

# Oxybutynine voor overmatig zweten?

## Referentie

Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;173:1163-8.

## Duiding

Isabelle Hoorens en Katia Ongenaë, Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

## Klinische vraag

Is oxybutynine versus placebo werkzaam voor de behandeling van volwassen patiënten met gelokaliseerde of generaliseerde hyperhidrosis?

## Achtergrond

De prevalentie van hyperhidrosis of overmatig zweten in de algemene populatie wordt geschat op 1 tot 2,9% (1). Hyperhidrosis kan primair of secundair en gelokaliseerd of veralgemeend voorkomen. De aandoening kan een belangrijke impact hebben op de levenskwaliteit van de patiënt (2). Mogelijks wordt overmatig zweten veroorzaakt door een overstimulatie van het orthosympathisch zenuwstelsel als gevolg van een verminderde feedback van perifere thermoreceptoren (3). Voor gelokaliseerde hyperhidrosis zijn verschillende behandelingen voorhanden, zoals topisch aluminiumchloride-hexahydraat, iontoforese of intradermale injectie met botulinetoxine (4). Door het blokkeren van de muscarinereceptoren ter hoogte van de eccrine zweetklieren zou het systemisch anticholinergicum oxybutynine werkzaam kunnen zijn. Het effect is reeds aangetoond in twee gerandomiseerde studies bij patiënten met gelokaliseerde palmaire of axillaire hyperhidrosis (5) en bij vrouwen met persisterende plantaire hyperhidrosis na sympathectomie (6).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 62 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 34 (SD 11) tot 36 (SD 12) jaar; ongeveer evenveel mannen als vrouwen) met primaire generaliseerde of gelokaliseerde (handpalmen, voetzolen, oksels, gezicht of romp) hyperhidrosis met een **Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)-score**  $\geq 2$ ; gerekruteerd uit 11 dermatologische praktijken en 1 dermatologische polikliniek
- exclusiecriteria: geen follow-up mogelijk, deelname aan andere klinische studie, zwangerschap of borstvoeding, overgevoeligheid voor oxybutynine, gekend prostaatlijden, intestinale occlusie, toxisch megacolon, intestinale atonie, ernstige colitis ulcerosa, myastenia gravis, geslotenhoekglaucoom.

### Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter studie met twee studie-armen:

- oxybutynine (n=32) versus placebo (n=32) aan een startdosis van 2,5 mg per dag en gradueel op te drijven naar 5 mg (na 5 dagen) of naar 7,5 mg (na 8 dagen) tot het bereiken van een effectieve dosis
- bepalen van HDSS en **Dermatology Life Quality Index (DLQI)-score** na randomisatie en na 6 weken behandeling.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in percentage patiënten met minstens één punt verbetering op de HDSS-score

- secundaire uitkomstmaten: verandering in levenskwaliteit volgens de DLQI-score, ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse.

### **Resultaten**

- het percentage patiënten met minstens 1 punt verbetering op de HDSS-score was statistisch significant hoger in de oxybutynine- (60%) versus de placebogroep (27%) ( $p < 0,01$ )
- de gemiddelde verbetering op DLQI was statistisch significant groter in de oxybutynine- (6,9 punten) versus de placebogroep (2,3 punten) ( $p < 0,01$ )
- men rapporteerde statistisch significant meer droge mond in de oxybutynine- (43%) versus de placebogroep (11%) ( $p < 0,01$ ).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat een lage dosis oxybutynine de symptomen van gelokaliseerde of gegeneraliseerde hyperhidrosis verminderde. De ongewenste effecten waren frequent maar mild en het ging hierbij vooral om een droge mond.

### **Financiering van de studie**

De studie werd deels gefinancierd door de Franse dermatologievereniging.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Een van de auteurs (Misery L.) is onderzoeker en spreker voor de firma Pfizer.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie is methodologisch correct opgezet. Er gebeurde een correcte randomisatie met concealment of allocation en stratificatie per studiecentrum. Men gebruikte dezelfde galenische vorm voor placebo en actief product. Gezien de ongewenste effecten van oxybutynine is het echter niet zeker of deze blinding in werkelijkheid geslaagd is. De steekproefgrootte werd vooraf berekend maar het is niet duidelijk waarop men het vooropgestelde verschil van 40% in primaire uitkomstmaat baseerde. Alhoewel men de vooropgestelde steekproefgrootte behaalde, blijft het gaan om een kleine steekproef met een onnauwkeurige inschatting van de effectgrootte als gevolg. Zo berekenden we voor de primaire uitkomstmaat zelf een relatief risico van 2,25 met een breed betrouwbaarheidsinterval van 1,16 tot 4,35. De analyse gebeurde volgens intention to treat en de studie-uitval was beperkt tot twee patiënten in de placebogroep.

### **Interpretatie van de resultaten**

In deze studie kon men aantonen dat met een behandeling met 7,5 mg oxybutynine per dag (op één na alle patiënten namen uiteindelijk deze dosis) statistisch significant meer patiënten verbetering zagen van minstens 1 punt op de HDSS-score in vergelijking met placebo. De HDSS is wel een gevalideerd instrument om hyperhidrosis te meten (7,8) maar toch blijft het een subjectieve scorelijst wat voorzichtigheid vraagt bij de interpretatie van de resultaten. Belangrijk is wel dat de onderzoekers secundair ook een statistisch significante verbetering van de levenskwaliteit versus placebo konden aantonen. Om de objectieve impact van oxybutynine echter te kennen ware het nuttig geweest om ook de zweetproductie als secundaire uitkomstmaat op een of andere manier objectief te meten. De studie liep slechts over 6 weken en het is niet duidelijk wat de effecten van een behandeling op lange termijn zullen zijn. Dit geldt ook voor de prevalentie van ongewenste effecten. Deze waren eerder mild en enkel een droge mond leek statistisch significant meer voor te komen in de interventiegroep. Ook andere ongewenste effecten, zoals een troebel zicht, kwamen meer voor in de oxybutyninegroep en vragen zeker om verdere opvolging.

Tot slot moeten we ook opmerken dat we het resultaat van deze studie niet mogen extrapoleren naar secundaire hyperhidrosis als gevolg van onderliggende oorzaken zoals infecties, maligniteiten,

medicatie, inspanning of endocrinologische aandoeningen (9). In deze gevallen gaat het bijna steeds om gegeneraliseerde hyperhidrosis en zal een aanpak van de oorzakelijke factor verbetering kunnen geven. Een studie bij patiënten met inspanningsgebonden hyperhidrosis kon echter geen effect van oxybutynine aantonen (10).

## Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenterstudie kon met oxybutynine in een dosis van 7,5 mg per dag een statistisch significante subjectieve verbetering van primaire hyperhidrosis aantonen. De klinische relevantie van dit effect is echter nog onduidelijk. Als belangrijkste ongewenste effect werd een droge mond gerapporteerd, maar een evaluatie van tolerantie en veiligheid op lange termijn is noodzakelijk.

## Voor de praktijk

Er bestaan geen kwaliteitsvolle richtlijnen over de behandeling van hyperhidrosis. Deze goed opgezette studie toont aan dat bij patiënten met een ernstige hyperhidrosis met een HDSS-score  $\geq 2$  een behandeling met oxybutynine aan 7,5 mg per dag overwogen kan worden. Het is echter belangrijk dat vooraf alle secundaire oorzaken van hyperhidrosis uitgesloten worden en dat er geen contra-indicaties voor anticholinergica aanwezig zijn. Merk tot slot ook op dat oxybutynine voor deze aandoening nog niet geregistreerd is.

### Referenties

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;51:241-8.
2. Weber A, Heger S, Sinkgraven R, et al. Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A. *Br J Dermatol* 2005;152:342-5.
3. Iwase S, Ikeda T, Kitazawa H, et al. Altered response in cutaneous sympathetic outflow to mental and thermal stimuli in primary palmoplantar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst* 1997;64:65-73.
4. Perera E, Sinclair R. Hyperhidrosis and bromhidrosis. A guide to assessment and management. *Aus Fam Physician* 2013;42:266-9.
5. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg* 2012;55:1696-700.
6. Costa Ada S Jr, Leão LE, Succi JE, et al. Randomized trial – oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69:101-5.
7. Kowalski JW, Eadie N, Daggett S, Lai PY. Validity and reliability of the hyperhidrosis disease severity scale (HDSS). *J Am Acad Dermatol* 2004;50:Suppl P51. (poster P198).
8. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg* 2007;33:908-23.
9. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ* 2005;172:69-75.
10. Van Houte M, Harmsze AM, Deneer VH, Tupker RA. Effect of oxybutynin on exercise-induced sweating in healthy individuals. *J Dermatolog Treat* 2008;19:101-4.