

Axillaire hyperhidrosis met botulinetoxine

Evidence based richtlijn

Module

Botuline toxine injecties bij axillaire hyperhidrosis
Evidence-based richtlijn, versie 18-11-2015

Colofon

© 2015 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Postbus 8552, 3503 RN Utrecht
Telefoon: 030-2823180
E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen. Adres: zie boven.

Initiatief

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Deelnemende verenigingen / instanties

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Huidpatiënten Nederland (HPN).

Ondersteuning

- Bureau Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Financiering

- Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun vanuit het Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialist (SKMS)-programma.

Deze richtlijn is geautoriseerd door (beoogd)

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)
- Huidpatiënten Nederland (HPN)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Nefarma.

Samenstelling van de richtlijnwerkgroep

Wergroepleden	Vereniging
Dhr. Drs. M.T.W. Gaastra (voorzitter)	NVDV
Mw. Drs. E.J. van Zuuren	NVDV
Mw. Dr. M.E. Schram	NVDV
Mw. Drs. S. van Hattem	NVDV
Mw. Dr. L.L.A. Lecluse	NVDV
Mw. Drs I.M.L. Majoie	NVDV
Dhr. Dr. A.M. van Coevorden	NVDV
Mw. K. Weustink	HPN
Dhr. Dr. J.J.E. van Everdingen	Directeur NVDV
Mw. Drs. W.R. Veldkamp (secretaris)	Arts-onderzoeker NVDV

Inhoudsopgave

Inleiding	5
Uitgangsvragen en aanbevelingen	10
1. Achtergrond / begripsbepaling	11
H1.1 Definities en klinische kenmerken van hyperhidrosis	11
H1.2 Prevalentie	11
2. Behandeling van axillaire hyperhidrosis met botuline toxine A	13
H 2.1 Inleiding	13
H2.2 Wetenschappelijke onderbouwing	14
H2.3 Van conclusies naar aanbevelingen	21
H2.4 Aanbevelingen.....	23
3. Afkortingenlijst	25
4. Bijlagen.....	26
Bijlage 1: Zoekstrategie	26
Bijlage 2: Geëxcludeerde artikelen	31
Bijlage 3: Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)	32
Bijlage 4: Evidence tabellen.....	33
Bijlage 5: GRADE tabellen.....	43

Inleiding

Aanleiding

Hyperhidrosis wordt gekenmerkt door hevig zweten, meer dan noodzakelijk is voor de normale thermoregulatie. Het begint vrijwel altijd gedurende de jeugd of de adolescentie. Hoewel elk deel van het lichaam aangedaan kan zijn, komt het vooral voor op de handpalmen, voetzolen en axillae. Hyperhidrosis kan idiopathisch (primair) zijn of secundair aan andere aandoeningen, waaronder metabole stoornissen en koortsende ziekten of aan medicatiegebruik.

Idiopathische hyperhidrosis kan gelokaliseerd of gegeneraliseerd bestaan en zal waarschijnlijk levenslang bestaan. Het kan leiden tot emotionele problemen en verstoring van het dagelijks functioneren, onafhankelijk van de locatie. De ziektelast van deze aandoening is dan ook niet gering. Deze richtlijn bespreekt de huidige stand van zaken omtrent de nomenclatuur en de behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis met botuline toxine (BTX-) A injecties.

Doelstelling van de richtlijn

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering en dient als leidraad voor de dagelijkse praktijk om zo de kwaliteit van de zorg voor alle patiënten met hyperhidrosis te bevorderen. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek ('evidence-based') en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Deze richtlijn en de daarvan afgeleide documenten geven aanbevelingen over de nomenclatuur en behandeling van axillaire hyperhidrosis met BTX-A. Het doel van deze richtlijn is meer uniformiteit wat betreft laatstgenoemde aspecten te creëren, waardoor een betere afstemming, begeleiding en follow-up van patiënten door zorgaanbieders wordt bereikt. De ontwikkeling van deze richtlijn zal gefaseerd gelopen; in eerste instantie zal alleen de behandeling van idiopathische axillaire hyperhidrosis met BTX-A injecties aan bod komen. De effectiviteit en veiligheid van andere behandelingen voor hyperhidrosis zullen op een later tijdstip worden toegevoegd.

Probleem omschrijving

Hyperhidrosis is een veel voorkomende huidaandoening waarvoor nog geen richtlijn van de NVDV voorhanden is. De zorg voor patiënten met idiopathische hyperhidrosis is in voortdurende ontwikkeling. Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is deze multidisciplinaire, evidence-based richtlijn Idiopathische hyperhidrosis ontwikkeld. De NVDV wil op die manier bereiken dat de kwaliteit van zorg verbetert. Daarbij gaat het om de volgende items: meer bekendheid over de aandoening bij zorgaanbieders, en meer uniformiteit in behandeling.

Doelgroep

De doelgroep wordt gevormd door alle zorgaanbieders die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis. Dit betreft zowel de dermatologische als de neurologische beroepsgroep.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met patiënten met idiopathische hyperhidrosis te maken hebben. Deelnemende verenigingen in de werkgroep zijn de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en Huidpatiënten Nederland (HPN) als vertegenwoordiger van de patiënten.

Inbreng patiënten perspectief

Tijdens het vaststellen van de uitkomstmaten en het graderen hiervan volgens GRADE was er een patiënt aanwezig. Deze heeft ook actief bijgedragen tijdens het formuleren van de richtlijn.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep startte in 2014. Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is gebruik gemaakt van de GRADE-methode. Gekozen is om de therapeutische uitgangsvragen omtrent BTX uit te werken volgens de GRADE-methode. Bij de GRADE-methode wordt wetenschappelijk bewijs beoordeeld aan de hand van uitkomstmaten. GRADE veronderstelt dat de werkgroep in het beginstadium van de richtlijnontwikkeling uitkomstmaten vaststelt. Een volledige uitleg over de GRADE-methode valt buiten het bestek van deze richtlijn, zie hiervoor het 'GRADE handbook' (Schünemann et al., 2013). Voor de uitgangsvraag die volgens GRADE is uitgewerkt, zijn de patiënt-relevante uitkomstmaten bepaald en vervolgens ingedeeld in kritieke, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten.

De gekozen uitkomstmaten zijn als volgt:

- Verbetering kwaliteit van leven in vergelijking tot de baseline (cruciaal)
- Verbetering patiënt-gerapporteerde ziekteactiviteit in vergelijking tot de baseline (cruciaal)
- Proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal).

Wetenschappelijke onderbouwing

Per uitgangsvraag werd een systematische search verricht in de databases PubMed, de Cochrane Database of Systematic Reviews, EmBase en Cochrane Central Register of Controlled Trials. De zoekstrategie is terug te vinden bij bijlage 1.

De volgende inclusie / exclusiecriteria zijn gebruikt, tenzij anders aangegeven

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none">- Axillaire hyperhidrosis- Alle leeftijden- Behandeling met geïnjecteerde BTX-A- Gerandomiseerde gecontroleerde studies- Humane studies	<ul style="list-style-type: none">- Alle andere vormen hyperhidrosis- Dubbele publicaties

Eerst verrichten wij inclusie op basis van de abstracts, waarna bij het lezen enkele artikelen uitvielen bij het lezen van de full tekst. Na selectie van de literatuur bleven artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De werkgroepleden beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreef de secretaris een conceptrichtlijn onder begeleiding van de richtlijnwerkgroep, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt.

Bij de uitwerking van de uitgangsvraag volgens de GRADE-methode zijn de stappen beschreven in het 'GRADE handbook' nauwkeurig gevolgd (Schünemann et al. 2013). Tevens is gebruik gemaakt van 'the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention' voor het uitwerken van de uitgangsvragen en voor het verrichten van de meta-analyses (Higgins and Green, 2011).

Het hoofdstuk is volgens een vast stramien opgebouwd, wat bij verdere aanvullingen ook gebruikt zal worden. Dit is onderstaand weergegeven. Een van de doelen is om een richtlijn zo transparant mogelijk te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Uitgangsvraag

Een uitgangsvraag is een klinisch relevante vraag waarop tijdens de richtlijnontwikkeling een antwoord wordt geformuleerd.

Inleiding

Een korte introductie op de achtergrond van de uitgangsvraag.

Wetenschappelijke onderbouwing

Per uitgangsvraag is beknopt de zoekstrategie en de uitkomst hiervan beschreven. Meer gedetailleerde informatie over de zoekstrategie is beschreven in bijlage 1: Zoekstrategie.

Samenvatting van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij gebruik gemaakt is van de GRADE-methode. Voor de indeling naar risico op bias van studies volgens GRADE zie tabel 1. Beschrijving en beschouwing van de gepubliceerde artikelen zijn indien van toepassing te vinden onder het kopje 'samenvatting van de literatuur'. Meer gedetailleerde informatie is beschreven in bijlage 4: Evidence tabel.

Tabel 1: Indeling van methodologische kwaliteit van studies volgens GRADE

GRADE systeem	
Type bewijs	Gerandomiseerd onderzoek = hoog Observationele studie = laag Elk ander bewijs = zeer laag
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verlagen*	<ul style="list-style-type: none">- Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie- Indirectheid van het bewijs- Belangrijke inconsistentie tussen studies- Imprecisie- Grote kans op 'publicatiebias'
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verhogen**	<ul style="list-style-type: none">- Sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 2 ($< 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1)- Zeer sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 5 ($< 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2)- Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1)- Alle plausibele 'confounders' zouden het effect hebben verminderd (+1)

*Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met 1 stap of bij zeer ernstige beperkingen met 2 stappen.

** Verhogen kan alleen indien er geen beperkingen zijn t.a.v. de studiekwaliteit, imprecisie, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias.

Conclusie

Het wetenschappelijk materiaal is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Voor het niveau van conclusies volgens GRADE zie tabel 2.

Tabel 2: Niveau van conclusies volgens GRADE

Conclusie

- Hoog = nader onderzoek zal zeer onwaarschijnlijk het vertrouwen in de inschatting van een effect veranderen
- Middelmatig = nader onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en kan de inschatting van een effect veranderen
- Laag = nader onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en zal waarschijnlijk de inschatting van een effect veranderen
- Zeer laag = elke inschatting van een effect is zeer onzeker

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiënten voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Ook bijwerkingen werden hierin meegenomen, voor zover die niet reeds uit wetenschappelijke literatuur waren gedestilleerd en waarvoor dan wel andere bronnen beschikbaar waren. In de overige overwegingen worden de conclusies op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn. Voor de gebruikte niveaus van aanbevelingen volgens GRADE zie tabel 3.

Tabel 3: Niveau van aanbevelingen volgens GRADE

Klinische aanbeveling

- Sterk voor / tegen = als klinici, gebaseerd op het beschikbare bewijs, zeer zeker zijn dat de voordelen de nadelen of risico's overtreffen, of andersom, dan zal er een sterke aanbeveling worden gedaan
- Zwak voor / tegen = als klinici, gebaseerd op het beschikbare bewijs, denken dat de voordelen en de nadelen of risico's in balans zijn of als er een bepaalde onzekerheid bestaat over de grootte van de voordelen en risico's, moeten ze een zwakke aanbeveling maken

Implementatie

Bij het opstellen van deze richtlijn is veel aandacht besteed aan de implementatie en de praktische uitvoerbaarheid, effectiviteit, nut en noodzaak. De richtlijn wordt via het internet verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Tevens zal een samenvatting en patiëntenversie worden gemaakt. De voorlichtingsfolder van de NVDV zal worden afgestemd op de richtlijn.

Verspreiding

De richtlijn is digitaal beschikbaar voor iedereen. Specifiek zal deze onder de aandacht worden gebracht van alle ziekenhuizen en wetenschappelijke verenigingen. Een samenvatting van de richtlijn zal ter publicatie aangeboden worden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG). De richtlijn en afgeleide producten zullen ook aan de Richtlijnen database (www.richtlijnen database.nl) worden aangeboden.

Juridische betekenis van de richtlijn

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van gemiddelde patiënten, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer er bewust van een belangrijke aanbeveling in de richtlijn wordt afgeweken, wordt dit met argumenten omkleed en gedocumenteerd en er wordt aangegeven dat dit met de patiënt zo is besproken.

Herziening en aanvulling

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren en vragen om nieuwe modules. Omdat deze richtlijn modulair is opgebouwd, kan herziening en aanvulling op onderdelen eenvoudig plaatsvinden.

Referenties

- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A (editors). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from www.guidelinedevelopment.org/handbook.

Uitgangsvragen en aanbevelingen

H1. Achtergrond / begripsbepaling

- H1.1 Definities en klinische kenmerken van hyperhidrosis
- H1.2 Prevalentie.

H2. Behandeling van axillaire hyperhidrosis met botuline toxine A

- H2.1 Wat is de effectiviteit en veiligheid van botuline toxine A injecties bij patiënten met axillaire hyperhidrosis?

1. Achtergrond / begripsbepaling

H1.1 Definities en klinische kenmerken van hyperhidrosis

Hyperhidrosis wordt gekenmerkt door hevig zweten, meer dan noodzakelijk is voor de normale thermoregulatie. Hoewel elke deel van het lichaam aangedaan kan zijn, komt het met name voor op de handpalmen, voetzolen en axillae, waar er een dichtere distributie van eccrine zweetklieren te vinden is dan elders (Sato, Kang, Saga, & Sato, 1989).

Hyperhidrosis kan idiopathisch (primair) zijn of secundair aan andere aandoeningen, waaronder metabole stoornissen en koortsende ziekten of aan medicatiegebruik.

Idiopathische hyperhidrosis kan gelokaliseerd of gegeneraliseerd bestaan. Het begint vrijwel altijd gedurende de jeugd of de adolescentie en zal waarschijnlijk levenslang bestaan. Het kan leiden tot emotionele problemen en verstoring van het dagelijks functioneren, arbeidsproductiviteit en persoonlijke relaties, onafhankelijk van de locatie. De ziektelast van deze aandoening is dan ook niet gering (Hamm et al., 2006).

Walling (2011) heeft enkele criteria opgesteld om onderscheid te maken tussen primaire en secundaire hyperhidrosis, zoals te zien in tabel 4 (sensitiviteit: 0,99; specificiteit: 0,82; positief voorspellende waarde: 0,99; negatief voorspellende waarde: 0,852). Deze voorwaarden kunnen een anamnesticke hulp bieden in het maken van een onderscheid tussen beide.

Tabel 4: kenmerken van idiopathische hyperhidrosis (vertaald van Walling, 2011)

Verplicht criterium	Met tenminste 4 van onderstaande criteria:
Excessief zweten gedurende tenminste 6 maanden	Primaire betrokkenheid van de eccrine-dense gebieden (axillae / handpalmen / voetzolen / craniofaciaal)
	Bilateraal en symmetrisch
	's Nachts klachtenvrij
	Tenminste wekelijkse episoden
	Eerste symptomen voor het 26de levensjaar
	Positieve familieanamnese
	Verstoring van het dagelijks functioneren

H1.2 Prevalentie

Er zijn weinig studies gedaan naar de prevalentie van hyperhidrosis, en de enkele die er zijn geven een wisselende prevalentie.

Een Japanse studie uit 2013 heeft door middel van een vragenlijst de prevalentie van hyperhidrosis gemeten. Hierbij werd als onderdeel ook de Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) afgenomen. Mensen met ziekten die eventueel zouden kunnen leiden tot secundaire hyperhidrosis werden uitgesloten van analyse. 810 van de 5807 geïncludeerde deelnemers (13,95%) werd geclassificeerd als hebbende hyperhidrosis, waarbij er bij 12,67% van het totale cohort sprake was van focale hyperhidrosis. Slechts 6,3% van de focale hyperhidrosis patiënten hadden contact gezocht met een medicus omtrent de hyperhidrosis. 5,75% van het totale cohort had last van axillair zweten (Fujimoto, Kawahara, & Yokozeki, 2013).

In een Amerikaanse prevalentie studie uit 2004 met 150.000 deelnemers, werd door middel van een vragenlijst vastgesteld of er sprake was van hyperhidrosis (er werd gevraagd naar excessief zweten of abnormaal / ongewoon zweten). Hieruit bleek dat de prevalentie van hyperhidrosis in de survey groep 2,9% (6800 individuen) was; de geprojecteerde prevalentie op de gehele Amerikaanse bevolking zou 2,8% zijn. Volgens deze studie zou 0,5% van de Amerikaanse bevolking last hebben van axillaire hyperhidrosis.

0,5% van de totale Amerikaanse populatie geeft aan dat het zweten (vrijwel) ondragelijk is en (vrijwel) altijd interfereert met de dagelijkse activiteiten. Echter, slechts 38% van het totaal percentage hyperhidrosis patiënten heeft ooit contact gezocht met een hulpverlener omtrent zijn of haar hyperhidrosis (Strutton, Kowalski, Glaser, & Stang, 2004).

Een recente studie uit Duitsland (cohort 15.000 deelnemers) laat echter hogere aantallen zien. Hier werd zowel gescreend door middel van een vragenlijst, als door middel van een compleet dermatologische onderzoek. De prevalentie van hyperhidrosis in deze groep was aanzienlijk hoger, namelijk 16,3%. Tevens was het percentage van mensen axillare hyperhidrosis in het totale cohort hoger, namelijk 2%.

6,1% van het totale cohort had last van frequent of continue zweten, waarvan 77,5% last had van verstoring van het dagelijks functioneren door het zweten. Van de patiënten met focale hyperhidrosis gaf ongeveer 30% aan dat hij of zij zich frequent of constant gehinderd voelt door de ziekte, echter, slechts 45% hiervan had ooit een arts geconsulteerd met dit probleem (Augustin et al., 2013).

Referenties

- Augustin, M., Radtke, M. A., Herberger, K., Kornek, T., Heigel, H., & Schaefer, I. (2013). Prevalence and Disease Burden of Hyperhidrosis in the Adult Population. *Dermatology*, 227(1), 10–13.
- Fujimoto, T., Kawahara, K., & Yokozeki, H. (2013). Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. *The Journal of Dermatology*, 40(11), 886–890.
- Hamm, H., Naumann, M. K., Kowalski, J. W., Kütt, S., Kozma, C., & Teale, C. (2006). Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 212(4), 343–353.
- Sato, K., Kang, W. H., Saga, K., & Sato, K. T. (1989). Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 20(5 Pt 1), 713–726.
- Strutton, D. R., Kowalski, J. W., Glaser, D. A., & Stang, P. E. (2004). US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51(2), 241–248.
- Walling, H. W. (2011). Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(4), 690–695.

2. Behandeling van axillaire hyperhidrosis met botuline toxine A

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit en veiligheid van botuline toxine A injecties bij patiënten met axillaire hyperhidrosis?

H 2.1 Inleiding

Botuline toxine (BTX) is een neurotoxine dat geproduceerd wordt door de bacterie *Clostridium botulinum*. Dit is een anaerobe, grampositieve spoorvormende staaf die bij ingestie bij mens en dier neurologische schade kan opleveren, ook wel bekend als botulisme. Botuline neurotoxines inhiberen namelijk de afgifte van acetylcholine bij de perifere cholinerge sympathische zenuwuiteinden, hetgeen leidt tot een 'slappe' (flaccid) paralyse. De zenuwuiteinden degenereren niet; de blokkade van de neurotransmitter afgifte is irreversibel. De functie die de desbetreffende zenuw aanstuurt, kan terugkeren doordat de zenuwuiteinden gaan uitlopen en nieuwe synaptische contacten vormen met de post synaptische eindplaat; dit duurt ongeveer twee tot drie maanden (Münchau & Bhatia, 2000).

Ook inhiberen ze de afgifte van acetylcholine bij de parasympatische neuronen. Dit effect van BTX op het autonome zenuwstelsel werd in 1822 voor het eerste beschreven door Kerner, waarin hij ook al aan gaf dat hij verwachtte dat BTX in de toekomst niet alleen tot ziekte zou leiden, maar ook in lagere dosis een oplossing zou kunnen bieden voor autonome stoornissen (Kerner, 1822).

Deze tweesplitsing in aangrijping geeft ook weer dat het middel voor ziekten met twee verschillen etiologieën gebruikt kan worden, namelijk overactiviteit van spieren en overactiviteit van lokale autonome reacties. Zie tabel 5 voor een uitgebreide indicatielijst.

Tabel 5 Indicielijst BTX, gesplitst op etiologie van de aandoening

Sympathisch gemedieerde aandoeningen	Parasympatisch gemedieerde aandoeningen
Hemifaciale spasmen / blefarospame Focale spasticiteit, zoals spitsvoet of ten gevolge van een cerebrovasculair accident Strabisme Achalasie Cervicale dystonie Vaginisme Focale dystoniën Rimpels.	Hyperactieve blaas bij vrouwen Primaire hyperhidrosis.

Er bestaan meerdere groepen binnen de *Clostridium botulinum* stam, die ieder zijn serotype toxine produceert, waaronder BTX-A, B, C, D, E, F en G (Smith, 1975). Niet al deze toxines zijn echter beschikbaar voor gebruik bij mensen. Verschillende soorten BTX-A zijn al langere tijd onder diverse merknamen verkrijgbaar, en sinds kort is BTX-B in sommige landen ook beschikbaar voor medisch gebruik (zie tabel 6).

Tabel 6 Medicinaal beschikbare varianten BTX-A en BTX-B

Stofnaam	Merksnaam	Eenheden	Fabrikant
Abobotulinum toxine A	Dysport@	LD50-E&	Ipsen Ltd., Slough, Groot-Brittannië
	Azzalure*@	Speywood-E	Ipsen Ltd., Slough, Groot-Brittannië
Onabotulinum toxine A	Botox@	Allergan-E	Allergan Inc., Irvine, CA, VS
	Vistabel*@	Allergan-E	Allergan Inc., Irvine, CA, VS
Incobotulinum toxine A	Xeomin@	LD50-E&	Merz Pharma GmbH & Co., Frankfurt / Main, Duitsland
	Bocouture*@	LD50-E&	Merz Pharma GmbH & Co., Frankfurt / Main, Duitsland
Rimabotulinum toxine B	Neurobloc	Type B-E	Solstice Neurosciences Inc., South San Francisco, CA, VS
	Myobloc	LD50-E&	Solstice Neurosciences Inc., South San Francisco, CA, VS
	NerBloc	?	Solstice Neurosciences Inc., South San Francisco, CA, VS

**Preparaten slechts voor cosmetisch gebruik. @ beschikbaar in Nederland ("College ter Beoordeling van Geneesmiddelen," 2015). & Deze eenheden zijn niet inwisselbaar, de uitkomsten zijn namelijk afhankelijk van o.a. de testmethode, het vehikel en verdunningsschema van de fabrikant.*

De sterkte van de preparaten wordt aangegeven in muis-eenheden (uitgedrukt in de hoeveelheid toxine dat 50% van een groep van 18-20g zware vrouwelijke Swiss-Webster muizen doet overlijden), echter, binnen de verschillen typen BTX-A worden verschillende soorten muis-eenheden gebruikt. De aanbevolen doseringen van de diverse middelen zijn dus niet onderling uitwisselbaar.

Incobotulinum toxine A onderscheidt zich van de andere twee BTX-A producten in het feit dat er geen eiwitmantel meer om het toxine zit, echter, wat hiervan de klinische relevantie is, is tot op heden nog onduidelijk (Frevert, 2010). Wel hoeft dit subtype niet bewaard te worden in de koelkast tegenover de andere BTX-A varianten ("College ter Beoordeling van Geneesmiddelen," 2015).

H2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de genoemde uitgangsvraag is een systematische search verricht in de databases PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Web of Science, CENTRAL, CINAHL, Academic Search Premier en Science Direct. De searchstrategie is bijgevoegd in bijlage 1: Zoekstrategie. De search leverde 336 artikelen en 40 meeting abstracts op.

Op basis van titel en abstract zijn er 38 studies meegenomen die voldeden aan de criteria. Hiervan werden 26 studies geëxcludeerd zijn op basis van de full text. Hierbij werd er gekeken naar aansluiting op de PICO en de in- en exclusiecriteria (zie bijlage 2: Geëxcludeerde artikelen). Dit leverde 12 bruikbare artikelen op die de veiligheid en effectiviteit van BTX-A bij patiënten met primaire axillaire hyperhidrosis hebben onderzocht (Flanagan, King, & Glaser, 2008; Güleç, 2012; Heckmann, Ceballos-Baumann, & Plewig, 2001; Heckmann & Plewig, 2005; Ibrahim et al., 2013; Lowe et al., 2007; Montaser-Kouhsari et al., 2014; M. K. Naumann, Hamm, & Lowe, 2002; M. Naumann, Lowe, Kumar, & Hamm, 2003; M. Naumann & Lowe, 2001; Schnider et al., 1999; Vadoud-Seyedi & Simonart, 2007). Twee artikelen vielen uit door de afwezigheid van de specifieke uitkomstmaten zoals deze voorafgaand gedefinieerd waren (Heckmann, Ceballos-Baumann, & Plewig, 2001; M. Naumann, Lowe, Kumar, & Hamm, 2003). Meer details over de geïnccludeerde studies zijn terug te vinden in bijlage 4: Evidence tabel. De selectie van de artikelen, de risico op bias analyse en de data-extractie zijn allen door twee onafhankelijke personen verricht.

Deze uitgangsvraag is uitgewerkt aan de hand van de GRADE-methode. De volgende voorafgaand bepaalde uitkomstmaten zijn gebruikt:

1. Verbetering kwaliteit van leven in vergelijking tot de baseline (cruciaal)
2. Verbetering patiënt-gerapporteerde ziekteactiviteit in vergelijking tot de baseline (cruciaal)
3. Proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal).

H2.2.1 Samenvatting van de literatuur

Beschrijving studies

Tien gerandomiseerde, gecontroleerde studies met in totaal 1136 patiënten werden geïnccludeerd. In alle studies wordt gekeken naar de effectiviteit en / of veiligheid van BTX-A injecties in fysiologisch zout oplossing bij primaire axillaire hyperhidrosis bij volwassenen. De geteste doses liepen uiteen van 50-100U Botox en 100-250U Dysport. Deze doses werden afgezet tegen placebo (Lowe et al., 2007; Naumann et al., 2002; Naumann & Lowe, 2001; Schnider et al., 1999), een andere dosis BTX-A (Heckmann & Plewig, 2005), of andere therapeutische mogelijkheden als 20% aluminiumchloride oplossing (Flanagan et al., 2008), suctie curettage (Ibrahim et al., 2013), BTX-A in lidocaïne (Güleç, 2012; Vadoud-Seyedi & Simonart, 2007) en de experimentele iontophoresis van BTX-A (Montaser-Kouhsari et al., 2014).

Gezien de bilaterale aard van de aandoening en de lokale werking van BTX-A hebben het merendeel van de studies gebruik gemaakt van een side-by-side studie protocol (Güleç, 2012; Heckmann & Plewig, 2005; Ibrahim et al., 2013; Montaser-Kouhsari et al., 2014; Schnider et al., 1999; Vadoud-Seyedi & Simonart, 2007).

In de meerderheid van de studies werd er gekeken naar het effect van een enkele dosis. In één studie werd tot 3x extra open label BTX-A toegediend (Lowe et al., 2007), echter, deze follow-up doseringen zijn niet meegenomen in deze evaluatie om het 'priming' effect van een eerdere behandeling te elimineren. De follow-up duur van een enkele dosis lag tussen de 2 tot 96 weken voor de diverse uitkomstmaten.

Van de tien geïnccludeerde studies werd er in twee losstaande studies gekeken naar kwaliteit van leven (Lowe et al., 2007; Naumann & Lowe, 2001), gemeten met de Dermatological Quality of Life Index (DQLI) of met de SF-12 (Naumann et al., 2002). In 5 studies werd de 'patient-reported' ziekte intensiteit meegenomen, waarbij deze gewaardeerd werd in Hyperhidrosis Disease Severity Scale - score (HDSS, zie Bijlage 3: Hyperhidrosis Disease Severity Scale) (Flanagan et al., 2008; Ibrahim et al., 2013; Lowe et al., 2007) of in Visual Analogue Scale (VAS) score (Güleç, 2012; Schnider et al., 1999). Tenslotte werd in 8 studies de proportie patiënten met een of meer bijwerkingen beschreven (Flanagan et al., 2008; Güleç, 2012; Heckmann & Plewig, 2005; Ibrahim & Alam, 2014; Montaser-Kouhsari et al., 2014; Naumann & Lowe, 2001; Schnider et al., 1999; Vadoud-Seyedi & Simonart, 2007)

Sommige studies hanteerden een minimale zweetgraad voor participatie, zoals een HDSS van 3-4 (Lowe et al., 2007) en / of 50mg zweet productie per oksel per 1-5 minuten op kamer temperatuur (Lowe et al., 2007; Montaser-Kouhsari et al., 2014; Naumann & Lowe, 2001). Enkele includeerden iedereen bij wie topicale dan wel orale therapie onvoldoende effect had gehad (Heckmann & Plewig, 2005; Schnider et al., 1999). Tenslotte stelt men bij de studies van Ibrahim et al. (2013), Güleç (2012), Vadoud-Seyedi & Simonart (2007) en Flanagan et al. (2008) dat de diagnose idiopathisch hyperhidrosis gesteld moet zijn waarna zij een lijst aan exclusie criteria opgeven.

Binnen deze exclusie criteria vielen onder andere patiënten die leden aan ziekten die zouden kunnen leiden tot secundaire hyperhidrosis, die ziekten hebben of geneesmiddelen gebruiken die zouden kunnen leiden tot een interactie met BTX, die zwanger zijn of borstvoeding geven (gezien BTX niet geregistreerd staat voor toediening aan deze groepen patiënten), waarbij er sprake is van aanwezigheid van een maligniteit, of die met een overgevoeligheid voor BTX.

In sommige studies was voorafgaande behandeling met BTX niet toegestaan, waar in andere studies tussen de laatste toediening en de start van de studie circa ten minste een jaar moest zitten. In de meeste studies was eerdere behandeling met suctie curettage tevens een exclusie criterium.

Kwaliteit van bewijs

Alle studies zijn dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde gecontroleerde studies. De randomisatie methode gebruikt is niet in alle studies adequaat beschreven, wat leidt tot toename van het risico op bias.

De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaten is laag tot erg laag. Dit wordt onder andere veroorzaakt door het lage aantal geïncludeerde patiënten in sommige studies (met name die van Güleç (2012), Vadoud-Seyedi & Simonart (2007) en Montaser-Kouhsari (2014), waardoor er sprake was van zeer ernstige imprecisie. Een andere reden van de lage kwaliteit is een toegenomen risico op performance en detectie bias bij 'side-by-side' studies, omdat dit in vele gevallen open label studies zijn. Tevens is er een hoger risico op detectie en rapporteringsbias binnen de meerdere 'side-by-side' studies omdat de uitkomstmaten subjectief zijn. In het geval van systemische bijwerkingen levert dit studie design ook problemen op, deze zijn dan niet te herleiden tot een specifieke behandeling. Er was in geen van de studies spraken van indirectness of inconsistency.

BTX versus placebo

Voor de meta-analyses zijn geen data gepoold gezien het verschil in gebruikte uitkomst parameters van de diverse studies en tevens het ontbreken van data voor het gedegen poolen van de data van studies met een 'side-by-side' design. Meer details van deze resultaten is weergegeven in bijlage 4: Evidence tabel.

Kwaliteit van leven

Een tweetal vrij grote studies beschreven het effect van BTX (Botox 50U) op de kwaliteit van leven van patiënten. Deze werd geobjectiveerd door het afnemen van de algemene kwaliteit van leven vragenlijst SF12 (mentale en fysieke score) (Naumann et al., 2002), en door het afnemen van de ziekte-specifieke DLQI vragenlijst (Lowe et al., 2007).

Behandeling met Botox 50U bleek een statistisch significante verbetering te geven in vergelijking met de baseline, echter, er was geen klinisch relevant verschil in de kwaliteit van leven (zowel fysiek als mentaal) verandering na behandeling met Botox in vergelijking met na behandeling met placebo omdat de klinische Minimal Important Difference (MID) niet werd gehaald (Naumann et al., 2002). Vier weken na behandeling met Botox 50U toonde Lowe et al. (2007) een statistisch significant verschil aan in verbetering van kwaliteit van leven gebaseerd op DLQI uitkomsten. Dit verschil is klinisch relevant omdat de MID bereikt werd.

Effectiviteit

Lowe et al (2007) gaf als uitkomstmaat het aantal personen met een reductie van 2 of meer HDSS punt (het afkappunt waarmee meestal een 'responder' gedefinieerd wordt) vier weken na behandeling. Hierbij poolden ze de data van het cohort dat behandeld was met Botox U50 met het cohort dat U75 ontving. Drie keer zoveel patiënten in de Botox groep behaalde een reductie van 2 of meer punten ten opzichte van de placebo groep (RR 2,99). Schnider et al. (1999) objectiveerde de zweet intensiteit door patiënten hieraan een VAS score te laten koppelen (0-100mm), waarbij een lage score beter was. Acht weken na behandeling was het gemiddelde verschil tussen de Dysport 200U-groep en de placebo groep -67,4% in het voordeel van Dysport, hetgeen de auteurs aangeven als een (statistisch) significant verschil. Echter, het is voor de lezer niet duidelijk wat de absolute verschillen betroffen en valt het moeilijk te zeggen of het een klinisch relevant verschil betreft.

Veiligheid

De proportie bijwerkingen wordt binnen twee studies benoemd na 13 weken (Schnider et al., 1999) en 16 weken (Naumann & Lowe, 2001) na het starten van respectievelijk Dysport 200U en Botox 50U. In de studie van Schnider et al. (1999) werd in drie met Dysport behandelde oksels gesproken over jeukklachten ten opzichte van één oksel in de placebogroep. Tevens werden milde constipatie en voorbijgaand toegenomen palmar zweten genoemd als bijwerkingen door twee patiënten dat door het side-by-side studie design niet te herleiden was naar een van de twee studie-armen.

Naumann & Lowe toonden aan dat 27 van de 242 patiënten behandeld met Botox bijwerkingen hadden, waaronder verhoogd non-axillair zweten. Hier tegenover stond dat 4 van de 78 met placebo behandelde patiënten bijwerkingen had ondervonden. Alhoewel bijwerkingen ongeveer 2 keer zo vaak gemeld werden in de Botox groep (RR 2,18) was het verschil niet statistisch significant. Alle van de gerapporteerde bijwerkingen waren niet ernstig.

BTX versus 20% aluminiumchloride oplossing

Flanagan et al. zijn de enige die de vergelijking hebben gemaakt tussen BTX injecties en 20% aluminiumchloride oplossing. Zij deden een single-center gerandomiseerde, parallelle, open label studie bij 50 patiënten met een HDSS 3 of hoger.

Kwaliteit van leven

In de studie van (Flanagan et al., 2008) wordt de kwaliteit van leven gemeten van zowel de gebruikers van Botox 50U als die van aluminiumchloride oplossing gebruikers. Dit wordt gedaan door middel van de 'hyperhidrosis impact questionnaire', waarvan niet te herleiden is wat voor vragenset deze bevat. Tevens is er voor deze schaal geen rekenmodel bekend en is deze niet gevalideerd. De auteurs beschrijven een statistisch significant verschil in het voordeel van Botox, dit kon echter door ons niet geobjectiveerd worden.

Effectiviteit

Flanagan et al. (2008) meten de effectiviteit door middel van de HDSS en tevens nemen zij als afkappunt een daling van 2 of meer punten. Bijna drie keer (RR 2,75) zoveel patiënten in de Botox groep ten opzichte van de aluminium chloride groep waren responders.

Veiligheid

In diezelfde studie wordt tevens gekeken naar de proportie patiënten met bijwerkingen. Drie van de 35 patiënten uit de interventie groep hadden last van milde bijwerkingen zoals milde roodheid en gevoeligheid in de injectieplekken. In de groep van patiënten die behandeld werden met aluminiumchloride oplossing 20% AN hadden 22 van de 24 last van bijwerkingen, zoals roodheid, huid irritatie en jeuk. Er was geen sprake van ernstige bijwerkingen in deze studie. Het relatieve risico op bijwerkingen van BTX in vergelijking met aluminiumchloride oplossing is 0,13.

BTX versus suctie curettage

Er is maar een gecontroleerde gerandomiseerde studie die BTX met suctie curettage vergelijkt bij axillaire hyperhidrosis. Ibrahim et al. hebben in hun side-by-side studie gekeken naar uitkomstmaten als effectiviteit en veiligheid in een groep van 20 patiënten.

Kwaliteit van leven

Ibrahim et al. benoemen in hun artikel wel dat er gekeken wordt naar kwaliteit van leven, echter, zij nemen de HDSS score (een ziekte intensiteitsscore) als uitkomstmaat voor de kwaliteit van leven. Dit is echter niet correct.

Effectiviteit

De effectiviteit werd aangegeven in de verandering in HDSS score van baseline tot 3 maanden na de interventie. De gemiddelde daling in HDSS in de 50U Botox oksels was 1,55 punten, in vergelijking tot een daling van 0,8 punt in de suctie curettage oksels. Een verandering van -1 correleert met een reductie van 50% ziekteactiviteit, waar een reductie van twee punten correleert met een 'responder'. Dit betekent dat de suctie curettage oksels minder dan 50% zweetreductie hebben, ten opzichte van een zweetreductie van 50-80% procent in de BTX groep.

Veiligheid

In de BTX oksels gaven 0 van de 20 behandelde lokale bijwerkingen aan ten opzichte van 4 van de 20 in de suctie curettage groep. De gerapporteerde bijwerkingen betroffen geen ernstige bijwerkingen. In 3 oksels was er sprake van hyperpigmentatie in het incisie gebied en in een oksel was er sprake van dysesthesie in de oksel tot 1 week na de ingreep.

Hoge dosis BTX versus lage dosis BTX

Er zijn twee studies die deze vergelijking maken. In de studie van Lowe et al. (2007) worden 50U en 75U Botox vergeleken en in de studie van Heckmann en Plewig (2005) worden 100U en 200U Dysport vergeleken.

NB. Dysport en Botox hanteren geen gelijke "U" eenheden.

Kwaliteit van leven

Lowe et al. hebben de kwaliteit van leven uitgedrukt in DLQI eenheden. Vier weken na behandeling was er sprake van een verschil in daling van 1,6 punten in het voordeel van 75U Botox (RR 0,99). Echter, de MID voor de DLQI ligt tussen de 3-5 punten. Klinisch is dit dus een verwaarloosbaar verschil.

Effectiviteit

Het waren tevens Lowe et al. (2007) die de effectiviteit van beide doses naast elkaar zette. Na vier weken had 75% van de patiënten in zowel de 75U groep (82 / 110) als in de 50U groep (78 / 104) een reductie in HDSS score van twee of meer ten opzichte de uitgangsscore. Dit is een klinisch relevante reductie in beide groepen, echter zonder significant verschil tussen de groepen.

Veiligheid

De side-by-side studie van Heckmann en Plewig (2005) gaf aan dat er bijwerking geen ernstige bijwerkingen op waren getreden, dan wel bijwerkingen waardoor patiënt zich terugtrok uit de studie. Er was in beide groepen slechts sprake van enkele bijwerkingen die binnen een tot vier dagen bijtrokken, als een prikkend gevoel tijdens de injecties, huidirritatie en lichte moeheid na de injecties. Deze waren niet specifiek toegekend aan een behandelingsmethode.

BTX in fysiologisch zout versus BTX in lidocaïne

Güleç (2012) en Vadoud-Seyedi & Simonart (2007) vergeleken het effect van BTX in fysiologisch zout met dezelfde stof in lidocaïne. Beide studies had een vrij gelimiteerd aantal deelnemers, respectievelijk acht en 29. Güleç diende zijn patiënten 50U Botox toe per oksel in vergelijking met 100U Botox in de studie van Vadoud-Seyedi & Simonart.

Kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd in geen van beide studies meegenomen.

Effectiviteit

De effectiviteit van beide methoden werd slechts door Güleç in een patiënt gerapporteerde uitkomstmaat weergegeven, namelijk als Visual Analogue Score (VAS) van zweet intensiteit. Twee weken na de behandeling zag men een forse reductie in de VAS in beide groepen (57,5mm afname in de BTX-lidocaïne groep en 56,50mm afname in de BTX-fysiologisch zout groep), echter, tussen de beide groepen was geen sprake van een significant verschil.

Veiligheid

In de studie van Güleç had geen van de patiënten last van bijwerkingen. In de studie van Vadoud-Seyedi & Simonart hadden 3 'oksels' last van lokale bijwerkingen, namelijk een lokaal hematoom; twee patiënten in de lidocaïne groep en één in de BTX-fysiologisch zout groep. Er was in beide studies geen sprake van ernstige bijwerkingen dan wel bijwerkingen die aanleiding waren tot het terugtrekken uit de studies.

BTX injecties versus BTX iontoforese

Montaser-Kouhsari (2014) is de enige studie waarin de vergelijking BTX injecties versus BTX iontoforese wordt gemaakt. Iontoforese is een beproefde behandeling voor axillaire hyperhidrosis, echter, iontoforese met BTX wordt weinig toegepast in de Nederlandse praktijk. De vergelijking wordt gemaakt in een side-by-side studie van totaal 11 patiënten.

Kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat wordt niet in de bovenstaande studie van Montaser-Kouhsari (2014) beschreven.

Effectiviteit

Deze uitkomstmaat wordt niet in de bovenstaande studie van Montaser-Kouhsari (2014) beschreven.

Veiligheid

Geen van de patiënten rapporteerden een bijwerking van de beide behandelingen, behoudens peri-procedurele pijn.

H 2.3.2 Kwaliteit van bewijs volgens de GRADE-methode

BTX versus placebo

Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal)	
Matig	Botox 50U per oksel leidt niet tot een hogere verbetering in fysieke kwaliteit van leven dan placebo. (Naumann et al., 2002)
Matig	Botox 50U per oksel leidt niet tot een hogere verbetering in mentale kwaliteit van leven dan placebo. (Naumann et al., 2002)
Matig	Botox leidt tot een klinisch significant hogere kwaliteit van leven (DLQI) dan placebo. (Lowe et al., 2007)

Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal)	
Laag	Botox (50U en 75U) leidt tot een 3x hogere kans op een klinisch significante daling in ziektescore dan placebo. (Lowe et al., 2007)
Zeer laag	Dysport 200U per oksel leidt tot een significante daling in zelf gerapporteerde zweet intensiteit. (Schnider et al., 1999)

Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)	
Matig	Patiënten die behandeld waren met Botox hadden 2x meer kans op bijwerkingen dan patiënten die behandeld werden met fysiologisch zout injecties. De gerapporteerde bijwerkingen waren niet ernstig. (Naumann & Lowe, 2001)
Laag	Dysport 200U injecties kunnen leiden tot pruritus in de nabije omgeving van de injectieplaats. (Schnider et al., 1999)

BTX versus aluminiumchloride 20% oplossing

Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal)	
-	Geen van de geïnccludeerde studies heeft deze uitkomstmaat bepaald.

Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal)	
Laag	Behandeling met 50U Botox levert na 4 weken bijna 3x meer responders op (HDSS afname ≥ 2) dan behandeling met 20% aluminiumchloride oplossing 1dd. (Flanagan et al., 2008)

Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)	
Laag	Behandeling met 20% aluminiumchloride oplossing 1dd levert aanzienlijk meer bijwerkingen op dan behandeling met 50U Botox. (Flanagan et al., 2008)

BTX versus suctie curettage

Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal)	
-	Geen van de geïnccludeerde studies heeft deze uitkomstmaat bepaald.

Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal)	
Laag	Behandeling met 50U Botox leidt tot een sterkere afname in HDSS score dan bij behandeling door middel van suctie curettage. Echter, responders worden in de literatuur gedefinieerd als ≥ 2 afname. (Ibrahim et al., 2013)

Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)	
Laag	Suctie curettage leidde tot meer bijwerkingen dan behandeling met 50U Botox. Geen van beide leidde tot ernstige bijwerkingen. (Ibrahim et al., 2013)

Hoge dosis BTX versus lage dosis BTX

Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal)	
Laag	Botox 75U per oksel leidt niet tot een grotere verbetering in kwaliteit van leven dan Botox 50U per oksel. (Lowe et al., 2007)

Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal)	
Laag	De kans op een HDSS score reductie van 2 of meer bij de behandeling met 50U Botox is hetzelfde als bij behandeling met 75U Botox. (Lowe et al., 2007)

Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)	
Laag	Zowel 100U als 200U Dysport per axilla leverden geen ernstige bijwerkingen op. (Heckmann & Plewig, 2005)

BTX in fysiologisch zout versus BTX in lidocaïne

Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal)	
-	Geen van de geïnccludeerde studies heeft deze uitkomstmaat bepaald.
Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal)	
Zeer laag	Botox 50U opgelost in lidocaïne leidt niet tot een klinisch relevante verbetering wat betreft subjectieve zweet intensiteit in vergelijking met Botox 50U opgelost in fysiologisch zout. (Güleç, 2012)
Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)	
Zeer laag	Injectie van BTX-A kan leiden tot lokale hematomen ter plaatse van de injectieplaats. (Güleç, 2012; Vadoud-Seyedi & Simonart, 2007)

BTX injecties versus BTX iontoforese

Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (cruciaal)	
-	Geen van de geïnccludeerde studies heeft deze uitkomstmaat bepaald.
Uitkomstmaat: patiënt gerapporteerde effectiviteit (cruciaal)	
-	Geen van de geïnccludeerde studies heeft deze uitkomstmaat bepaald.
Uitkomstmaat: proportie patiënten met bijwerkingen (cruciaal)	
Zeer laag	Zowel injectie als iontoforese van Dysport 250U toonde behoudens gevoeligheid ten tijde van injectie geen bijwerkingen. (Montaser-Kouhsari et al., 2014)
Algehele kwaliteit van bewijs = laag *	

**cruciale uitkomstmaat met laagste kwaliteit van bewijs*

H2.3 Van conclusies naar aanbevelingen

Kwaliteit van bewijs

De algehele kwaliteit van het beschikbare bewijs is laag tot zeer laag. Dit komt voornamelijk doordat het kleine studies betreft wat imprecisie oplevert, en tevens omdat er bij veel van de geïnccludeerde studies sprake is van diverse soorten bias. Een van de veel voorkomende studie componenten die veel bias veroorzaakt is het 'side-by-side' studie design.

De werkgroep is van mening dat er bij GRADE en dit specifieke 'side-by-side' studie design wel enige kanttekeningen moeten worden geplaatst. De dermatologie is een van de weinige vakgebieden waar gewerkt wordt met een dergelijk studie design. Het wordt gezien als een superieur studie design wanneer het gaat om het vergelijken van twee op dezelfde manier uit te voeren behandelingen (indien gepaarde statistische analyses gebruikt worden). GRADE is vooral gericht op de vakgebieden waar dit soort studie designs niet mogelijk zijn en biedt tot op heden beperkte praktische mogelijkheden voor het poolen van data van dergelijke studies. Dit zorgt voor een devaluatie van deze, binnen de dermatologie van grote waarde, studies binnen onze GRADE analyse.

Balans voor en nadelen

Ondanks de korte duur van de studies en de meestal kleine aantallen patiënten die meegenomen zijn in de studies, is de werkgroep van mening dat gezien de relatief milde bijwerkingen (zoals met name lokale hematomen) en de effectiviteit van het middel op axillaire hyperhidrosis, wegen de baten van het gebruik van BTX bij axillaire hyperhidrosis op wegen tegen de lasten. Het effect is ook zeer wenselijk bij deze aandoening, gezien er tot op heden weinig middelen bekend zijn voor hyperhidrosis met een dergelijke effectiviteit.

Patiëntenperspectief

Bij het opstellen van deze richtlijn is een patiënt gevraagd om haar mening over de uitgangsvraag en de uitkomstmaten. Deze patiënt is benaderd vanuit Huidpatiënten Nederland, waarbij de werkgroep er vanuit gaat dat zij de vraag van de Nederlandse hyperhidrosis patiënten goed kan vertegenwoordigen. De werkgroep verwacht dat er geen verschil tussen individuele patiënten is omtrent de perceptie van het belang van het verminderen van de ziekte-ernst en het verbeteren van de kwaliteit van leven. Echter, hoe zwaar de diverse bijwerkingen (en injectiefrequentie en peri-procedurele pijn) wegen voor een individuele patiënt dient bij elke patiënt besproken te worden om tot een goede behandeling te komen. Overigens kan de injectiepijn mogelijk worden verlaagd door het gebruik lidocaïne in combinatie met fysiologisch zout als oplosser van het BTX poeder. In de literatuur is dit verschil in een kleine groep minimaal (Güleç, 2012; Vadoud-Seyedi & Simonart, 2007), echter, op basis van expert opinion lijkt het toch lichte afname van pijnsensatie te kunnen geven. Dit kan daardoor bijdragen aan minder klachten van deze behandeling, die door patiënten als gunstig wordt ervaren.

Het is van belang om deze patiënt gerapporteerde uitkomstmaten wel te objectiveren omdat de mate van axillaire hyperhidrosis tijdens een consult moeilijk vast te stellen is, en het effect bij een ingezette behandeling beter te volgen is. De werkgroep adviseert daarom de mate van ziektelast bij presentatie en na behandeling te objectiveren door middel vragenlijsten. Dit zou kunnen met de DLQI of de HDSS die in de onderzoeken gebruik zijn en in de dagelijkse praktijk makkelijk te gebruiken zijn.

Kosten

De kosten van BTX injecties zijn relatief hoog, dit door het gebruikte middel (bijv. Botox kost ongeveer €214,- tot €230,- per 100U (februari 2016), wat genoeg is voor de behandeling van twee oksels ("Details Botuline Toxine 100U www.medicijnkosten.nl,)), door de arbeidstijd en door het recidiverende karakter van de behandeling.

Vanwege deze hoge kosten geldt een aanspraakbeperking op behandeling met BTX injecties voor axillaire hyperhidrosis vanuit de basisverzekering. Voor veel patiënten behoort het zelf bekostigen van de behandeling niet tot de mogelijkheden. Met deze richtlijn probeert de werkgroep een afbakening te maken van de grens tussen een cosmetische of een medische reden van de behandeling. Er wordt gebruik gemaakt van de HDSS en een kwaliteit van leven schaal, op basis waarvan een deel van de patiënten voor vergoeding in aanmerking kan komen.

Op dit moment wordt vanwege de financiële risico's voor instellingen door de onduidelijke vergoedingscriteria nog maar beperkt behandeld, wat een ongewenste ontwikkeling is.

Aanvaardbaarheid

Patiënten vinden deze interventie aanvaardbaar is uit de praktijk gebleken. Veel patiënten worden al jarenlang halfjaarlijks behandeld.

Haalbaarheid

De behandeling is in de dagelijkse dermatologische praktijk haalbaar, mits de behandelend dermatoloog getraind is in deze vorm van behandelen. Hierbij verdient het aanbeveling om het hyperhidrotische gebied aan te tonen met de jodiumzetzmettest (bruinverkleuring van hyperhidrotisch gebied na nat worden door zweten van maïzena na het vooraf aanbrengen van jodium op een droge huid), aangezien dit gebied zich ook buiten het behaarde huiddeel kan bevinden.

Echter, vanuit het patiëntenperspectief gezien, zou er getwijfeld kunnen worden aan de haalbaarheid vanwege de beperkte vergoeding. Dit kan een belemmering opleveren om voor deze behandeling te kiezen. Bij duidelijke uniforme vergoedingscriteria wordt de haalbaarheid vergroot.

Overige overwegingen

Aluminium chloride oplossing is het enige eerstelijns lokale, zelf appliceerbare middel wat voorhanden is voor de behandeling van axillaire hyperhidrosis. Hierna volgen slechts tweede dan wel derde lijns middelen en methodes. Aluminium chloride geniet daarom ons inziens de voorkeur gezien de bereikbaarheid en het eenvoudige gebruik voor patiënten en dient hen aangeboden te worden in de eerste lijn.

BTX injecties (al dan niet in combinatie met lidocaïne), iontoforese, suctie curettage en de bij gebrek aan vergelijkende studies niet meegenomen sympathectomie en MiraDry behandeling zijn deze andere, grotendeels invasieve behandelmethoden. Deze zullen meestal in worden gezet na het gebruik van aluminium chloride, dus bij meer dan matig zweten. Als werkgroep zouden we hier de HDSS score van 3 of hoger aan willen koppelen ("mijn zweten is vrijwel niet dragelijk en beïnvloedt mij meestal in mijn dagelijkse activiteiten" of "meer last") om dit te uniformeren.

Gezien de ten minste vergelijkbare werkzaamheid, het reversibele aspect, het relatieve gebruiksgemak en de weinige bijwerkingen van behandeling middels BTX injecties met een groot aantal van deze andere behandelopties, is de werkgroep van mening dat BTX injecties zou moeten volgen bij patiënten met een HDSS van 3 of hoger.

De werkgroep onderstreept het belang van goede informatievoorziening aan de patiënt bijvoorbeeld door gebruik te maken van een informatiefolder.

H2.4 Aanbevelingen

Sterkte aanbeveling	Aanbeveling
Sterk	De werkgroep is van mening dat bij idiopathische axillaire hyperhidrosis botuline toxine injecties overwogen moeten worden bij patiënten met een HDSS score van 3 of hoger.
Zwak	De werkgroep geeft ter overweging om bij voorkeur van Botox 50U en van Dysport 100 U per oksel te gebruiken.
Sterk	De werkgroep beveelt aan de effectiviteit van elke ingezette behandeling (middels de HDSS of DLQI) te 'objectiveren' en uniformeren.

Referenties

- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. (2015). [Database]. Retrieved February 24, 2015, from <http://www.cbg-meb.nl/>
- Details Botuline Toxine 100U Allergan| Medicijnkosten. (n.d.). Retrieved September 14, 2015, from <https://www.medicijnkosten.nl/>
- Flanagan, K. H., King, R., & Glaser, D. A. (2008). Botulinum toxin type a versus topical 20% aluminum chloride for the treatment of moderate to severe primary focal axillary hyperhidrosis. *Journal of Drugs in Dermatology*, 7(3), 221–227.
- Frevert, J. (2010). Content of botulinum neurotoxin in Botox / Vistabel, Dysport / Azzalure, and Xeomin / Bocouture. *Drugs in R&D*, 10(1179-6901), 67–73.
- Güleç, A. T. (2012). Dilution of botulinum toxin A in lidocaine vs. in normal saline for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a double-blind, randomized, comparative preliminary study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(3), 314–318.
- Heckmann, M., Ceballos-Baumann, A. O., & Plewig, G. (2001). Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *New England Journal of Medicine*, 344(7), 488–493.
- Heckmann, M., & Plewig, G. (2005). Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis: a randomized, side-by-side, open-label study. *Archives of Dermatology*, 141(10), 1255–1259.
- Ibrahim, O., & Alam, M. (2014). Liposuction for axillary hyperhidrosis: reconciling trial results and expert opinion. *J Am Acad Dermatol.*, 70(1097-6787), 384.
- Ibrahim, O., Kakar, R., Bolotin, D., Nodzenski, M., Disphanurat, W., Pace, N., Alam, M. (2013). The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(1), 88–95.
- Kerner, J. (1822). *Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes.* Stuttgart, Tübingen: Cotta.
- Lowe, N. J., Glaser, D. A., Eadie, N., Daggett, S., Kowalski, J. W., & Lai, P. Y. (2007). 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56(4), 604–611.
- Montaser-Kouhsari, L., Zartab, H., Fanian, F., Noorian, N., Sadr, B., Nassiri-Kashani, M., & Firooz, A. (2014). Comparison of intradermal injection with iontophoresis of abobotulinum toxin A for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a randomized, controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment*, 25(4), 337–341.
- Münchau, A., & Bhatia, K. P. (2000). Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ : British Medical Journal*, 320(7228), 161–165.
- Naumann, M. K., Hamm, H., & Lowe, N. J. (2002). Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 147(6), 1218–1226.
- Naumann, M. K., & Lowe, N. J. (2001). Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *British Medical Journal*, 323(7313), 596–599.
- Naumann, M. K., Lowe, N. J., Kumar, C. R., & Hamm, H. (2003). Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Archives of Dermatology*, 139(6), 731–736.
- Schnider, P., Binder, M., Kittler, H., Birner, P., Starkel, D., Wolff, K., & Auff, E. (1999). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis. *British Journal of Dermatology*, 140(4), 677–680.
- Smith, L. (Ed.). (1975). *Clostridium Tetani* (Vol. III). Springfield: Charles C. Thomas Publisher.
- Vadoud-Seyedi, J., & Simonart, T. (2007). Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine or in normal saline: a randomized, side-by-side, double-blind study. *Br J Dermatol.*, 156(0007-0963 (Print)), 986–989.
- Yamauchi, P. S., & Lowe, N. J. (2004). Botulinum toxin types A and B: comparison of efficacy, duration, and dose-ranging studies for the treatment of facial rhytides and hyperhidrosis. *Clinics in Dermatology*, 22(1), 34–39.

3. Afkortingenlijst

- BTX: botuline toxine
- DLQI : Dermatological Quality of Life
- HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale
- MID: minimal important difference
- RCT: gerandomiseerde gecontroleerde studie
- SF-12: Short form-12
- U: units / eenheden
- VAS: Visual Analogue Scale.

4. Bijlagen

Bijlage 1: Zoekstrategie

PubMed

("onabotulinumtoxinA"[Supplementary Concept] OR "Botox"[tw] OR botox*[tw] OR "vistabel"[tw] OR "onabotulinum toxin A"[tw] OR "onabotulinumtoxin A"[tw] OR "Botulinum A Toxin"[tw] OR "dysport"[tw] OR "xeomin"[tw] OR "azzalure"[tw] OR "bocouture"[tw] OR "Botulinum Toxins, Type A"[Mesh] OR "Botulinum Neurotoxin type A"[tw] OR "Botulinum Neurotoxin A"[tw] OR "Botulinum A Toxin"[tw] OR "Botulinum Toxin Type A"[tw] OR "Neurotoxin A"[tw] OR "Botulinum A Toxins"[tw] OR "Botulinum Toxins Type A"[tw] OR "botulinum toxin A"[tw] OR "Meditoxin"[tw] OR "Neuronox"[tw] OR "Oculinum"[tw] OR "botulinum type a"[tw] OR ("Botulinum"[tw] AND "Type A"[tw]) OR "abobotulinumtoxin A"[tw] OR "abobotulinumtoxinA"[tw] OR "BoNT A"[tw] OR "BoNT serotype A"[tw] OR "botulin A"[tw] OR "botulin toxin a"[tw] OR "botulinium a"[tw] OR "botulinum a"[tw] OR "BTXA"[tw] OR "dyslор"[tw] OR "evabotulinum toxin A"[tw] OR "evabotulinumtoxin A"[tw] OR "evabotulinumtoxinA"[tw] OR "incobotulinum toxin A"[tw] OR "incobotulinumtoxin A"[tw] OR "incobotulinumtoxinA"[tw] OR "nt 201"[tw] OR "nt201"[tw] OR "oculinum"[tw] OR "onabotulinum toxin A"[tw] OR "onabotulinumtoxin A"[tw] OR "onabotulinumtoxinA"[tw] OR "onaclostox"[tw] OR "prosigne"[tw] OR "purtox"[tw] OR "reloxin"[tw] OR "vistabex"[tw]) AND ("Hyperhidrosis"[mesh] OR "Hyperhidrosis"[tw] OR Hyperhidros*[tw] OR hyperhydros*[tw] OR hiperhidros*[tw] OR "excessive sweating"[tw] OR "sweating sickness"[tw] OR "osmidrosis"[tw] OR osmidros*[tw] OR "hyperperspiration"[tw] OR hyperperspir*[tw]) AND ("Axilla"[Mesh] OR axill*[tw] OR "armpits"[tw] OR "armpit"[tw] OR "arm pits"[tw] OR "arm pit"[tw])

MEDLINE

("onabotulinumtoxinA" / OR "Botox".mp OR botox*.mp OR "vistabel".mp OR "onabotulinum toxin A".mp OR "onabotulinumtoxin A".mp OR "Botulinum A Toxin".mp OR "dysport".mp OR "xeomin".mp OR "azzalure".mp OR "bocouture".mp OR exp "Botulinum Toxins, Type A" / OR "Botulinum Neurotoxin type A".mp OR "Botulinum Neurotoxin A".mp OR "Botulinum A Toxin".mp OR "Botulinum Toxin Type A".mp OR "Neurotoxin A".mp OR "Botulinum A Toxins".mp OR "Botulinum Toxins Type A".mp OR "botulinum toxin A".mp OR "Meditoxin".mp OR "Neuronox".mp OR "Oculinum".mp OR "botulinum type a".mp OR ("Botulinum".mp AND "Type A".mp) OR "abobotulinumtoxin A".mp OR "abobotulinumtoxinA".mp OR "BoNT A".mp OR "BoNT serotype A".mp OR "botulin A".mp OR "botulin toxin a".mp OR "botulinium a".mp OR "botulinum a".mp OR "BTXA".mp OR "dyslор".mp OR "evabotulinum toxin A".mp OR "evabotulinumtoxin A".mp OR "evabotulinumtoxinA".mp OR "incobotulinum toxin A".mp OR "incobotulinumtoxin A".mp OR "incobotulinumtoxinA".mp OR "nt 201".mp OR "nt201".mp OR "oculinum".mp OR "onabotulinum toxin A".mp OR "onabotulinumtoxin A".mp OR "onabotulinumtoxinA".mp OR "onaclostox".mp OR "prosigne".mp OR "purtox".mp OR "reloxin".mp OR "vistabex".mp) AND (exp "Hyperhidrosis" / OR "Hyperhidrosis".mp OR Hyperhidros*.mp OR hyperhydros*.mp OR hiperhidros*.mp OR "excessive sweating".mp OR "sweating sickness".mp OR "osmidrosis".mp OR osmidros*.mp OR hyperperspiration.mp OR hyperperspir*.mp) AND (exp "Axilla" / OR axill*.mp OR "armpits".mp OR "armpit".mp OR "arm pits".mp OR "arm pit".mp)

Embase

("botulinum toxin A" / OR "Botox".mp OR botox*.mp OR "vistabel".mp OR "onabotulinum toxin A".mp OR "onabotulinumtoxin A".mp OR "Botulinum A Toxin".mp OR "dysport".mp OR "xeomin".mp OR "azzalure".mp OR "bocouture".mp OR "Botulinum Neurotoxin type A".mp OR "Botulinum Neurotoxin A".mp OR "Botulinum A Toxin".mp OR "Botulinum Toxin Type A".mp OR "Neurotoxin A".mp OR "Botulinum A Toxins".mp OR "Botulinum Toxins Type A".mp OR "botulinum toxin A".mp OR "Meditoxin".mp OR "Neuronox".mp OR "Oculinum".mp OR "botulinum type a".mp OR ("Botulinum".mp AND "Type A".mp) OR "abobotulinumtoxin A".mp OR "abobotulinumtoxinA".mp OR "BoNT A".mp OR "BoNT serotype A".mp OR "botulin A".mp OR "botulin toxin a".mp OR "botulinium a".mp OR "botulinum a".mp OR "BTXA".mp OR "dyslor".mp OR "evabotulinum toxin A".mp OR "evabotulinumtoxin A".mp OR "evabotulinumtoxinA".mp OR "incobotulinum toxin A".mp OR "incobotulinumtoxin A".mp OR "incobotulinumtoxinA".mp OR "nt 201".mp OR "nt201".mp OR "oculinum".mp OR "onabotulinum toxin A".mp OR "onabotulinumtoxin A".mp OR "onabotulinumtoxinA".mp OR "onaclostox".mp OR "prosigne".mp OR "purtox".mp OR "reloxin".mp OR "vistabex".mp) AND (exp "Hyperhidrosis" / OR "Hyperhidrosis".mp OR Hyperhidros*.mp OR hyperhydros*.mp OR hiperhidros*.mp OR "excessive sweating".mp OR "sweating sickness".mp OR "osmidrosis".mp OR osmidros*.mp OR hyperperspiration.mp OR hyperperspir*.mp) AND (exp "Axilla" / OR axill*.mp OR "armpits".mp OR "armpit".mp OR "arm pits".mp OR "arm pit".mp)

Web of Science

(TI=("botulinum toxin A" OR "Botox" OR botox* OR "vistabel" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "dysport" OR "xeomin" OR "azzalure" OR "bocouture" OR "Botulinum Neurotoxin type A" OR "Botulinum Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxins" OR "Botulinum Toxins Type A" OR "botulinum toxin A" OR "Meditoxin" OR "Neuronox" OR "Oculinum" OR "botulinum type a" OR ("Botulinum" AND "Type A") OR "abobotulinumtoxin A" OR "abobotulinumtoxinA" OR "BoNT A" OR "BoNT serotype A" OR "botulin A" OR "botulin toxin a" OR "botulinium a" OR "botulinum a" OR "BTXA" OR "dyslor" OR "evabotulinum toxin A" OR "evabotulinumtoxin A" OR "evabotulinumtoxinA" OR "incobotulinum toxin A" OR "incobotulinumtoxin A" OR "incobotulinumtoxinA" OR "nt 201" OR "nt201" OR "oculinum" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "onabotulinumtoxinA" OR "onaclostox" OR "prosigne" OR "purtox" OR "reloxin" OR "vistabex") AND TI=("Hyperhidrosis" OR "Hyperhidrosis" OR Hyperhidros* OR hyperhydros* OR hiperhidros* OR "excessive sweating" OR "sweating sickness" OR "osmidrosis" OR osmidros* OR hyperperspiration OR hyperperspir*) AND TS=("Axilla" OR axill* OR "armpits" OR "armpit" OR "arm pits" OR "arm pit")) OR (TI=("botulinum toxin A" OR "Botox" OR botox* OR "vistabel" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "dysport" OR "xeomin" OR "azzalure" OR "bocouture" OR "Botulinum Neurotoxin type A" OR "Botulinum Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxins" OR "Botulinum Toxins Type A" OR "botulinum toxin A" OR "Meditoxin" OR "Neuronox" OR "Oculinum" OR "botulinum type a" OR ("Botulinum" AND "Type A") OR "abobotulinumtoxin A" OR "abobotulinumtoxinA" OR "BoNT A" OR "BoNT serotype A" OR "botulin A" OR "botulin toxin a" OR "botulinium a" OR "botulinum a" OR "BTXA" OR "dyslor" OR "evabotulinum toxin A" OR "evabotulinumtoxin A" OR "evabotulinumtoxinA" OR "incobotulinum toxin A" OR "incobotulinumtoxin A" OR "incobotulinumtoxinA" OR "nt 201" OR "nt201" OR "oculinum" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "onabotulinumtoxinA" OR "onaclostox" OR "prosigne" OR "purtox" OR "reloxin" OR "vistabex") AND TS=("Hyperhidrosis" OR "Hyperhidrosis" OR Hyperhidros* OR hyperhydros* OR hiperhidros* OR "excessive sweating" OR "sweating sickness" OR "osmidrosis" OR osmidros* OR hyperperspiration OR hyperperspir*) AND TI=("Axilla" OR axill* OR "armpits" OR "armpit" OR "arm pits" OR "arm pit")) OR (TS=("botulinum toxin A" OR "Botox" OR botox* OR "vistabel" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "dysport" OR "xeomin" OR "azzalure" OR "bocouture" OR "Botulinum Neurotoxin type A" OR "Botulinum Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxins" OR "Botulinum Toxins Type A" OR "botulinum toxin A" OR "Meditoxin" OR "Neuronox" OR "Oculinum" OR "botulinum type a" OR ("Botulinum" AND "Type A") OR "abobotulinumtoxin A" OR "abobotulinumtoxinA" OR "BoNT A" OR "BoNT serotype A" OR "botulin A" OR "botulin toxin a" OR "botulinium a" OR "botulinum a" OR "BTXA" OR "dyslor" OR "evabotulinum toxin A" OR "evabotulinumtoxin A" OR "evabotulinumtoxinA" OR "incobotulinum toxin A" OR "incobotulinumtoxin A" OR "incobotulinumtoxinA" OR "nt 201" OR "nt201" OR "oculinum" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "onabotulinumtoxinA" OR "onaclostox" OR "prosigne" OR "purtox" OR "reloxin" OR "vistabex") AND TI=("Hyperhidrosis" OR "Hyperhidrosis" OR Hyperhidros* OR hyperhydros* OR hiperhidros* OR "excessive sweating" OR "sweating sickness" OR "osmidrosis" OR osmidros* OR hyperperspiration OR hyperperspir*) AND TI=("Axilla" OR axill* OR "armpits" OR "armpit" OR "arm pits" OR "arm pit"))

Cochrane

("botulinum toxin A" OR "Botox" OR botox* OR "vistabel" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "dysport" OR "xeomin" OR "azzalure" OR "bocouture" OR "Botulinum Neurotoxin type A" OR "Botulinum Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxins" OR "Botulinum Toxins Type A" OR "botulinum toxin A" OR "Meditoxin" OR "Neuronox" OR "Oculinum" OR "botulinum type a" OR ("Botulinum" AND "Type A") OR "abobotulinumtoxin A" OR "abobotulinumtoxinA" OR "BoNT A" OR "BoNT serotype A" OR "botulin A" OR "botulin toxin a" OR "botulinium a" OR "botulinum a" OR "BTXA" OR "dyslor" OR "evabotulinum toxin A" OR "evabotulinumtoxin A" OR "evabotulinumtoxinA" OR "incobotulinum toxin A" OR "incobotulinumtoxin A" OR "incobotulinumtoxinA" OR "nt 201" OR "nt201" OR "oculinum" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "onabotulinumtoxinA" OR "onaclostoxt" OR "prosigne" OR "purtox" OR "reloxin" OR "vistabex") AND ("Hyperhidrosis" OR "Hyperhidrosis" OR Hyperhidros* OR hyperhydros* OR hiperhidros* OR "excessive sweating" OR "sweating sickness" OR "osmidrosis" OR osmidros* OR hyperperspiration OR hyperperspir*) AND ("Axilla" OR axill* OR "armpits" OR "armpit" OR "arm pits" OR "arm pit")

CENTRAL

("botulinum toxin A" OR "Botox" OR botox* OR "vistabel" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "dysport" OR "xeomin" OR "azzalure" OR "bocouture" OR "Botulinum Neurotoxin type A" OR "Botulinum Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxins" OR "Botulinum Toxins Type A" OR "botulinum toxin A" OR "Meditoxin" OR "Neuronox" OR "Oculinum" OR "botulinum type a" OR ("Botulinum" AND "Type A") OR "abobotulinumtoxin A" OR "abobotulinumtoxinA" OR "BoNT A" OR "BoNT serotype A" OR "botulin A" OR "botulin toxin a" OR "botulinium a" OR "botulinum a" OR "BTXA" OR "dyslor" OR "evabotulinum toxin A" OR "evabotulinumtoxin A" OR "evabotulinumtoxinA" OR "incobotulinum toxin A" OR "incobotulinumtoxin A" OR "incobotulinumtoxinA" OR "nt 201" OR "nt201" OR "oculinum" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "onabotulinumtoxinA" OR "onaclostoxt" OR "prosigne" OR "purtox" OR "reloxin" OR "vistabex") AND ("Hyperhidrosis" OR "Hyperhidrosis" OR Hyperhidros* OR hyperhydros* OR hiperhidros* OR "excessive sweating" OR "sweating sickness" OR "osmidrosis" OR osmidros* OR hyperperspiration OR hyperperspir*) AND ("Axilla" OR axill* OR "armpits" OR "armpit" OR "arm pits" OR "arm pit")

CINAHL

("botulinum toxin A" OR "Botox" OR botox* OR "vistabel" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "dysport" OR "xeomin" OR "azzalure" OR "bocouture" OR "Botulinum Neurotoxin type A" OR "Botulinum Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxins" OR "Botulinum Toxins Type A" OR "botulinum toxin A" OR "Meditoxin" OR "Neuronox" OR "Oculinum" OR "botulinum type a" OR ("Botulinum" AND "Type A") OR "abobotulinumtoxin A" OR "abobotulinumtoxinA" OR "BoNT A" OR "BoNT serotype A" OR "botulin A" OR "botulin toxin a" OR "botulinium a" OR "botulinum a" OR "BTXA" OR "dyslor" OR "evabotulinum toxin A" OR "evabotulinumtoxin A" OR "evabotulinumtoxinA" OR "incobotulinum toxin A" OR "incobotulinumtoxin A" OR "incobotulinumtoxinA" OR "nt 201" OR "nt201" OR "oculinum" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "onabotulinumtoxinA" OR "onaclostoxt" OR "prosigne" OR "purtox" OR "reloxin" OR "vistabex") AND ("Hyperhidrosis" OR "Hyperhidrosis" OR Hyperhidros* OR hyperhydros* OR hiperhidros* OR "excessive sweating" OR "sweating sickness" OR "osmidrosis" OR osmidros* OR hyperperspiration OR hyperperspir*) AND ("Axilla" OR axill* OR "armpits" OR "armpit" OR "arm pits" OR "arm pit")

Academic Search Premier [fulltextzoeken]

("botulinum toxin A" OR "Botox" OR botox* OR "vistabel" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "dysport" OR "xeomin" OR "azzalure" OR "bocouture" OR "Botulinum Neurotoxin type A" OR "Botulinum Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxins" OR "Botulinum Toxins Type A" OR "botulinum toxin A" OR "Meditoxin" OR "Neuronox" OR "Oculinum" OR "botulinum type a" OR ("Botulinum" AND "Type A") OR "abobotulinumtoxin A" OR "abobotulinumtoxinA" OR "BoNT A" OR "BoNT serotype A" OR "botulin A" OR "botulin toxin a" OR "botulinium a" OR "botulinum a" OR "BTXA" OR "dyslor" OR "evabotulinum toxin A" OR "evabotulinumtoxin A" OR "evabotulinumtoxinA" OR "incobotulinum toxin A" OR "incobotulinumtoxin A" OR "incobotulinumtoxinA" OR "nt 201" OR "nt201" OR "oculinum" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "onabotulinumtoxinA" OR "onaclostox" OR "prosigne" OR "purtox" OR "reloxin" OR "vistabex") AND ("Hyperhidrosis" OR "Hyperhidrosis" OR Hyperhidros* OR hyperhydros* OR hiperhidros* OR "excessive sweating" OR "sweating sickness" OR "osmidrosis" OR osmidros* OR hyperperspiration OR hyperperspir*) AND ("Axilla" OR axill* OR "armpits" OR "armpit" OR "arm pits" OR "arm pit")

ScienceDirect

TITLE-ABSTR-KEY(("botulinum toxin A" OR "Botox" OR botox* OR "vistabel" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "dysport" OR "xeomin" OR "azzalure" OR "bocouture" OR "Botulinum Neurotoxin type A" OR "Botulinum Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxin" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Neurotoxin A" OR "Botulinum A Toxins" OR "Botulinum Toxins Type A" OR "botulinum toxin A" OR "Meditoxin" OR "Neuronox" OR "Oculinum" OR "botulinum type a" OR ("Botulinum" AND "Type A") OR "abobotulinumtoxin A" OR "abobotulinumtoxinA" OR "BoNT A" OR "BoNT serotype A" OR "botulin A" OR "botulin toxin a" OR "botulinium a" OR "botulinum a" OR "BTXA" OR "dyslor" OR "evabotulinum toxin A" OR "evabotulinumtoxin A" OR "evabotulinumtoxinA" OR "incobotulinum toxin A" OR "incobotulinumtoxin A" OR "incobotulinumtoxinA" OR "nt 201" OR "nt201" OR "oculinum" OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "onabotulinumtoxinA" OR "onaclostox" OR "prosigne" OR "purtox" OR "reloxin" OR "vistabex") AND ("Hyperhidrosis" OR "Hyperhidrosis" OR Hyperhidros* OR hyperhydros* OR hiperhidros* OR "excessive sweating" OR "sweating sickness" OR "osmidrosis" OR osmidros* OR hyperperspiration OR hyperperspir*) AND ("Axilla" OR axill* OR "armpits" OR "armpit" OR "arm pits" OR "arm pit"))

Bijlage 2: Geëxcludeerde artikelen

Artikel	Reden van exclusie
Balzani et al. (2001)	Geen fulltext beschikbaar
Bechoux (2009)	Geen fulltext beschikbaar
Connor et al. (2006)	Betreft behandeling middels BTX + paroxetine versus placebo + paroxetine, wijkt daarom teveel af van de PICO
Dressler & Adib (2013)	Pseudo-gerandomiseerd
Dressler (2010)	Niet gerandomiseerd
Dressler et al. (2002)	Niet gerandomiseerd
Drexelius (2007)	Geen fulltext beschikbaar
Iannitti et al. (2014)	Betreft een vergelijking met of zonder JetPeel™ bij BTX behandeling, wijkt daarom teveel af van de PICO
Ibrahim, West, Veledar et al. (2013)	Geen fulltext beschikbaar
James et al. (2004)	Geen fulltext beschikbaar
Kowalski et al. (2004)	Geen fulltext beschikbaar
Lowe & Glaser (2004)	Geen fulltext beschikbaar
Maltese et al. (2012)	Review
Naver et al. (2000)	Pseudo-gerandomiseerd
Odderson (2002)	Geen geschikte uitkomstmaten
Ohshima et al. (2013)	Alleen beschikbaar in Japans
Pastorelli & Plasmati (2013)	Geen fulltext beschikbaar
Pastorelli et al. (2014)	Geen fulltext beschikbaar
Rompel & Scholz (2001)	Retrospectieve studie
Shaughnessy (2002)	Geen fulltext beschikbaar
Sinclair et al. (2001)	Geen fulltext beschikbaar
Talarico-Filho et al. (2007)	Pseudo-gerandomiseerd
Trager (2000)	Geen fulltext beschikbaar
Wasielowski (2001)	Geen fulltext beschikbaar
Whatling & Collin (2001)	Geen fulltext beschikbaar
Xie et al. (2014)	Betreft bromhidrosis, wijkt daarom teveel af van de PICO

Bijlage 3: Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)

“How would you rate the severity of your hyperhidrosis?”

Score	Antwoord
1	My sweating is never noticeable and never interferes with my daily activities
2	My sweating is tolerable but sometimes interferes with my daily activities
3	My sweating is barely tolerable and frequently interferes with my daily activities
4	My sweating is intolerable and always interferes with my daily activities

Nederlandse versie

“Hoe scoort u de ernst van uw hyperhidrosis?”

Score	Antwoord
1	Mijn zweeten is valt niet op en beïnvloedt mijn dagelijkse activiteiten niet
2	Mijn zweeten is dragelijk, maar beïnvloedt regelmatig mijn dagelijkse activiteiten
3	Mijn zweeten is nauwelijks dragelijk en het beïnvloedt meestal mijn dagelijkse activiteiten
4	Mijn zweeten is ondragelijk en beïnvloedt altijd mijn dagelijkse activiteiten.

Deze Nederlandse versie van de HDSS score is niet gevalideerd

Bijlage 4: Evidence tabellen

Auteur, jaar, type studie, land	Studie design	Patiëntenpopulatie	Interventie / Controle	N, (man / vrouw)	Uitvallers	Follow-up en aantal behandelingen	Uitkomstmaten	Comments
Flanagan 2008, single center, Amerika	RCT, open label met cross over 1:1	<p>Volwassenen met persisterende bilaterale primair axillaire hyperhidrosis, HDSS% 3-4</p> <p>Exclusie: zwangerschap, lactatie, vrouwen met inadequate anticonceptie, patiënten met een andere (doorgemaakte, invasieve) hyperhidrosis therapie, patiënten met een neuromusculaire aandoening of die anticoagulantia gebruiken</p>	<p>Interventie: BTX-A 50U per axilla (Botox®)</p> <p>Controle: 20% Aluminium Chloride (AICI)</p>	50 (14 / 36) BTX-A: 25 AICI: 25	5; BTX-A: 3 / 25 AICI: 2 / 25	12 weken Na 4 weken is cross-over van de 20%AICI groep naar de BTX-A groep mogelijk bij een HDSS% afname <2 of bij niet verdragen AICI, eenmalige behandeling	<p>Primair: Incidentie patiënten met HDSS% afname ≥2 na 4 weken</p> <p>Secundair: Veranderingen in HDSS% scores na 4,8 en 12 weken HHIQ& antwoorden na 4,8 en 12 weken Antwoorden op vragen over irritatie na 4,8 en 12 weken Frequentie van patiënten die stoppen met AICI Aantal cross-overs De duurzaamheid van de behandeling tussen 4-12 weken.</p> <p>Veiligheid: Bijwerkingen</p>	Cross-over geeft een hoog risico op bias
Gülec, 2012, single center, Turkije	RCT, dubbel blind, side-by-side	<p>Volwassenen met ernstige axillaire hyperhidrosis, resistent tegen lokaal aluminium chloride</p> <p>Exclusie: zwangerschap, lactatie, systemische ziekten die hyperhidrosis kunnen veroorzaken zoals diabetes en hyperthyreoïdie, neuromusculaire ziekte of interfererende medicatie, of infectie op injectie plaats</p>	<p>Interventie: BTX-A 50U per axilla (Botox®) + saline / lidocaine</p> <p>Controle: BTX-A 50U per axilla (Botox®) + saline</p>	8 (1 / 7)	0	8-12 maanden, tot hoeveelheid zweet weer terug was op baseline niveau, eenmalige behandeling	<p>Effectiviteit: Zweetproductie in mg / min / axilla Tijd na injectie tot anhydropse Duur van hypo / anhydropse</p> <p>Veiligheid: Bijwerkingen VAS\$ periprocedurale pijn</p>	

Auteur, jaar, type studie, land	Studie design	Patiëntenpopulatie	Interventie / Controle	N, (man / vrouw)	Uitvallers	Follow-up en aantal behandelingen	Uitkomstmaten	Comments
Heckmann 2001, multi-center, Duitsland	RCT, dubbel blind side-by-side	Excessief axillair zweten > 1 jaar, baseline gravimetrie van het spontane rust zweten van minimaal 50mg / axilla / min op kamertemperatuur tijdens ten minste 2 metingen, falen van behandeling middels 10-20% aluminium chloride oplossing of crème Exclusie: zwangerschap, neuromusculaire ziekte, organische oorzaak van hyperhidrosis, gebruik van andere hyperhidrosis therapieën, gebruik van medicatie die de spierspanning of het autonome zenuwstelsel beïnvloeden, kanker.	Interventie: BTX-A 200U per axilla (Dysport®) Controle: BTX-A 100U per axilla (Dysport®)	145, (76 / 69)	9 (na 14 weken)	26 weken follow-up Open label na 2 weken: 100U Dysport in axillae met placebo.	Primair: Zweet productie per axilla in mg / min Tevredenheid@ per behandeling Secundair: Relatieve reductie in zweetproductie per axilla in mg / min Veiligheid: Bijwerkingen	Bij afwezigheid van de specifieke vooraf gedefinieerde uitkomstmaten werd dit artikel niet meegenomen in de GRADE evaluatie.

Auteur, jaar, type studie, land	Studie design	Patiëntenpopulatie	Interventie / Controle	N, (man / vrouw)	Uitvallers	Follow-up en aantal behandelingen	Uitkomstmaten	Comments
Heckmann, 2005, multi-center, Duitsland	RCT, open label, side-by-side	<p>Excessief axillair zweten > 1 jaar, baseline gravimetrie van het spontane rust zweten van minimaal 50mg / axilla / min op kamertemperatuur tijdens ten minste 2 metingen, falen van behandeling middels 10-20% aluminium chloride oplossing of crème gedurende 4 weken</p> <p>Exclusie: zwangerschap, neuromusculaire ziekte, organische oorzaak van hyperhidrosis, gebruik van andere hyperhidrosis therapieën, gebruik van medicatie die de spierspanning of het autonome zenuwstelsel beïnvloeden, kanker</p>	<p>Interventie: BTX-A 100U per axilla (Dysport®)</p> <p>Controle: BTX-A 200U per axilla (Dysport®)</p>	43 (19 / 18)	6	96 weken, Tweemaal injecties; op de baseline en na 48 weken.	<p>Effectiviteit: Absolute zweetproductie in mg / min per axilla Absolute en procentuele verandering in zweetproductie in mg / min per axilla Objectief zweten (VAS\$)</p> <p>Veiligheid: Bijwerkingen</p>	

Auteur, jaar, type studie, land	Studie design	Patiëntenpopulatie	Interventie / Controle	N, (man / vrouw)	Uitvallers	Follow-up en aantal behandelingen	Uitkomstmaten	Comments
Ibrahim 2013, multi-center, Amerika	RCT, open label, side-by-side	18-65 jarigen met bilaterale primair axillaire hyperhidrosis, body mass index 18.5-29.99, goed gezond Exclusie: zwangerschap, lactatie, doorgemaakte suctie hyperhidrosis therapie of BTX-A behandeling in de laatste 12 maanden, anticoagulantia gebruik, stollingsstoornis, open wond in behandel gebied, of bekende overgevoeligheid voor zetmeel, albumine of ingrediënt BTX-A	Interventie: BTX-A 50U per axilla (Botox®) Controle: Suctie curettage volgens Swinehart	20 (13 / 7)	0	6 maanden follow-up, eenmalige behandeling	Primair: Reductie in zweet intensiteit in mg / min in rust Reductie in zweet intensiteit in mg / min na inspanning Secundair: Reductie in gemiddelde HDSS% score Veiligheid: Bijwerkingen	

Auteur, jaar, type studie, land	Studie design	Patiëntenpopulatie	Interventie / Controle	N, (man / vrouw)	Uitvallers	Follow-up en aantal behandelingen	Uitkomstmaten	Comments
Lowe 2007, multi-center, Amerika	RCT, dubbel blind 1:1:1	<p>Volwassenen met persisterende bilaterale primair axillaire hyperhidrosis, HDSS% 3-4, baseline gravimetrie van het spontane rust zweten van minimaal 50mg / axilla in 5 minuten op kamertemperatuur</p> <p>Exclusie: secundaire hyperhidrosis, een aandoening die mogelijke interfereert met BTX-A</p>	<p>Interventie: BTX-A 75U en BTX-A 50U per axilla (Botox®)</p> <p>Controle: Placebo injecties</p>	322 (175 / 147) BTX-A 75U: 110 BTX-A 50U: 104 Placebo: 108	70 / 322 75U n=14, 50U n=21, placebo n=35)	52 weken Na 8 weken of meer, bij HDSS% score 3-4 en ≥ 50 mg / per oksel spontaan zweten in rust, de mogelijkheid tot herbehandeling	<p>Primair: Proportie responders, gedefinieerd als een 2 punt verbetering in HDSS% ten opzichte van aanvang 4 weken a elk van de twee behandel sessies, of van wie effect aanhield na de eerste behandel sessie</p> <p>Secundair: Proportie patiënten met een 1 punt verbetering in HDSS% score Percentage reductie ten opzichte van aanvang in gravimetrie Duur van effect DLQIE Bloedbepalingen voor neutraliserende antilichamen, chemie en hematologie Bijwerkingen</p>	Er was sprake van >20% drop-outs, niet-gebalanceerd over beide groepen, Waarvan het grootste deel op basis van persoonlijke redenen. Een patiënt is uitgevallen door een bijwerking.

Auteur, jaar, type studie, land	Studie design	Patiëntenpopulatie	Interventie / Controle	N, (man / vrouw)	Uitvallers	Follow-up en aantal behandelingen	Uitkomstmaten	Comments
Montaser-Kouhsari, 2014, single center, Iran	RCT, open label, side-by-side	<p>Idiopathische axillaire hyperhidrosis > 1 jaar bestaand, baseline gravimetrie van zweeten 15 minuten na inspanning van minimaal 50mg / axilla / minuut op kamertemperatuur tijdens ten minste 2 metingen, falen van behandeling middels 10-20% aluminium chloride oplossing of crème en systemische behandeling</p> <p>Exclusie: zwangerschap, neuromusculaire ziekte, organische oorzaak van hyperhidrosis, gebruik van andere hyperhidrosis therapieën in de laatste maand, voorafgaande behandeling middels BTX-A dan wel sympathectomie, systeemziekten (diabetes mellitus, hyperthyreoïdie, stollingsstoornissen), gebruik van medicatie die de neuromusculaire overgang beïnvloed, pacemaker</p>	<p>Interventie: injectie BTX-A 250U per axilla (Dysport®)</p> <p>Controle: iontoforese BTX-A 250U per axilla (Dysport®)</p>	11 (5 / 6)	0	6 maanden, eenmalige behandeling	<p>Effectiviteit:</p> <p>Percentage verandering in zweetproductie gemeten middels gravimetrie</p> <p>Verandering in zweetoppervlakte gemeten met de jodium-zetmeel test</p> <p>Hydratie van het stratum corneum gemeten met de Corneometer</p> <p>Transepidermaal waterverlies gemeten met de Tewameter</p> <p>Patiënt tevredenheid@</p> <p>Periprocedurale pijn (VAS\$)</p> <p>Veiligheid:</p> <p>Bijwerkingen</p>	Zeer strikte inclusie en exclusiecriteria

Auteur, jaar, type studie, land	Studie design	Patiëntenpopulatie	Interventie / Controle	N, (man / vrouw)	Uitvallers	Follow-up en aantal behandelingen	Uitkomstmaten	Comments
Naumann 2001, multicenter, Europa	RCT, dubbel blind 3:1	18-75 jarigen met bilaterale primair axillaire hyperhidrosis, baseline gravimetrie van het spontane rust zweten van minimaal 50mg / axilla in 5 minuten op kamertemperatuur Exclusie: behandeling van hyperhidrosis met andere methoden	Interventie: BTX-A 50U per axilla (Botox®) Controle: Placebo	320 (148 / 152) BTX-A 50U: 242 Placebo: 78	13; BTX –A: 8 / 242 Placebo: 5 / 78	16 weken	Primair: Proportie responders (≥50% reductie van baseline in gravimetrie-zweetmeting) na 4 weken Percentage zweet productie verandering van baseline en absolute zweetproductie Secundair: Aanhoudende responders na 16 weken (proportie patiënten die twee visites achtereen geen non-responders waren) Grootte van de zweetproducerende regio in de jodium-zetmeeltest Patient's global assessment of treatment satisfaction* Bijwerkingen Lichamelijk onderzoek Hartslag, bloeddruk en temperatuur	Non responders: <50% reductie van baseline in gravimetrie-zweetmeting Zelfde studie als Naumann 2002 maar andere data.

Auteur, jaar, type studie, land	Studie design	Patiëntenpopulatie	Interventie / Controle	N, (man / vrouw)	Uitvallers	Follow-up en aantal behandelingen	Uitkomstmaten	Comments
Naumann 2002	RCT, dubbel blind 3:1	18-75 jarigen met bilaterale primair axillaire hyperhidrosis, baseline gravimetrie van het spontane rust zweten van minimaal 50mg / axilla in 5 minuten op kamertemperatuur Exclusie: behandeling van hyperhidrosis met andere methoden	Interventie: BTX-A 50U per axilla (Botox®) Controle: Placebo	320 (148 / 152) BTX-A 50U: 242 Placebo: 78	13; BTX 8 / 242 en placebo 5 / 78	16 weken	Primair: Kwaliteit van leven gemeten met HHIQ& en SF-12#	Zelfde studie als Naumann 2001 maar andere data
Naumann 2003, multi-center, Europa	RCT, dubbel blind 3:1	18-75 jarigen met bilaterale primair axillaire hyperhidrosis, welke interfereert met hun dagelijks leven, baseline gravimetrie van het spontane rust zweten van minimaal 50mg / axilla in 5 minuten op kamertemperatuur Exclusie: vrouwen met positieve urine zwangerschapstest	Interventie: BTX-A 50U per axilla (Botox®) Controle: Placebo	207 (96 / 111) BTX-A 50U: 158 Placebo: 49	33; Onbekende verdeling per groep	68 weken. Placebo groep kreeg na 16 weken open label BTX-A aangeboden bij een gravimetrische zweetafname <50mg / axilla, tot maximaal 3 herhalingsbehandelingen met een interval van 16 weken.	Effectiviteit: Proportie responders (≥50% reductie van meting voorafgaand aan behandeling in gravimetrie-zweetmeting) Percentage verandering in zweetproductie t.o.v. baseline Gemiddelde zweetproductie per meting Verandering in grootte van het zweetgebied gemeten met jodium-zetmeeltest Patient's global assessment of treatment satisfaction* SF-12# HHIQ& Safety: Bijwerkingen Vital signs	Bij afwezigheid van de specifieke vooraf gedefinieerde uitkomstmaten werd dit artikel niet meegenomen in de GRADE evaluatie.

Auteur, jaar, type studie,	Studie design	Patiëntenpopulatie	Interventie / Controle	N, (man / vrouw)	Uitvallers	Follow-up en aantal behandelingen	Uitkomstmaten	Comments
----------------------------	---------------	--------------------	------------------------	------------------	------------	-----------------------------------	---------------	----------

land								
Schnider 1999	RCT, dubbel blind, side- by-side	Volwassenen met ernstige axillaire hyperhidrosis, resistent tegen anti- cholinergica en anti- transpirants met aluminium zouten, met sociale handicap door de aandoening Exclusie: zwanger vrouwen, secundaire hyperhidrosis	Interventie: BTX-A 200U per axilla (Dysport®) Controle: Placebo	13 (4 / 9)	0	13 weken, eenmalige behandeling	Effectiviteit: Verandering in zweetoppervlakte gemeten met ninhydrine kleuring Verandering in VAS\$ zweeten Tevredenheid@ met de behandeling Veiligheid: Bijwerkingen	
Vadoud- Seyedi, 2007, single center, België	RCT, dubbel blind, side- by-side	Excessief axillair zweeten > 1 jaar, falen van behandeling middels 20% aluminium chloride oplossing of crème gedurende 4 weken. Exclusie: zwangerschap, neuromusculaire ziekte, organische oorzaak van hyperhidrosis, gebruik van andere hyperhidrosis therapieën, gebruik van medicatie die de spierspanning of het autonome zenuwstelsel beïnvloeden, kanker	Interventie: BTX-A 100U per axilla (Botox®) + saline / lidocaine Controle: BTX-A 100U per axilla (Botox®) + saline	29 (2 / 27)	0	8 maanden of tot hoeveelheid zweet weer terugwas op baseline niveau, eenmalige behandeling	Effectiviteit: Hoeveelheid zweeten middels jodium-zetmeel test Subjectieve zweetactiviteit middels VAS\$ Duur van het effect Veiligheid: Periprocedurale pijn middels VAS\$	Zeer ongelijke baseline populatie gezien geslacht Hoeveelheid zweeten kan niet gemeten worden in aangedaan oppervlakte middels de jodium- zetmeel test

€DLQI (Dermatology Life Quality Index): een 10-item dermatologisch specifieke vragenlijst dat de "Health Related Quality Of Life (RHQOL)" tijdens de voorafgaande week aanduidt. Scores 0-30, waarbij 0 geen HRQOL afname aangeeft and 30 de meeste HRQOL afname.

*Global assessment of treatment satisfaction scale (+4 circa 100% verbetering, +3 circa 75% verbetering, +2 circa 50% verbetering, +1 Circa 25% verbetering, 0 onveranderd, -1 Circa 25% verergering, -2 Circa 50% verergering, -3 Circa 75% verergering, -4 Circa 100% verergering of meer)

SF-12 (Medical Outcome Trust Short Form-12 Health Survey): een gevalideerde, algemene gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst, welke bestaat uit 12 items over de kijk van patiënten op hun algemene gezondheid, fysieke activiteit, emotionele gezondheid, lichamelijk pijn en sociaal functioneren. De resultaten worden genoteerd als "physical component summary" (PCS) and "mental component summary" (MCS) scores.

\$ Visual analogue scale (VAS in mm): 0= geen zweet / pijn 10= aller hevigst zweeten / pijn

&HHIQ (Hyperhidrosis Impact Questionnaire) bestaat uit twee gerelateerde modules: een 41-item module voor baseline ziekte impact en een 10-item module voor de longitudinal follow-up en vergelijking met de baseline. Baseline items zijn verdeeld in 4 groepen: ziekte- en behandel-achtergrond; directe impact op medisch en non-medische hulpmiddelen gebruik, de indirect impact op arbeidseffectiviteit en productiviteit; en ongrijpbare impact. Score 0-4: 0 =niet gelimiteerd, 1=licht, 2=matig, 3=ernstig, and 4=extreme gelimiteerd.

% Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) (Solish et al., 2005):

1. My underarm sweating is never noticeable and never interferes with my daily activities.
2. My underarm sweating is tolerable but sometimes interferes with my daily activities.
3. My underarm sweating is barely tolerable and frequently interferes with my daily activities.
4. My underarm sweating is intolerable and always interferes with my daily activities.

@Tevredenheid met de therapie: 1. Erg ontevreden, 2. Ontevreden, 3. Niet tevreden en niet ontevreden, 4. Tevreden, 5. Erg tevreden.

Bijlage 5: GRADE tabellen

Should botulinum toxin A injections vs placebo be used for axillary hyperhidrosis?

botulinum toxin A injection compared to placebo for axillary hyperhidrosis						
Patient or population: patients with axillary hyperhidrosis						
Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Botulinum toxin A injection				
Quality of life SF-12, PCS score ¹ . Scale from: 0 to 100. Higher is better. Follow-up: mean 16 weeks	The mean quality of life in the control groups was 51.6 points	The mean quality of life in the intervention groups was 2.1 higher		320 (1 study ²)	⊕⊕⊕⊖ moderate ³	Although the investigators report a statistically significant difference, the difference does not meet the minimal important difference of 5.
Quality of life SF-12, MCS score ⁴ . Scale from: 0 to 100. Higher is better. Follow-up: mean 16 weeks	The mean quality of life in the control groups was 46.9 points	The mean quality of life in the intervention groups was 1.2 higher		320 (1 study ²)	⊕⊕⊕⊖ moderate ³	The difference was not statistically significant.
Quality of life DLQI ⁵ . Scale from: 0 to 30. Lower is better. Follow-up: mean 4 weeks	The mean quality of life in the control groups was 6.2 points	The mean quality of life in the intervention groups was 4.78 lower (6.35 to 3.21 lower)		322 (1 study ⁶)	⊕⊕⊕⊖ low ^{7,8}	Minimal important difference is between 3 and 5.
Efficacy HDSS reduction ≥ 2. Scale 1-4 Lower is better. Follow-up: mean 4 weeks	25 per 100	75 per 100 (54 to 100)	RR 2.99 (2.14 to 4.18)	322 (1 study ⁶)	⊕⊕⊕⊖ low ^{7,9}	Generally, a reduction of 2 points in HDSS score has been found to define a responder.
Efficacy VAS sweat intensity ¹⁰ . Scale from: 0 to 100. Lower is better. Follow-up: mean 8 weeks	The mean efficacy in the control groups was unknown.	The mean efficacy in the intervention groups was 67.4% lower (85.8 to 48.9 lower) ^{11,12}		13 (1 study ¹³)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{14,15}	The observed difference was statistically significant.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Botulinum toxin A injection				
Safety ¹⁶ Proportion patients with adverse events Follow-up: mean 16 weeks	5 per 100	11 per 100 (4 to 31)	RR 2.18 (0.79 to 6.02)	320 (1 study ¹⁶)	⊕⊕⊕⊖ ³ moderate ³	No serious adverse events were reported during the study in either group.
Safety Proportion patients with local adverse events Follow-up: mean 13	See comment	See comment	Not	Not		Only local side effects (pruritus) were reported, 2 at the BTX-A treated side and 1 at the vehicle side.

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

-
- ¹ Physical Health Composite score
 - ² Naumann et al., 2002
 - ³ Downgraded one level for serious imprecision (optimal sample size is not met, too few participants compared for an expected power of 0,8)
 - ⁴ Mental Health Composite score
 - ⁵ Dermatology Life Quality Index
 - ⁶ Lowe 2007
 - ⁷ Downgraded one level for serious risk of bias (unclear risk of selection bias, performance, detection and attrition bias).
 - ⁸ Downgraded one level for serious imprecision because the total number of participants is lower than the generally recommended minimal number of 400 participants for continuous variables
 - ⁹ Downgraded one level for serious imprecision (optimal information size would be around 200 events, which was not reached)
 - ¹⁰ Visual analogue scale
 - ¹¹ 95%CI was calculated with a paired t-test, taking the individual patients, so the side-by-side design into account
 - ¹² MD in percentage decrease in VAS (0-100mm)
 - ¹³ Schnider 1999
 - ¹⁴ Downgraded one level because of serious risk of bias (the side-by-side study design can interfere with the VAS sweat intensity)
 - ¹⁵ Downgraded two levels because of very serious imprecision (far too few participants compared to the risk of an event in the control group)
 - ¹⁶ Naumann et al., 2001
 - ¹⁷ The relative and absolute effect of the outcomes cannot be calculated due to the side-by-side design of this study
-

Should botulinum toxin A injections vs 20% aluminum chloride solution be used for axillary hyperhidrosis?

botulinum toxin A injections compared to 20% aluminum chloride solution for axillary hyperhidrosis

Patient or population: patients with axillary hyperhidrosis

Intervention: botulinum toxin A injections

Comparison: 20% aluminum chloride solution

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	20% aluminum chloride solution	Botulinum toxin A injections				
Quality of life ¹ HHIQ2 No scale available. Follow-up: mean 13 weeks				50 (1 study ³)	⊕⊕⊖⊖ low ^{4,5}	Investigators report that at 4 weeks "subjects in BTX-A group noted statistically significant improvement compared with the 20%AICI group".
Efficacy HDSS reduction ≥ 26. Scale 1-4 Lower is better Follow-up: mean 4 weeks	32 per 100	88 per 100 (49 to 100)	RR 2.75 (1.53 to 4.96)	50 (1 study ³)	⊕⊕⊖⊖ low ^{4,5}	Generally, a change of at least -2 points HDSS score after treatment has been found to define a responder.
Safety Proportion patients with adverse events Follow-up: 4-12 weeks	92 per 100	12 per 100 (4 to 35)	RR 0.13 (0.04 to 0.38)	50 (1 study ³)	⊕⊕⊖⊖ low ^{4,5}	No serious adverse events were reported during the study in either group.

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

-
- 1 No composite score, no MID and no data at 12 weeks available
 - 2 Hyperhidrosis Impact Questionnaire
 - 3 Flanagan, King & Glaser, 2008
 - 4 Downgraded one level for serious risk of bias (open label study design, with high risk of performance and detection bias and selective reporting)
 - 5 Downgraded one level for serious imprecision (low sample size, not meeting optimal information size)
 - 6 Hyperhidrosis Disease Severity Score
-

Should botulinum toxin A injections vs suction curettage be used for axillary hyperhidrosis?

botulinum toxin A injections compared to suction curettage for axillary hyperhidrosis

Patient or population: patients with axillary hyperhidrosis

Intervention: botulinum toxin A injections

Comparison: suction curettage

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Suction curettage	Botulinum toxin A injections				
Quality of life - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	This was not assessed in the single study that was included concerning this comparison
Efficacy HDSS score change. Scale 1 to 4. Lower is better. Follow-up: mean 3 months	The mean reduction in the control group was 0.8 (0.18) points	The mean reduction in the intervention group was 1.55 (0.18).1,		20 (1 study) ²	⊕⊕⊖⊖ low ^{3,4}	A change of at least -1 has been associated with a 50% reduction in sweat production and a 2-point improvement with an 80% reduction (often called responders).
Safety Proportion adverse events Follow-up: mean 6 months			Not estimable	20 (1 study) ²	⊕⊕⊖⊖ low ^{3,4}	Botulinum toxin A group: 0 events in 20 participants; Suction curettage group: 4 events in 20 participants. The only reported side effects consisted of hyperpigmentation at the skin incision sites and dysesthesia in the axillary area 1 week after the procedure.

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1 The mean difference cannot be calculated due to the side-by-side design of this study

2 Ibrahim et al., 2013, side by side design

3 Downgraded with one level because of serious risk of bias (open label study design, with high risk of performance and detection bias. The side-by-side design can also interfere with the HDSS outcome)

4 Downgraded with one level because of serious imprecision (too few participants compared to the risk of an event in the control group)

Should botulinum toxin A high dose vs botulinum toxin A low dose be used for axillary hyperhidrosis?

botulinum toxin A high dose compared to botulinum toxin A low dose for axillary hyperhidrosis

Patient or population: patients with axillary hyperhidrosis

Intervention: botulinum toxin A high dose (Botox 75U and Dysport 200U)

Comparison: botulinum toxin A low dose (Botox 50U and Dysport 100U)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Botulinum toxin A low dose	Botulinum toxin A high dose				
Quality of life DLQ11. Scale from: 0 to 30. Lower is better. Follow-up: mean 4 weeks	The mean quality of life in the control group was 2.1 points	The mean quality of life in the intervention group was 1.60 lower (3 to 0.2 lower)		214 (1 study) ²	⊕⊕⊖⊖ low ^{3,4}	Minimal important difference is between 3 and 5.
Efficacy HDSS reduction ≥ 25 Scale 1-4 Lower is better Follow-up: mean 4 weeks	75 per 100	74 per 100 (64 to 87)	RR 0.99 (0.85 to 1.16)	214 (1 study) ²	⊕⊕⊖⊖ low ^{3,4}	Generally, a reduction of 2 points in HDSS score has been found to define a responder.
Safety Proportion patients with adverse events Follow-up: mean 96 weeks	See comment	See comment	Not estimable	43 (1 study) ⁶	⊕⊕⊖⊖ low ^{4,7}	Side by side study design. No serious adverse events. Minor adverse events (resolved in 1-4 days) included stinging during injection, skin irritation and mild fatigue after injection.

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1 Dermatology Life Quality Index

2 Lowe et al., 2007

3 Downgraded one level because of serious risk of bias (high risk of selection, performance, detection and attrition bias)

4 Downgraded one level because of serious imprecision (too few participants compared to the risk of an event in the control group)

5 Hyperhidrosis Disease Severity Scale

6 Heckmann & Plewig, 2005

7 Downgraded one level because of serious risk of bias (high risk of performance and detection bias due to the open label study design)

Should botulinum toxin A in saline vs botulinum toxin A in lidocaine be used for axillary hyperhidrosis?

botulinum toxin A in saline compared to botulinum toxin A in lidocaine for axillary hyperhidrosis

Patient or population: patients with axillary hyperhidrosis

Intervention: botulinum toxin A in saline

Comparison: botulinum toxin A in lidocaine

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Botulinum toxin A in lidocaine	Botulinum toxin A in saline				
Quality of life - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	This was not assessed in the two studies that were included concerning this comparison.
Efficacy VAS sweat intensity. Scale from: 0 to 100. Lower is better. Follow-up: mean 2 weeks	The mean VAS in the control group was 20.6mm	The mean VAS in the intervention group was 21.6mm 1,2		8 (1 study) ³	⊕⊖⊖⊖ very low ^{4,5}	No significant differences between the VAS scores from baseline to week 2 were reported by the investigators. No MID is known for hyperhidrosis.
Safety Proportion patients with adverse events Follow-up: 8 to 12 months	See comment	See comment	Not estimable ¹	37 (2 studies) ⁶	⊕⊖⊖⊖ very low ^{4,7}	In Güleç 2012, zero adverse events were reported. In Vadoud-Seyedi 2007, BTX-A in lidocaine treated side: 2 events; BTX-A in saline treated side: 1 events all had local heamatoma. ¹⁰

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1 The mean difference cannot be calculated due to the side-by-side design of this study

2 Botulinum toxin A in lidocaine group: mean from 78,1, SD 13.3 to 20,6mm, SD 7,8mm; Botulinum toxin A in saline group: mean from 78,1, SD 13.3 to 21,6mm, SD 0,9mm (P>0,05)

3 Güleç, 2012, side by side design

4 Downgraded one level because of serious risk of bias (high risk of performance and detection bias due to open label study design. The side-by-side study design can also interfere with the VAS sweat intensity)

5 Downgraded two levels because of very serious imprecision (far too few participants for the expected power of 0,8)

6 Güleç 2012, Vadoud-Seyedi 2007 (both side by side design)

7 Downgraded two levels because of very serious imprecision (far too few participants compared to the risk of an event in the control group)

Should botulinum toxin A injections vs botulinum toxin A iontophoresis be used for axillary hyperhidrosis?

botulinum toxin A injections compared to botulinum toxin A iontophoresis for axillary hyperhidrosis

Patient or population: patients with axillary hyperhidrosis

Intervention: botulinum toxin A injections

Comparison: botulinum toxin A iontophoresis

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Botulinum toxin A iontophoresis	Botulinum toxin A injections				
Quality of life - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	This was not assessed in the single study that was included concerning this comparison.
Efficacy - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	This was not assessed in the single study that was included concerning this comparison.
Safety Proportion patients with adverse events Follow-up: mean 6 months	See comment	See comment	Not estimable ¹	11 (1 study) ²	⊕⊖⊖⊖ very low ^{3,4}	There was no report of treatment related adverse effects in any side, besides pain, by any of the participants.

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ The relative and absolute effect of the outcomes cannot be calculated due to the side-by-side design of this study

² Montaser-Kouhsari 2014

³ Downgraded one level because of serious risk of bias (high risk of performance and detection bias due to open label study design)

⁴ Downgraded two levels because of very serious imprecision (far too few participants compared to the risk of an event in the control group)