betere afweging te maken tussen de verschillende behandelmogelijkheden voor axillaire hyperhidrosis.

PATIËNTEN EN METHODEN

We voerden een beschrijvende, retrospectieve studie uit over een periode van 10 jaar (2008 t/m 2017), gebruikmakend van de gegevens van 695 patiënten bij ons behandeld met BTX A-injecties voor idiopathische axillaire hyperhidrosis. De gebruikte standaarddosering was 150 E Dysport per oksel. Patiëntkarakteristieken en het aantal behandelingen per patiënt staan in tabel 1. Een deel van hen is na 2017 nog onder behandeling.

Van de 695 patiënten werden er twaalf geëxcludeerd. Acht mensen bleken uiteindelijk geen BTX A-behandeling te hebben ondergaan, de andere vier patiënten zijn behandeld voor palmaire en plantaire hyperhidrosis. Om inzicht te krijgen in de effectiviteit van de BTX A-injecties benaderden wij telefonisch alle patiënten die slechts één behandeling ondergingen, met de vraag of de behandeling met BTX A voor hen in het verleden effectief was.

RESULTATEN

In de onderzoeksperiode kregen 683 patiënten BTX A-injecties voor axillaire hyperhidrosis. Gemiddeld duurde de behandeling 3,9 jaar en betrof het 4,8 injecties (tabel 2). Patiënten werden

minimaal 1 en maximaal 18 keer behandeld (grafiek 1). Er is geen significant verschil tussen mannen en vrouwen wat betreft het aantal behandelingen (respectievelijk 3,8, en 3,9) en het aantal jaren (respectievelijk 4,5 en 4,9) dat ze onder behandeling zijn ($p = 0.402$ versus $p = 0.318$). Het totaal aantal behandelingen van de uitbehandelde groep bedroeg 3,4 en bij de nog steeds in behandeling zijnde groep ($n = 275$; 40,3%) 6,9. Het aantal behandelingen per jaar wisselt per patiënt (grafiek 2). De groep patiënten die meerdere keren per jaar krijgt, blijft ook langer onder behandeling: 3:1 in het eerste jaar, aan het einde is deze verhouding nagenoeg 1:1.

159 van de 683 patiënten (23,3%) onderging slechts één behandeling in de onderzoeksperiode. Van deze groep konden wij 80 patiënten (50,3%) telefonisch bereiken. Hiervan gaf 85% ($n = 68$) aan tevreden te zijn met het resultaat. Bij 15% van deze patiënten was de behandeling, in hun eigen ogen, niet effectief. Ervan uitgaande dat iedereen die terugkomt voor een tweede behandeling tevreden is, betekent dit dat - in combinatie met het gegeven dat 85% van de bereikte patiënten die eenmalig behandeld zijn - het totaal aantal tevreden patiënten boven de 95% ligt. Om beter inzicht te krijgen in de groep patiënten die langdurig onder behandeling is, splitsen wij onze onderzoekspopulatie uit in twee subgroepen (tabel 3):

Groep A: ≤ 5 jaar onder behandeling

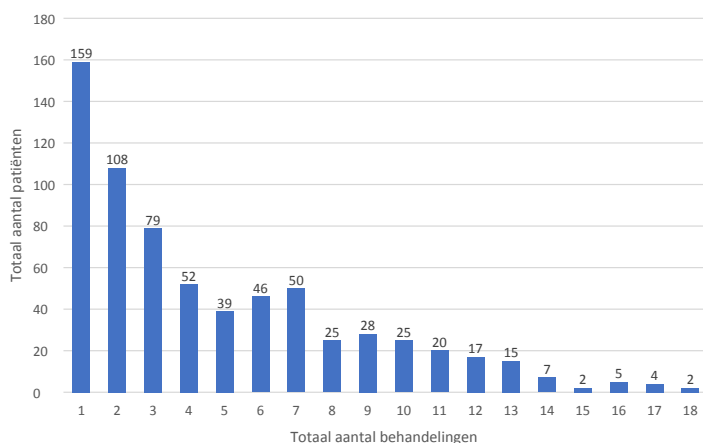
($n = 488$; 70,9%, gemiddelde leeftijd 29,7 jaar) of

Groep B: > 5 jaar onder behandeling

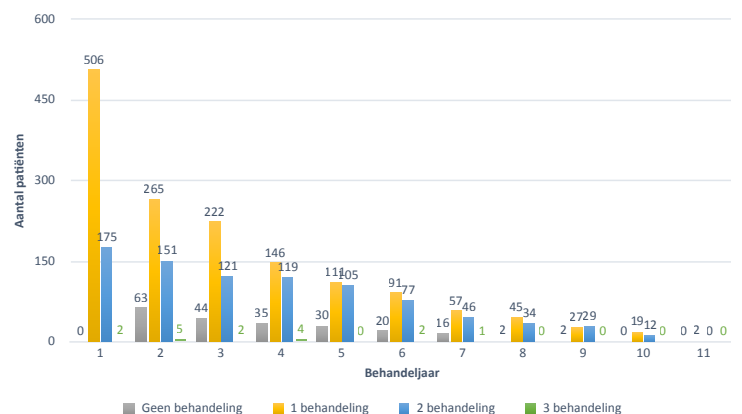
($n = 195$; 28,6%, gemiddelde leeftijd 32,2 jaar).

Van groep A heeft 67,4% meer dan één behandeling ondergaan; gemiddeld vier behandelingen (SD 2,01). Van deze groep is 39,8% ($n = 131$) nog onder behandeling na 2017.

Patiënten uit groep B kregen gemiddeld 9,3 behandelingen.



Grafiek 1: Totaal aantal behandelingen per patiënt gedurende de studieperiode.



Grafiek 2: Aantal behandelingen uitgesplitst per behandeljaar. 'Geen behandeling' houdt in dat de patiënt dat jaar niet is geweest voor injecties. n totaal = 683.

Tabel 3 Populatie uitgesplitst in korte en langdurige behandeling.

| | N (%) | Gemiddeld | Mediaan | SD | Spreading |
|---|------------|-----------|---------|------|-----------|
| Groep A: 1 - 5 jr onder behandeling | 488 (71.4) | | | | |
| Totaal aantal jaar in behandeling | | 2.40 | 2 | 1.43 | |
| Totaal aantal behandelingen | | 3.01 | 2 | 2.20 | 1-13 |
| Na 2017 behandeld | | | | | |
| • Ja | 153 (31.4) | | | | |
| • Nee | 335 (68.6) | | | | |
| Groep B: 6 - 12 jr onder behandeling | 195 (28.6) | | | | |
| Totaal aantal jaar in behandeling | | 7.59 | 7 | 1.53 | |
| Totaal aantal behandelingen | | 9.27 | 9 | 3.51 | 2-18 |
| Na 2017 behandeld | | | | | |
| • Ja | 122 (62.6) | | | | |
| • Nee | 73 (37.4) | | | | |

Ze komen gemiddeld net iets meer dan één keer per jaar voor behandeling: de gemiddelde behandelduur is 7,5 jaar (grafiek 3). Deze groepen verschillen onderling niet significant. Bij 13,5% van patiënten voerden we vooraf een jodiumzetest uit om hyperhidrose te objectiveren en het hyperhidrotisch gebied aan te tonen.

CONCLUSIE EN BESPREKING

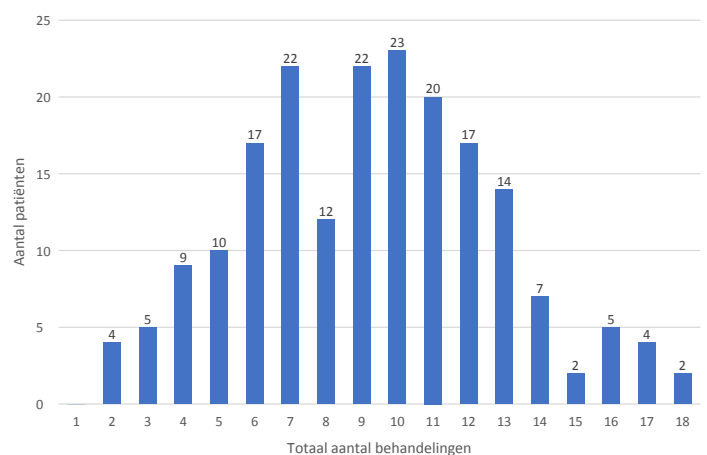
In deze studie werden 683 patiënten onderzocht, behandeld met BTX A-injecties voor axillaire hyperhidrosis. Axillaire hyperhidrosis is voor een deel van de bevolking een lastig probleem, zowel in de sociale omgeving als op de werkvloer. Het kan leiden tot verminderde kwaliteit van leven en verstoring van dagelijks functioneren. [2,6] Uit deze studie blijkt dat er een groep patiënten is die met grote regelmaat terugkomt voor BTX A-behandeling, wat het belang van deze behandeling voor patiënten ondersteunt. Een klein gedeelte van de patiënten wordt behandeld voor onderliggend lijden zoals Hailey-Hailey disease.

De groep patiënten is gemiddeld jong (30,6 jaar), en bestaat uit meer vrouwen dan mannen (2:1). Er is een grote spreiding in het totaal aantal behandelingen en de interval tussen de sessies. Circa driekwart van de patiënten komt meerdere keren terug. Dit is verklaarbaar gelet op het tijdelijk effect van de injecties, wat noopt tot herhaling na een aantal maanden. Soms lijkt de werking van BTX A echter langer dan negen maanden aan te houden: van de patiënten die onder behandeling blijft, komt 10% niet jaarlijks.

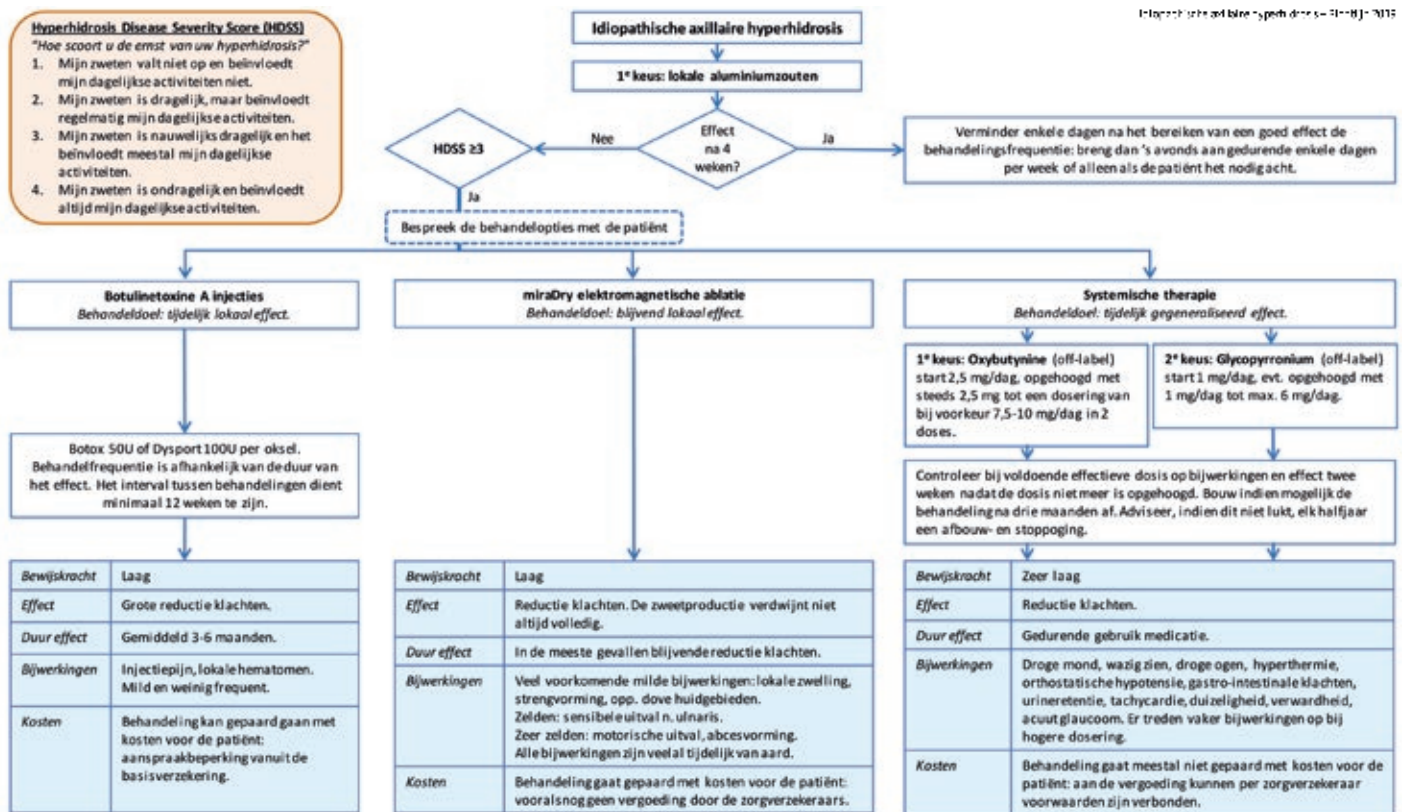
Het ligt voor de hand dat patiënten die terugkomen voor herhaalbehandeling, tevreden zijn met de behandeling. Ook van de groep die één behandeling onderging, blijkt 85% van de bereikte patiënten tevreden over de behandeling. Redenen om niet vaker behandeling te willen, liepen uiteen van een zeer effectieve behandeling (verdere behandeling niet nodig) tot de behandeling als te pijnlijk of als te duur ervaren. In onze praktijk nemen we niet standaard de HDSS (hyperhidrosis severity scale) af, verandering in patiënttevredenheid konden we daardoor niet meten. De aanname lijkt echter gerechtvaardigd dat vooral de groep patiënten die niet terugkwamen,

tevreden is over de behandeling. Ons onderzoek ondersteunt de rol van BTX A als de meest toegepaste en effectieve behandeling voor primaire axillaire hyperhidrosis. BTX A wordt niet alleen ingezet voor behandeling van hyperhidrosis, maar er is ook een groep patiënten bij wie onaangename geur bij transpireren op de voorgrond staat. Dit is niet opgenomen in ons onderzoek, maar het wordt wel regelmatig in de anamnese van onze patiënten vermeld.

BTX A-behandeling voor hyperhidrosis valt in Nederland onder zowel de verzekerde als niet-verzekerde zorg. Er is een groep patiënten die langdurig behandeld wordt: bijna 1/3e van de onderzochte populatie (29%) is langer dan vijf jaar onder behandeling, 2% kreeg zelfs 15 keer of meer een behandeling. Dit roept de vraag op: is dit gewenst? In de richtlijn dragen de auteurs twee alternatieve behandelingen aan, waarvan MiraDry veel invasiever is, en systemische therapie meer bijwerkingen geeft. Iontoforese is een behandeling waar slechts weinig patiënten met axillaire hyperhidrosis baat bij lijken te hebben. [9] De nieuwe richtlijn geeft een duidelijke beslisboom voor de te maken keuzes (figuur 1) maar zegt weinig over recidief behandelingen. [1] BTX A-behandeling is een veilige methode alsook zeer patiëntvriendelijk.



Grafiek 3: Totaal aantal behandelingen in groep B (> 5 jaar onder behandeling). N = 195.



Figuur 1. Stroomschema behandeling idiopathische axillaire hyperhidrosis (bron: NTVDV 2020;6:5).

Kijkend naar de kosten van de behandeling van axillaire hyperhidrosis, valt de relatief nieuwe behandelingsmethode miraDry op. Een behandeling met BTX A kost gemiddeld 450 euro. Een miraDry behandeling kost, ervan uitgaande dat de maximale behandeling ingezet moet worden (tweemaal elektromagnetische ablatie), gemiddeld 2.500 euro. Op het eerste gezicht lijkt het dan dat voor iedere patiënt die zes of meer keer behandeld wordt met BTX A, een miraDry behandeling qua kosten een goed of op z'n minst een te overwegen alternatief is. Dit is echter wel een veel intensievere behandeling met meer bijwerkingen en complicaties. In onze onderzoekspopulatie onderging 36% meer dan vijf BTX A-behandelingen. Helaas bestaan er een voorspellende testen ter inschatting van de noodzakelijke hoeveelheid BTX A behandelingen. Patiënten die meermaals per jaar worden behandeld, blijven langer onder behandeling dan patiënten met eenmalige behandeling per jaar; dit zou erop kunnen wijzen dat meerdere behandelingen per jaar een indicatie is voor langduriger behandeling.

BTX A is inzetbaar voor een scala van indicaties, maar over systemische bijwerkingen van BTX A valt in de diverse studies weinig te lezen. [10] De meest voorkomende bijwerkingen zijn directe effecten gerelateerd aan de injectieplek, zoals hematomen, bloedingen of pijn. [11,12] Overige in de literatuur genoemde klachten zijn jeuk (overigens ook optredend in placebogroepen), verhoogd niet-axillair zweeten, pijn en milde constipatie. [1,13,14] Bij onze patiëntenpopulatie werden geen relevante bijwerkingen gemeld. Het Lareb registreerde in de afgelopen 20 jaar 46 keer bijwerkingen van BTX A, waarvan 14

keer ernstig. Welke bijwerkingen dat zijn, blijft onvermeld. BTX A gebruik in de cosmetiek lijkt nagenoeg ongelimiteerd; in de literatuur staat weinig vermeld over frequentie, aantal behandelingen en mogelijke bijwerkingen. Wel werd beschreven dat men in Nederland in 2016, op basis van vragenlijsten, circa 250.000 keer cosmetische behandelingen met botox uitvoerde; dit impliceert een veilige behandeling. [15]

Axillaire hyperhidrosis is een sociaal belastende aandoening. BTX A-injecties vormen een veilige, patiëntvriendelijke en effectieve behandeling en is dan ook vaak eerste keus van behandeling. De grootste behandelgroep betreft jongere vrouwen die regelmatig terugkomen. Voor patiënten meerdere keren per jaar behandeling behoeven, valt een alternatieve behandeling te overwegen zoals miraDry. Betere advisering hierover vereist meer studies die uitgebreider ingaan op de effecten van behandeling met BTX A en miraDry.

LITERATUUR

- van der Schoot LS, Gaastra MTW. Samenvatting richtlijn idiopathische axillaire hyperhidrosis. *Ned Tijd Dermat Venereol.* 2020(30);6:4-7.
- Wade R, Llewellyn A, Jones-Diette J, et al. Interventional management of hyperhidrosis in secondary care: a systematic review. *BJD.* 2018;179:599-608. Doi: 10.1111/bjd.16558.
- De Jongh E, Verduijn MM. NHG-Behandelrichtlijn Hyperhidrose. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), 2017. Online beschikbaar op www.nhg.org. Laatst geraadpleegd op 22-04-2020.
- Bushara KO, Park DM, Jones J. Botulinum toxin—a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *July 1996, Clinical and experimental*

- dermatology. 1996;21:276-8. Doi: 10.1111/j.1365-2230.1996.tb00093.x.
5. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:241-8. Doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.040.
 6. Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatology.* 2006 30;212:343-53. Doi: 10.1159/000092285.
 7. Rosen, R, Stewart, T. Results of a 10-year follow-up study of botulinum toxin A therapy for primary axillary hyperhidrosis in Australia. *Int Med J.* 2018;48:343-7. Doi: 10.1111/imj.13727.
 8. Münchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ.* 2000; 320:161-5. Doi: 10.1136/bmj.320.7228.161.
 9. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: a comprehensive review: etiology and clinical work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:657-66. Doi: 10.1016/j.jqqa.2018.12.071.
 10. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20:981-90. Doi: 10.1185/030079904125003962.
 11. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-term efficacy, safety, and side effect profile of botulinum toxin in dystonia: A 20-year follow-up. *Toxicon.* 2014;90:344-8. Doi: 10.1016/j.toxicon.2014.07.009.
 12. Dashtipour K, Pedouim F. Botulinum toxin: preparations for clinical use, immunogenicity, side effects, and safety profile. *Semin Neurol.* 2016;36:29-33 Doi: 110.1055/s-0035-1571213.
 13. Schnider P, Binder M, Kittler H et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 677-680. Doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02769.x.
 14. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomized parallel group, double blind, placebo controlled trial. *Br J Dermatol.* 2001;323:596-9. Doi: 10.1136/bmj.323.7313.596.
 15. Decates T, de Wijs L, Nijsten T, Velthuis P. Number of injectable treatments in the Netherlands in 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32:e328-e330. Doi: 10.1111/jdv.14877.

LEERPUNTEN

- Er is grote spreiding in frequentie van behandelingen en totaal aantal behandelingen.
- Meeste patiënten zijn tevreden, twee derde van de patiënten komt terug voor BTX A-behandeling.
- Voor de groep die veelvuldig behandeling behoeft, kan miraDry een goed alternatief zijn.

TREFWOORDEN

Hyperhidrosis – botulinetoxine A – botox - behandeling

KEYWORDS

Hyperhidrosis – botulinum toxin type A - treatment

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling: Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Birgitte Visch

E-mail: birgitte.visch@gmail.com