



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 26 maj 2016. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s nämnd.

Antikolinerg behandling med Ditropan/oxybutynin jämfört med botulinum toxin A för patienter med extrem svettning (hyperhidros)

Det finns studier som visar på att både oxybutynin och botulinum toxin A har effekt vid behandling av hyperhidros. Finns det jämförande behandlingar mellan dessa behandlingsalternativ?

Fråga:

Finns det jämförande studier av Ditropan/oxybutynin och Botulinumtoxin A vad gäller effekt och biverkningar vid behandling av hyperhidros?

Sammanfattning

Både oxybutynin och botulinum toxin A tycks, enligt författarna till de systematiska översikterna, minska eller helt ta bort patienternas symptom. Oxybutynin tas som oral dos 1-2 gånger per dag och risken för biverkningar är enligt författarna relativt hög. Botulinum toxin A injiceras ungefär var 6-12 månad. Behandlingen är smärtsam men biverkningarna är få. Båda behandlingarna har enligt författarna effekter som kvarstår över tid [3, 4].

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom de enskilda studiernas kvalitet inte bedömts och resultaten inte vägts samman. Här redovisas därför endast de enskilda författarnas slutsatser.

Bakgrund

Primär hyperhidros är ett kroniskt tillstånd som kan leda till både psykosociala, arbetsmässiga och fysiska problem. Den orsakas av överaktivitet hos svettkörtlarna, vilket leder till en extrem svettning. Svettningen är vanligast på hand- och fotsulor, i armhålor, ansikte/nacke och hårbotten, men förekommer även på andra delar av



kroppen [1, 2]. I de flesta fall är orsaken bakom hyperhidrosen okänd, men en genetisk avvikelse på kromosom 14q har visat sig kunna ha samband med en ärftlig form av hyperhidros [4].

Hyperhidros brukar initialt behandlas med antiperspiranter som innehåller aluminium- eller zirconiumsalter [1, 2]. En annan initial behandling är ionofores, som innebär att patienten behandlas med en svag elektrisk ström i ett hand- eller fotvattenbad [1, 2]. Patienter som inte svarar på den initiala behandlingen kan erbjudas injektioner med botulinum toxin A i de områden där extrem svettning uppstår. Godkänd indikation är axillär hyperhidros. Behandlingen hindrar frisättningen av acetylkolin, vilket blockerar nervsignalerna som stimulerar svettkörtlarna i det behandlade området. Ett annat behandlingsalternativ är oral antikolinerg medicinering med till exempel oxybutynin. Denna indikation är dock inte godkänd i Sverige. Antikolinerga preparat blockerar muskarinreceptorerna så att acetylkolin inte kan binda, vilket hämmar nervsignalerna [1]. Behandlingen är systemisk och kan vara effektiv vid behandling av generell hyperhidros, det vill säga då patienten upplever svettning på mer än ett ställe [2]. Även muskarinreceptorer som är aktiva i andra sammanhang än för att styra svettkörtlarna kan påverkas av behandlingen.

Botulinum toxin finns i flera varianter, varav A är den vanligaste och mest studerade. Behandling med botulinum toxin-injektioner anses minska eller helt ta bort symptomen från hyperhidros och förutom att många patienter upplever behandlingen som smärtsam så är biverkningar inte vanligt förekommande. Uppföljning av patienter i upp till 11 år visar också på fortsatt effekt över tid [3]. Behandlingen behöver upprepas ungefär var 6-12 månad. Behandling med oxybutynin har också visats ha bra effekt på patienternas symptom och uppföljningar av patienter i upp till 17 månader visar på att effekten kvarstår. Det är dock flera patienter som avbryter behandling med oxybutynin, dels på grund av ovilja att kvarstå på medicinering under en längre tid, och dels på grund av vanligt förekommande antikolinerga biverkningar, som t.ex. muntorrhet, torra ögon, yrsel, suddigt seende, huvudvärk och problem med urinering [2-5]. Antikolinerga bieffekter kan också leda till förvirring hos framför allt äldre patienter.

Avgränsningar

Upplysningstjänsten har gjort sökningar (se avsnittet ”Litteratursökning”) i databaserna PubMed, Cochrane och Embase. Vi har även gjort sökningar i olika HTA-organisationers databaser, samt på andra svenska myndigheters hemsidor. Detta svar inkluderar studier som har undersökt effekten av oxybutynin eller botulinum toxin A som behandling vid hyperhidros. Ingen begränsning beträffande typ av hyperhidros eller beträffande patienternas ålder har använts. Icke-systematiska översiktsartiklar, konferensabstrakt, fallstudier och pågående studier har exkluderats. Studier på andra språk än engelska, svenska, norska och danska har också exkluderats.



Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning har totalt genererat 55 träffar. Vi har läst alla sammanfattningar. Av dessa har 17 artiklar bedömts kunna vara relevanta och lästs i fulltext. 2 artiklar ingår i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret har exkluderats på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen eller på grund av att de var osystematiskt genomförda (översikterna). Vi fann också en översikt av behandlingsstrategier [7] och en retrospektiv observationsstudie som jämför botulinumtoxin A och oxybutynin [8]. Observera att vi varken har bedömt kvaliteten på översikterna eller de ingående studierna. Det är sannolikt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

Tidigare upplysningstjänstsvår

I ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 2011-03-04 undersöktes vilken effekt behandling med botulinum toxin har på personer med extrem hand- och armsvett.

Systematiska översikter

Upplysningstjänsten har identifierat två systematiska översikter [4, 6] som undersökt effekten av botulinum toxin A och oxybutynin vid behandling av patienter med hyperhidros (Tabell 1).

I översikten av Lakraj [4] från 2013 sammanfattas effekten av olika behandlingsformer för primär hyperhidros. Författarna skriver att optimal dos av oxybutynin vid behandling av hyperhidros fortfarande är osäker och varierar mellan 5-7,5 milligram upp till två gånger per dag. De skriver vidare att oxybutynin troligtvis har effekt (nivå B – troliga effekter) mot hyperhidros. När det gäller behandling med botulinum toxin A anser författarna att det finns belägg för effekt vid behandling av axillär hyperhidros (godkänd indikation) (alla botulinum toxin A har sammantaget bevis nivå A – etablerat att effekter finns, men enskilda botulinum toxin A varierar i nivå från A till C) och att behandlingen troligtvis även har effekt vid palmär hyperhidros (alla botulinum toxin A sammantaget: nivå B – troliga effekter). Behandling med botulinum toxin A upplevs som smärtsam av patienterna och författarna rekommenderar att bedövningssalva eller spray först läggs på det område som ska behandlas. Vidare skriver författarna att patienter med hudinfektioner och patienter som är allergiska mot ingredienserna som ingår i botulinum toxin A blandningen inte bör få denna behandling. Patienter med muskelsjukdomar som ALS och Lou Gehrigs syndrom, patienter med dysfagi (myasthenia gravis eller Lambert Eatons syndrom) och andningssvårigheter bör också iaktta försiktighet vid behandling med botulinum toxin A.

I översikten av Nicholas [6] 2015 utvärderar författarna olika behandlingsalternativ vid så kallad craniofacial hyperhidros. Författarna anser att det är troligt att botulinum toxin A har effekt vid behandling av craniofacial hyperhidros (nivå B), och att verkan sitter i under 5-6 månader. Den huvudsakliga biverkningen var minskad



rörlighet i ansiktsmuskulaturen. Vid behandling med oxybutynin upplever omkring 80% av patienterna negativa biverkningar, som till exempel problem med urintömning, huvudvärk och muntorrhet, vid en uppföljningstid på 12 veckor. Författarna anser att det är troligt att oxybutynin har effekt vid behandling av cranofacial hyperhidros (nivå B).

Tabell 1 Systematiska översikter

| Inkluderande studier | Population | Utfallsmått |
|--|---|------------------------------------|
| Lakraj 2013 [4] | | |
| Oxybutyninbehandling 2 studier | Placebo vs oxybutynin, dubbelblindade. Totalt 190 patienter. Varierande behandlingsområde. | Minskad svettning efter behandling |
| Botulinum toxin A 5 studier | Placebo vs toxin, dubbelblindade. Totalt 831 patienter. Axillär hyperhidros (AH) | Minskad svettning efter behandling |
| Botulinum toxin A 3 studier | Placebo vs toxin, dubbelblindade. Totalt 50 patienter. Palmär hyperhidros (PH) | Minskad svettning efter behandling |
| Författarens slutsatser: "Topical and oral agents are probably effective (Level B) in hyperhidrosis and often are tired as first line remedies. Clinical practice and data from blinded studies indicate an efficacy level of B (probably effective) for A/Ona and A/Abo, Level C (possibly effective) for A/Inco and insufficient evidence (Level U) for B/Rima in AH. [...] Most BoNT [Botulinum toxin] practitioners find BoNT injections also fairly effective for PH [Palmär hyperhidros]." | | |
| Nicholas 2015 [6] | | |
| Oxybutyninbehandling 2 studier | Prospektiv studie. Inga kontroller. Totalt 91 hyperhidrospatienter, varav 66 med cranofacial hyperhidros (CH). | Minskad svettning efter behandling |
| Botulinum toxin A 2 studier | En botulinum toxin typ A1 vs botulinum toxin typ A2, dubbelblindad och randomiserad. En prospektiv, utan kontroller. Totalt 30 patienter med craniofacial hyperhidros (CH). | Minskad svettning efter behandling |



Författarens slutsatser:

"Clinical evidence supporting the effective treatment of CH [craniofacial hyperhidrosis] is weak due to a lack of randomised controlled trials. Based on our findings, we recommend topical glycopyrrolate, oral oxybutynin and intradermal botulinum toxin A as first-line therapies due to their high efficacy and favourable safety profiles reported in the available evidence."

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Charlotta Ryk och Jessica Dagerhamn vid SBU.



Litteratursökning

| PubMed via NLM 160211 | | |
|--|--|-------------|
| Behandling av hyperhidros med Oxybutynin eller Botulinum toxin | | |
| | Search terms | Items found |
| Population: | | |
| 1. | "Hyperhidrosis"[Mesh] OR "Hyperhidrosis Palmaris Et Plantaris" [Supplementary Concept] OR hyperhidro*[tiab] OR hyperhidro*[ot] OR sweating[tiab] OR perspiration[tiab] OR transpiration[tiab] OR diaphoresis[tiab] | 14800 |
| Intervention: | | |
| 2. | "oxybutynin" [Supplementary Concept] OR ditropan[tw] OR oxybutynin[tw] | 1354 |
| Control: | | |
| 3. | "Botulinum Toxins"[Mesh] OR botulin*[tw] OR botox OR onabotulinum[tiab] | 18824 |
| Combined sets: | | |
| 4. | #1 AND #2 | 49 |
| 5. | #1 AND #3 | 656 |
| 6. | #1 AND #2 AND #3 | 5 |
| Final | #1 AND #2 AND #3 | 5 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic [SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase



| Cochrane Library via Wiley 160211 | | |
|--|---|-------------|
| Behandling av hyperhidros med Oxybutynin eller Botulinum toxin | | |
| | Search terms | Items found |
| Population: | | |
| 1. | "Hyperhidrosis" OR "Hyperhidrosis Palmaris Et Plantaris" OR hyperhidro* OR "sweating" OR "perspiration" OR "transpiration" OR "diaphoresis" | 2245 |
| Intervention: | | |
| 2. | "oxybutynin" OR ditropan | 480 |
| Control: | | |
| 3. | "Botulinum Toxins" OR botulin* OR botox OR onabotulinum | 2219 |
| Combined sets: | | |
| 4. | #1 AND #2 | 9 |
| 5. | #1 AND #3 | 105 |
| 6. | #1 AND #2 AND #3 | 0 |
| Final | #1 AND #2 AND #3 | 0 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic [SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments



| Embase via embase.com 160211 | | |
|--|--|-----------------|
| Behandling av hyperhidros med Oxybutynin eller Botulinum toxin | | |
| | Search terms | Items found |
| Population: | | |
| 1. | 'hyperhidrosis'/exp OR 'hyperhidrosis' OR 'sweating'/exp OR 'sweating' OR 'diaphoresis'/exp | 31537 |
| Intervention: | | |
| 2. | 'oxybutynin'/exp OR 'oxybutynin' OR 'ditropan'/exp OR 'ditropan' | 5088 |
| Control: | | |
| 3. | 'botulinum toxin'/exp OR 'botulinum toxin' OR 'botulinum toxin A'/exp OR 'botulinum toxin A' OR 'botox'/exp OR botox OR onabotulinum | 28060 |
| Combined sets | | |
| 4. | #1 AND #2 | 154 |
| 5. | #1 AND #3 | 1297 |
| 6. | #1 AND #2 AND #3 | 54 |
| Final | #1 AND #2 AND #3 | 54 ¹ |

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

' ' = Citation Marks; searches for an exact phrase

¹ 4 av de 5 referenser som hittades i PubMed hittades även här. Totalt hittades därmed 55 unika referenser.

Referenser

1. Walling, H.W. and B.L. Swick, Treatment options for hyperhidrosis. Am J Clin Dermatol. 2011;12(5):285-95.
2. Gee, S., et al., Nonsurgical Management of Hyperhidrosis. Thoracic Surgery Clinics. 2008;18(2):141-55.
3. Stashak, A.B., et al., Management of hyperhidrosis. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2014;7:285-99.



4. Lakraj, A.A., N. Moghimi, and B. Jabbari, Hyperhidrosis: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013;5(4):821-40.
5. International Hyperhidrosis Society, www.SweatHelp.org
6. Nicholas, R., et al., Treatment of Primary Craniofacial Hyperhidrosis: A Systematic Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2015;16(5):361-70.
7. Pariser, D.M., et al., Incorporating Diagnosis and Treatment of Hyperhidrosis into Clinical Practice. *Dermatologic Clinics*. 2014;32(4):565-74.
8. Amini, M., et al., Patient's estimation of efficacy of various hyperhidrosis treatments in a Dermatological clinic. *Acta Dermato-Venereologica*. 2008;88(4):356-62.