

De behandeling van focale axillaire hyperhidrosis met botuline toxine A

Door drs. H.G. Bruining, dermatoloog i.o. en drs. R. Schoemacher, cosmetisch arts

Inleiding

Primaire focale axillaire hyperhidrosis is een probleem dat bij bijna 3% van de bevolking voorkomt¹. Primaire hyperhidrosis is het idiopathische zweeten.

Het overmatig zweeten van de oksels wordt zowel kwantitatief als kwalitatief gedefinieerd. Uiteindelijk gaat het natuurlijk om de subjectieve beleving van de patiënt² die hiervan klachten ondervindt en het als sociaal invaliderend ervaart. Een derde van de patiënten ondervindt hierdoor ook werkgerelateerde problematiek³. Het rekening houden met de kleur van de kleding, het meenemen van extra kleding en absorberende materialen evenals het mijden van stressvolle situaties, lichamelijke en seksuele interactie, lichamelijke inspanning en bewegingen waarbij de oksel zichtbaar is⁴, kenmerkt voor deze patiënten het probleem. Zodoende heeft dit een ernstig effect op de kwaliteit van leven van de patiënt. Interessant is, dat minder dan de helft van de patiënten hiervoor een arts bezoekt.

Diverse behandelingen worden voor deze aandoening toegepast^{5,6}, alle met als doel tijdelijk of blijvend de zweetproductie te verminderen. Lokale middelen, iontoferese, hydrosuctie en hydrosectie zijn toegepaste methoden. Een adequate, veilige en simpele manier om een tijdelijke en soms ook deels blijvende reductie in zweetproductie te bewerkstelligen is de behandeling met intradermale injecties van Botuline toxine A^{7,8}. Hiermee kan de kwaliteit van leven voor deze patiënten significant verbeteren^{9,10,11}.

Pathofysiologie van het focale zweeten

De primaire functie van de eccriene zweetklieren is het leveren van een bijdrage aan het handhaven van de lichaamstemperatuur. Hyperhidrosis kan worden gedefinieerd als het meer zweeten dan noodzakelijk is om de lichaamstemperatuur in stand te houden.

We onderscheiden primaire en secundaire hyperhidrosis.

Primaire focale hyperhidrosis wordt idiopathisch genoemd.

Secundaire hyperhidrosis kan focaal, regionaal en gegeneraliseerd zijn. Endocriene en metabole stoornissen, infecties en maligniteiten kunnen hieraan ten grondslag liggen. Daarnaast kan deze vorm van hyperhidrosis door geneesmiddelen en drugs geïnduceerd zijn.

De zweetklieren in de oksels bestaan uit eenheden van apocriene en eccriene klieren, die buisstructuren vormen. Deze buisjes zijn in een kluwen in de dermis gelegen en hebben een verbinding naar buiten. De buisjes zijn omgeven door myo-epitheliale cellen die contraheren door stimuli van sympathische zenuwen, met acetylcholine als neurotransmitter. De centrale aansturing van de zweetklieren verloopt via cerebraal corticale structuren, de anterieure hypothalamus en het sympathische zenuwstelsel. De pathofysiologie van de focale primaire hyperhidrosis is nog nagenoeg onopgehelderd. Aangenomen wordt dat er sprake is van een overstimulatie van het autonome zenuwstelsel. Er is vaak ook een familiäre component aanwezig^{12,13,14}.

Botuline toxine A

Stammen van *Clostridium Botulinum* (gram positieve anaërobe bacteriën) produceren verschillende neurotoxines (types A-G)¹⁵. De verschillende serotypes hebben verschillende neuronale receptor plaatsen. De neurotoxines beïnvloeden primair de perifere cholinerge

synapsen door de blokkade van de afgifte van acetylcholine^{16,17}. Het toxine bindt irreversibel aan de specifieke receptoren op het pre-synaptische zenuwoppervlak. Vervolgens vindt migratie van het toxine plaats door het plasmamembraan via receptor gemediteerde endocytose¹⁸. Daar verhindert het progressief de uitstoot van acetylcholine-release in de synaptische spleet en blokkeert of vermindert het uiteindelijk de stimulatie van het eindorgaan, in dit geval de zweetklier¹⁹. Klinische effect openbaart zich na twee tot drie dagen. Het maximale effect wordt na vijf tot zes weken gezien. Het neurotoxine type A is momenteel het meest geschikt gebleken voor de klinische toepassing van de blokkade van de acetylcholine receptoren. De laatste jaren wordt ook type B klinisch getest²⁰.

Momenteel zijn er twee producenten op de markt die het Botulinetoxine type A voor farmaceutische doeleinden leveren (Botox[®] door Allergan en Dysport[®] door Ipsen). Beide hebben ondermeer de behandeling van axillaire hyperhidrosis als therapeutische indicatie²¹. Het actieve bestanddeel hierbij is het gezuiverd botuline toxine type A-hemagglutinine complex. De gevriesdroogde substantie wordt in een glazen flacon geleverd. De doseringen zijn niet gestandaardiseerd en dus worden bij de verschillende producten verschillende concentraties gebruikt voor dezelfde toepassing²².

Diagnose

Primaire focale hyperhidrosis kan worden gedefinieerd als excessief, bilateraal en relatief symmetrisch zweten. De plaatsen waar dit optreedt zijn oksels, handpalmen, voetzolen en de cranio-faciale regio. Het overmatig zweten resulteert in arbeidsgerelateerde, fysieke en sociale beperkingen en kan leiden tot sociale stigmatisering. Een aantal kenmerken zou aanwezig en afwezig moeten zijn om eenduidig tot de diagnose primaire focale hyperhidrosis te komen²³.

Er moet sprake zijn van klachten gedurende minimaal zes maanden van zichtbaar excessief zweten met ten minste twee van de volgende kenmerken (Hornberger et al.):

- een bilaterale en relatief symmetrische lokalisatie
- een beperking in dagelijkse activiteiten
- het optreden van tenminste één episode per week
- een aanvangsleeftijd onder de 25 jaar
- een positieve familieanamnese
- een afname van het focale zweten gedurende de nacht
- een afwezigheid van mogelijke secundaire oorzaken.

In de anamnese dienen het zweetpatroon (duur van de symptomen, frequentie, hoeveelheden, lokalisatie, uitlokkende factoren), aanvangsleeftijd, impact op het dagelijks leven, medicatiegebruik, familie anamnese en symptomen duidend op een secundaire oorzaak (druggebruik, cardiovasculair, respiratoir, infectieus, maligne, endocrien, metabool, neurologisch)²⁴ betrokken te worden. Naast deze gegeneraliseerde oorzaken moeten er ook nog een aantal regionale en focale oorzaken (perifere en centrale zenuw schade) uit worden gesloten.

Bij lichamelijk onderzoek zijn er zichtbare en/of voelbare tekenen van het zweten zonder verdere afwijkingen..

Als objectieve maat voor focale hyperhidrosis wordt gravimetrie gebruikt, met name voor onderzoeksdoeleinden. Een absorberend papier vangt het zweet op onder gecontroleerde omstandigheden. De zweetproductie wordt uitgedrukt in millimeters per minuut. Meestal

wordt een resultaat van een behandeling als effectief beschouwd als er een 50% reductie in de zweetproductie optreedt.

Naast de primaire hyperhidrosis kunnen natuurlijk ook de secundaire vormen behandeld worden, zoals bijvoorbeeld bij een prolactinoom of diabetes mellitus.

Keuze van de behandeling

Vanzelfsprekend heeft de patiënt zelf al allerlei drogisterijproducten gebruikt, waarin meestal een aluminiumzout is opgelost (1-2%). De concentratie hiervan is echter lager dan die op medisch voorschrift gegeven zou worden. De eerste stap in de behandeling zou kunnen zijn om aluminiumchloride hexahydraat 15-25% in absolute alcohol voor te schrijven, al dan niet in combinatie met een steroïdcreme ter behandeling of voorkomen van lokale huidirritatie. Het percentage kan worden gekozen op basis van de eventuele huidirritatie en het effect dat patiënt van de behandeling ondervindt²⁵.

Indien de locale therapie onbevredigend resultaat heeft, wordt overgegaan op de behandeling met intradermale injecties botuline toxine A (Lowe et al.)

Overige behandelingsmethoden

Iontofere²⁶ kan ook de volgende behandelingskeuze zijn, als de patiënt niet zou willen kiezen voor de behandeling met botulinetoxine. Hiervoor zouden financiën, angst voor naalden of botulinetoxine redenen kunnen zijn.

Bij iontoferese wordt met een in water gedrenkte spons een zwakstroom aan het hyperhidrotische gebied toegediend. Meerdere behandelingen en een onderhoudsbehandeling zijn hiervoor noodzakelijk. Voor axillaire hyperhidrosis wordt hiervoor om praktische redenen minder snel voor gekozen dan bij de palmo-plantaire lokalisaties.

Tegenwoordig heeft, vanwege betere technieken, de hidrosectie plaatsgemaakt voor de hidrosuctie.

Hidrosectie is het lokaal wegsnijden en schrapen van de zweetklieren in de oksels. Nadeel is dat hierbij de gehele huid van het aangedane gebied blootgelegd dient te worden middels incisie^{27, 28}. Ook bij hidrosuctie worden het zweetklierpakket weggeschrapt. De huid blijft hier echter bij intact, waardoor de behandeling minder traumatisch is.

Resultaten na hidrosuctie zijn partieel, maar wel blijvend²⁹. Er treedt dus een blijvende reductie van de zweetproductie op.

Praktisch gebruik van het botuline toxine

Nadat is vast komen te staan dat uw patiënt aan primaire axillaire hyperhidrosis lijdt dient het precieze gebied van het zweetklierpakket dat overmatig zweet produceert afgetekend te worden. Dit kan gedaan worden middels de jodium-zetmeel-test (Swinehart).

De patiënt wordt in rugligging behandeld met de handen achter het hoofd. Op de gedroogde oksel wordt over een ruim gebied jodium aangebracht. Als dit droog is, wordt een zetmeelhoudend poeder, zoals bloem, over het gejojodeerde gebied uitgestrooid. Op het moment dat de oksel weer vochtig wordt tekent zich het te behandelen gebied in het blauw-zwart af (figuur 1). Dit gebied wordt gemarkeerd en eventueel verdeeld in vakjes van 1,5 vierkante centimeter. In ieder vakje worden intradermaal 10 eenheden Dysport[®] of 3-4

eenheden Botox[®] gespoten. Botox[®] bevat 100 eenheden en Dysport[®] 500 eenheden per flacon, die niet equivalent aan elkaar zijn. Standaard wordt het poeder opgelost in 2,5 milliliter fysiologische zoutoplossing. Andere verdunningen zijn uiteraard ook mogelijk.

Per oksel worden maximaal 250 eenheden Dysport[®] of 50 eenheden ingespoten met een 30 gauge naald en een 1 milliliter spuit. De naald dient hierbij 2 tot 3 mm diep te worden ingebracht. De behandeling wordt over het algemeen als minder pijnlijk ervaren als de huid voor injectie gestrekt wordt. Na het injecteren kan vaseline op de behandelde huid worden geapliceerd om door middel van massage de verspreiding van de botuline-toxine te optimaliseren.

Na de injecties zijn geen aanvullende maatregelen nodig en de patiënt heeft geen beperkingen.

Controles

Na vier tot zes weken kunt u uw patiënt terugzien en eventuele onvoldoende (nog natte) gebieden nabehandelen. De kans op onderbehandeling is groter naarmate de ingespoten gebieden te ver uit elkaar liggen, met te kleine volumens of met te weinig eenheden zijn behandeld.

Omdat de effectiviteitsduur individueel verschilt is er geen goede richtlijn voor de interval controle (en behandeling). Meestal wordt dit door de patiënt zelf bepaald op geleide van de klachten.

Resultaten

Na 4 weken reageert ruim 95% van de patiënten³⁰. Na 4 maanden heeft nog 82% een effectieve reductie in zweetproductie³¹. De gemiddelde duur van de effectiviteit was bijna 7 maanden. Bij de behandeling zoals hierboven beschreven treden geen aantoonbare systemische bijwerkingen op³². Naumann et al. melden dat bij 5% er een verhoogde zweetsecretie optrad op de niet-axillaire (focale) plaatsen. Anderen melden lagere percentages. Bij herhalen van de behandeling blijkt voor een deel van de patiënten de klachtenvrije periode steeds langer te duren, of op een gegeven moment geen behandeling meer nodig te zijn³³. Mogelijk is dit gebaseerd op het optreden van een atrofie van de myoepitheliale cellen, maar minder waarschijnlijk, het optreden van een blijvende blokkade van steeds weer enkele synapsen.

In een studie waarbij maar de helft van de voorgeschreven aantal eenheden werd geïnjecteerd zou er slechts een zeer gering verschil zijn tussen de twee injectiedoses³⁴.

Het verschil tussen de twee botuline toxines die op de markt zijn, zou zijn dat het ene product iets meer in het omgevende weefsel migreert dan het andere³⁵. Theoretisch **gezien** kan dit zowel voor als nadelen hebben.. Bij gebruik in de praktijk is er echter geen duidelijk onderscheid.

De keuze van het voor therapeutische doeleinden vervaardigde botuline toxine A lijkt voornamelijk te worden ingegeven door gewenning aan het product, waarmee men aanvankelijk heeft leren werken, omdat oplossingen, eenheden en volumens per product verschillen.

Literatuur

¹ 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;5:241-8.

-
- ² Lowe NJ, Glaser DA, Eadie N, Daggett S, Kowalski JW, Lai P, the North American BOTOX in Primary Axillary Hyperhidrosis Clinical Study Group. Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: A 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:604–611.
- ³ Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary Focal Hyperhidrosis: Disease Characteristics and Functional Impairment *Dermatology* 2006;212:343-353.
- ⁴ Manusov EG, Nadeau MT. Hyperhidrosis: a management dilemma. *J Family Pract* 1989; 28: 412–15.
- ⁵ J. Atkins and P. Butler, Hyperhidrosis: a review of current management, *Plast Reconstr Surg* 2002;110:222–228.
- ⁶ K. Moran and M.P. Brady, Surgical management of primary hyperhidrosis, *Br J Surg* 1991;78:279–283.
- ⁷ Lowe, N., Campanati, A., Bodokh, I., Cliff, S., JAEN, P., Kreyden, O., Naumann, M., Offidani, A., Vadoud, J. & Hamm, H. The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis. *British Journal of Dermatology* 2004;151:1115-1122.
- ⁸ Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP *et al.* Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of palmar hyperhidrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg* 2002;28: 822–7.
- ⁹ Naumann M, Hamm H, Lowe NJ. Effect of botulinum toxin type A on quality-of-life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2002;147:1218-26.
- ¹⁰ Swartling C, Naver H, Lindberg M. Botulinum A toxin improves life quality in severe primary focal hyperhidrosis. *Eur J Neurol* 2001;8:247-52.
- ¹¹ Campanati A, Penna L, Menotta L *et al.* Quality of life assessment in patients suffering from hyperhidrosis and its modification after treatment with botulinum toxin: results of an open study. *Clin Ther* 2003;25:298-308.
- ¹² Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:537-63.
- ¹³ Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:713-26.
- ¹⁴ Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. *J Vasc Surgery* 2002;382-6.
- ¹⁵ Aoki KR, Ismail M, Tang-Liu D *et al.* Botulinum toxin type A: from toxin to therapeutic agent. *Eur J Neurol* 1997; 4 (Suppl. 2): S13.
- ¹⁶ Shone CC. Clostridium botulinum neurotoxins, their structures and modes of action. In: Watson Ellis D (ed) *Natural toxicants in foods*. Horwood, Chichester, 1987;11-57.
- ¹⁷ Simpson LL. The origin, structural and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981;33: 155-188.
- ¹⁸ Scott AB. Clostridial toxins as therapeutic agents. In: *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin* (Simpson LL, ed.). San Diego, CA: Academic Press, 1989;399-412.
- ¹⁹ Hambleton P Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol.* 1992; 239(1):16-20.
- ²⁰ Baumann L, Slezinger A, Halem M, Vujevich J, Martin LK, Black L, Bryde J. Pilot study of the safety and efficacy of Myobloc (botulinum toxin type B) for treatment of axillary hyperhidrosis. *Int J Dermatol.* 2005 May;44(5):418-24.
- ²¹ Bron: <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/people/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>
- ²² Quinn N, Hallett M. Dose standardisation of botulinum toxin. *Lancet I* 1989; 964.
- ²³ Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, *et al*; Multi-Specialty Working Group on the Recognition, Diagnosis and Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:274-86.
- ²⁴ Stolman LP. In hyperhidrosis (excess sweating), look for a pattern and cause. *Cleve Clin J Med.* 2003 Oct;70(10):896-8.
- ²⁵ Brandrup F, Larsen PO. Axillary hyperhidrosis: local treatment with aluminum chloride hexahydrate 25% in absolute ethanol. *Acta Derm Venereol* 1978;58(5):461-5.
- ²⁶ Elgart M, Fuchs J. Tap water iontoforesis in the treatment of hyperhidrosis. *Int J Dermatol* 1987;26:194-197.
- ²⁷ Rompel R, Scholz S. Subcutaneous curettage vs. injection of botulinum toxin for treatment of axillary hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:207–11.
- ²⁸ Proebstle TM, Schneiders V, Knop J. Gravimetrically controlled efficacy of sucorial curettage: a prospective study for treatment of axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2002;28:1022–6.
- ²⁹ Swinehart JM. Treatment of axillary hyperhidrosis: Combination of the starch-iodine test with the tumescent liposuction technique. *Dermatol Surg* 2000;26:392-6.
- ³⁰ Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H (on behalf of the BOTOX Hyperhidrosis Clinical Study Group). Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol* 2003;139:7316.

-
- ³¹ Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *Br Med J* 2001;323:596-9.
- ³² Lowe NJ, Glaser DA, Eadie N *et al.*: Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):604-611,.
- ³³ Lowe PL, Cerdan-Sanz S, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: Efficacy and duration with repeated treatments. *Dermatol Surg.* 2003 May;29(5):545-8.
- ³⁴ Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001;344: 488-493.
- ³⁵ Cliff SH; Judodihardjo H; Eltringham E () Different formulations of botulinum toxin type A have different migration characteristics: a double-blind, randomized study *Journal of Cosmetic Dermatology* 2008;7 (1):50–54.