



JDDDG



Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Fortbildung
Weiterbildung

Journal of the German Society of Dermatology

Sonderdruck

Randomisierte, plazebokontrollierte klinische Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Therapie mit Methanthelinium- bromid (Vagantin®) bei fokaler Hyperhidrose

Martina Hund, Ronald Sinkgraven, Berthold Rzany

Randomisierte, plazebokontrollierte klinische Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Therapie mit Methantheliniumbromid (Vagantin®) bei fokaler Hyperhidrose

Randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of oral methantheliniumbromide (Vagantin®) in the treatment of focal hyperhidrosis

Martina Hund, Ronald Sinkgraven, Berthold Rzany

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin, Berlin

JDDG; 2004 · 2:343–349

Eingereicht: 4. 11. 2003 | Angenommen: 23. 2. 2004

Schlüsselwörter

- Methantheliniumbromid
- Hyperhidrose
- Axilla
- Klinische Studie

Zusammenfassung

Hintergrund: Methantheliniumbromid (Vagantin®) ist ein quarternäres Ammoniumderivat mit anticholinerger Wirkung, das seit 1951 als orales Therapeutikum bei fokaler Hyperhidrose eingesetzt wird. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit lagen bisher nur in Form von Fallberichten und Fallserien vor. Wir berichten über die Ergebnisse der ersten randomisierten klinisch plazebokontrollierten Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit dieses Präparates.

Patienten/Material und Methoden: Insgesamt wurden 41 Patienten (davon 31 (76 %) weiblich) mit einem mittleren Alter (\pm Standardabweichung) von $28 \pm 9,8$ Jahren (Spannweite 18,7–54,8) in die Studie eingeschlossen. Voraussetzung für einen Studieneinschluß waren eine seit mindestens einem Jahr bestehende fokale Hyperhidrose der Achseln und/oder der Hände und deren gravimetrisch gemessene Schweißproduktion von mindestens 50 mg/min. Die Patienten erhielten täglich über 4 Wochen 2×50 mg Methantheliniumbromid bzw. Plazebo p.o. Zur Kontrolle des Therapieeffektes wurde zum einen die Schweißproduktion vor und unter Therapie bestimmt sowie die subjektive Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie erfragt.

Ergebnisse: Der Nachweis der Wirksamkeit gelang vor allem für Patienten mit gravimetrisch gesicherter axillärer Hyperhidrose von ≥ 50 mg pro min vor Therapie. Hier fanden sich unter Therapie deutliche Unterschiede zwischen Verum und Plazebo ($p = 0,02$, χ^2 -Test, zweiseitig).

Für die Gesamtgruppe zeigte sich für den Bereich der Achseln eine signifikante Verminderung der gravimetrischen Schweißproduktion in der Verumgruppe von $89,2 \pm 73,4$ mg/min vor Therapie auf $53,3 \pm 48,7$ mg/min unter Therapie ($p = 0,02$, Wilcoxon-Test, zweiseitig), wohingegen in der Plazebogruppe die Meßwerte mit $60,7 \pm 42,8$ mg/min vor Therapie und $59,1 \pm 40,6$ mg/min unter Therapie nahezu unverändert blieben ($p = 0,92$, Wilcoxon-Test, zweiseitig). Im Bereich der Hände konnten keine Unterschiede zwischen der Verum- und der Plazebogruppe gefunden werden.

Während der gesamten Studiendauer traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Einzige signifikante Nebenwirkung war die in der Verumgruppe zu erwartende Mundtrockenheit als bekannte Nebenwirkung oraler Anticholinergika.

Diskussion: Methantheliniumbromid wird seit Jahren in der Behandlung der fokalen Hyperhidrose verwendet. Bisher lagen zur Wirksamkeit und Sicherheit jedoch keine größeren Studien vor. In dieser Arbeit konnte erstmals in einer klinischen Studie eine Verminderung der Schweißproduktion im Bereich der Achseln bei guter Verträglichkeit nachgewiesen werden. Die Therapie der fo-

kalen *axillären* Hyperhidrose mit Methantheliniumbromid 2×50 mg/d p.o. kann deshalb empfohlen werden. Vor allem in den Fällen, in denen eine alleinige Lokalthherapie mit z. B. Aluminiumchloridhexahydratlösung sich als wenig wirksam erweist. Im Bereich der Hände konnte keine klinisch relevante Wirkung nachgewiesen werden.

Keywords

- Methanthelinium bromide
- Hyperhidrosis
- Axilla
- Randomised
- clinical trial

Summary

Background: Methanthelinium bromide is a quaternary ammonium derivate with anticholinergic activity. Since 1951 it has been used to treat patients with hyperhidrosis. However, all efficacy data has so far been limited to case reports and case series. We here report on the results of the first randomised clinical controlled trial on the efficacy and safety of methanthelinium bromide.

Patients and methods: A total of 41 patients with a mean age (\pm standard deviation) of 28 ± 9.8 years (Range 18.7–54.8) were included, 31 (76%) of them were females. Main inclusion criteria were are focal hyperhidrosis of a one year or longer duration and a gravimetrically assessed sweat production of ≥ 50 mg/min.

Patients were treated with 2×50 mg methanthelinium bromide or placebo orally daily for 4 weeks. The therapeutic effect was determined by repeated gravimetric measurement of sweat production and by recording the patients' degree of satisfaction.

Results: The efficacy was most pronounced for patients with an axillary hyperhidrosis of ≥ 50 mg/min ($p = 0.02$, χ^2 -test, two-sided). For the total group the main axillary sweat production decreased in the verum-treated arm from a mean value of 89.2 ± 73.4 mg/min prior to therapy to 53.3 ± 48.7 mg/min during therapy ($p = 0.02$, Wilcoxon test, two-sided). In contrast, no difference was detected in the placebo arm with 60.7 ± 42.8 mg/min prior to and 59.1 ± 40.6 mg/min during therapy ($p = 0.92$, Wilcoxon test, two-sided). For the palmar sweat production no difference between the verum- and the placebo-treated group was found.

No serious adverse events were reported. As expected, dryness of the mouth, a known adverse reaction of anticholinergics, was reported significantly more frequently in the verum-treated arm.

Conclusions: Methanthelinium bromide has been considered for many years as a therapeutic option for the treatment of focal hyperhidrosis. However, its efficacy and safety have not previously been investigated in controlled randomised studies. We demonstrated both a decline in axillary sweat production and good tolerance. Therefore, the treatment of axillary hyperhidrosis with methanthelinium bromide in a regimen of 50 mg twice daily can be recommended, especially in those cases which are refractory to topical treatment with for example aluminium chloride hexahydrate solution. In contrast, we found no evidence for a clinically relevant diminution of palmar sweating.

Einleitung

Hyperhidrose wird als Schwitzen definiert, welches das physiologische Maß überschreitet [1]. Prinzipiell wird zwischen einer generalisierten und einer fokalen Hyperhidrose unterschieden. Die fokale Hyperhidrose ist zumeist idiopathischer Natur, d. h. ein auslösendes Agens kann nicht gefunden werden. Klinisch äußert sich die fokale Hyperhidrose in – je nach Schweregrad – innerhalb von Sekunden entstehenden Schweißtropfen, die dann über die Kleidung als Schweißflecken sichtbar werden. Sub-

jektiv wird das fokale Schwitzen sehr unterschiedlich empfunden. So empfindet mancher Mensch, der ständig einen handtellergrößen Schweißfleck unter der Achsel hat, dies als nicht störend, ein anderer empfindet es als unangenehm, aber nicht behandlungsbedürftig, wieder ein anderer empfindet es als sehr störend und schämt sich dafür oder befürchtet berufliche Nachteile. Bei ca. 30 % der Patienten finden sich Anzeichen einer sozialen Phobie [2].

Verschiedene therapeutische Interventionen stehen zur Behandlung der fo-

kalen Hyperhidrose zur Verfügung: Aluminiumchloridhexahydrat als wichtigster Vertreter der Lokalthapeutika, intrakutane Botulinumtoxin-A-Injektionen, Leitungswasseriontophorese, orale Anticholinergika wie Bornaprin und Methantheliniumbromid sowie operative Verfahren wie die axilläre Saugkürettage oder die transthorakale endoskopische Sympathektomie.

Methantheliniumbromid ist ein quaternäres Ammoniumderivat mit anticholinergischer Wirkung. Es unterscheidet sich von Atropin durch das Überwiegen der

Blockade der ganglionären gegenüber der peripheren muskarinergen Übertragung. Methantheliniumbromid vermindert den Tonus der glatten Muskulatur im Bereich des Magen-, Darm- und Urogenitaltraktes. Es hemmt die Bronchial-, Speichel- und Schweißsekretion sowie die Magensäuresekretion und lähmt die Akkommodation.

Die Wirkungsdauer von Methantheliniumbromid nach oraler Gabe ist klinisch länger als die von Atropin; sie beträgt bei einer therapeutischen Dosis von 50–100 mg ca. 6 Stunden. Methantheliniumbromid ist mit der Indikation der Hyperhidrose seit 1951 im Handel. Durch Einzelfallberichte wurde die Wirkung von Methantheliniumbromid bei der Hyperhidrose beschrieben [3, 4, 5, 6]. Bisher fanden aber keine klinisch kontrollierten Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit statt.

Ziel dieser doppelblinden plazebokontrollierten Studie war deshalb herauszufinden, ob bei fokaler Hyperhidrose mit einer oralen Therapie mit Methantheliniumbromid die Schweißproduktion zufriedenstellend unterdrückt werden kann.

Patienten/Material und Methoden

Die Studie wurde als randomisierte plazebokontrollierte klinische Doppelblindstudie im Rahmen der Nachzulassung des Präparates durchgeführt und war als solche bei den entsprechenden Behörden angemeldet. Eingeschlossen wurden nach Ausschluß von Kontraindikationen, schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder interferierender Medikation 18–65jährige Patienten, die seit länger als einem Jahr unter Hyperhidrose der Achseln und/oder der Hände litten und bei denen eine vorausgegangene Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat und/oder Leitungswasseriontophorese fehlgeschlagen war. Die gravimetrisch bestimmte Schweißmenge mußte an beiden Achseln und/oder Händen mindestens 50 mg/min betragen.

Die Patienten erhielten nach Randomisierung eine Therapie mit Methantheliniumbromid bzw. Plazebo Dragees. Die Dragees mußten morgens und mittags (je ein Dragee) im Abstand von 6 Stunden eingenommen werden. Die Therapiedauer innerhalb der Studie betrug insgesamt 4 Wochen. Nach 2 Wochen Tabletteneinnahme erfolgte die erste Kontrolluntersuchung, nach 4 Wochen

die zweite Kontroll- und gleichzeitig die Abschlußuntersuchung. Primäre Zielgröße war die Verminderung der gravimetrisch bestimmten Schweißproduktion unter Therapie auf unter 50 mg/min. Sekundäre Zielgrößen waren die absoluten Meßwerte der Schweißproduktion, die mittlere individuelle prozentuale Verringerung der Schweißproduktion sowie Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse. Die quantitative Bestimmung der abgetrennten Schweißmenge erfolgte mittels Gravimetrie. Hierzu wurde zunächst Filterpapier (1×4-Kaffee-Filter der Firma Melitta®) gewogen. Nach Abtrocknen der zu messenden Hautareale mit saugfähigen Papierhandtüchern wurde im Bereich der Achseln das Filterpapier mit Hilfe einer Plastikrolle für eine Minute unter die Achseln geklemmt, um im Anschluß erneut gewogen zu werden. Für die Messung im Bereich der Hände wurde das Filterpapier auf einen Tisch gelegt, auf das der stehende Patient mit konstantem Druck seine Handflächen auflegte. Die aus dem Abwiegen resultierenden Differenzen der Filterpapiere wurden als Schweißmenge in mg/min dokumentiert. Aus den beiden Meßwerten der rechten bzw. linken Seite wurde für die jeweilige Lokalisation (Achsel oder Hand) ein Mittelwert gebildet. Wegen starker Variabilität der gravimetrischen Meßwerte erfolgte eine Zusammenfassung der Werte (im Sinne einer Doppelbestimmung) der Zeitpunkte Woche –2 und 0 zu „vor Therapie“ und der Woche 2 und 4 zu „unter Therapie“.

Zur Bewertung der Sicherheit der Therapie wurden die Patienten nach unerwünschten Ereignissen befragt und es wurde ein Schirmer-Test zur Beurteilung des Einflusses von Methantheliniumbromid auf die Tränensekretion durchgeführt. Hauptauswertung war die Intention-to-treat (ITT) Auswertung. Die ITT-Population umfaßt alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Anwendung der Prüfmedikation und mindestens einer Zielgrößenuntersuchung nach Aufnahmebefund bei Studienbeginn.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SAS®. Die Hauptauswertungen erfolgten mit dem Wilcoxon-Test für unverbundene (Vergleich der Gravimetriewerte zwischen Verum und Plazebo vor bzw. unter Therapie) und für verbun-

dene Stichproben (Vergleich der Gravimetriewerte vor und unter Therapie für Verum bzw. Plazebo). Alle Testungen erfolgten zweiseitig.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 41 Patienten in die ITT-Auswertung eingeschlossen. 23 wurden in die Verumgruppe, 19 in die Plazebogruppe randomisiert (s. Abbildung 1). Ein Patient zog nach Medikationsausgabe seine Einwilligung zurück, bei einem anderen Patienten wurde die Studie wegen eines pathologischen Schirmerwertes unter Medikation abgebrochen. Das mittlere Alter in der Verumgruppe lag bei $25,2 \pm 6,8$ Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung) (Spannweite 18,7 bis 42,7), in der Plazebogruppe bei $31,5 \pm 11,9$ Jahren (Spannweite 18,9 bis 54,8) ($p = 0,04$, Wilcoxon-Test). In beiden Studienarmen wurden ungefähr dreimal mehr Frauen eingeschlossen als Männer: im Verumarm 18 Frauen (78%), im Plazeboarm 13 Frauen (72%). Unterschiede in der Geschlechterverteilung bestanden damit nicht ($p = 0,72$, Fisher's exact Test).

Verum- und Plazebogruppe unterschieden sich im Schweregrad der axillären Hyperhidrose. Die Patienten, die Verum erhielten, wiesen mit $89,21 \pm 73,44$ mg/min vor Randomisierung deutlich höhere Gravimetriemesswerte auf als die Placebopatienten mit $60,74 \pm 42,83$ mg/min ($p = 0,06$, Wilcoxon-Test). Die Meßwerte der Verumgruppe näherten sich unter Therapie den Meßwerten der Plazebogruppe an: die Werte für die Verumgruppe lagen bei $53,3 \pm 48,7$ mg/min, für die Plazebogruppe bei $59,1 \pm 40,6$ mg/min ($p = 0,48$, Wilcoxon-Test) (s. Abbildung 2 und Abbildung 3).

In der Gesamtgruppe verminderte sich die gravimetrisch gemessene Schweißproduktion bei 16 der 23 Verumpatienten und 9 der 18 Plazebopatienten auf unter 50 mg/min ($p = 0,21$, χ^2 -Test).

In der Patientengruppe, bei der vor Behandlung Gravimetriewerte von ≥ 50 mg/min axillär vorlagen, zeigt sich in der Verumgruppe bei 12 von 18 Patienten und in der Plazebogruppe bei 2 von 9 Patienten eine Verminderung der Gravimetriewerte auf < 50 mg/min. Dieser Unterschied war mit einem p -Wert von 0,02 signifikant (χ^2 -Test, zweiseitig).

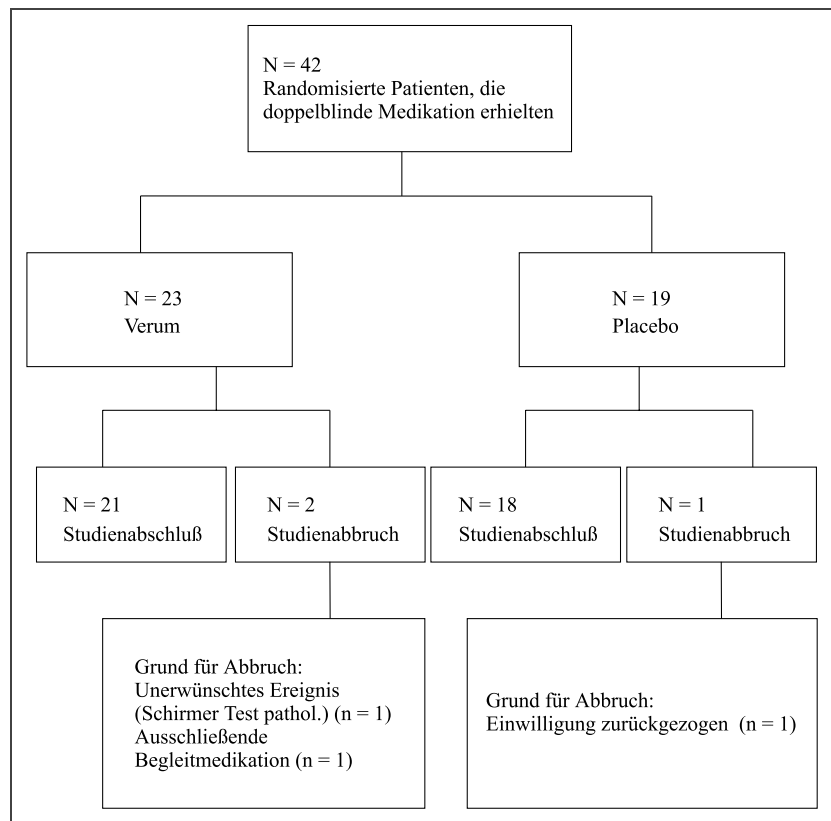


Abbildung 1: Übersicht über die randomisierten Patienten. Verteilung in die Verum- und Placebogruppe.
Figure 1: Overview of randomised patients. Distribution of patients to the verum and placebo group.

Die mittlere individuelle prozentuale Verringerung der axillären Schweißproduktion unter Therapie lag in der Verumgruppe bei 25 % ± 55 %. In der Pla-

zobogruppe hingegen war eine mittlere individuelle prozentuale Zunahme um 17 % ± 66 % zu beobachten (p = 0,02; Wilcoxon-Test).

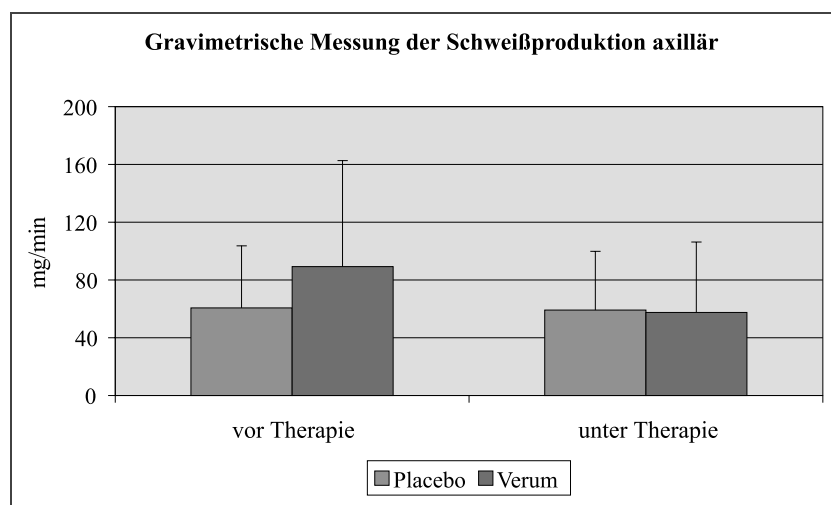


Abbildung 2: Gravimetrische Messung der axillären Schweißproduktion vor und unter Therapie mit 2 × 50 mg Methantheliniumbromid.
Figure 2: Gravimetrically measured axillary sweat production prior to and under treatment with 2 × 50 mg methanthelinium bromide.

Für die palmare Hyperhidrose betragen die Gravimetriewerte vor Therapie in der Verumgruppe 57,6 ± 38,4 mg/min und in der Placebogruppe 60,1 ± 31,9 mg/min (p = 0,68, Wilcoxon-Test). Unter Therapie lagen die Werte in der Verumgruppe bei 44,9 ± 28,8 mg/min, in der Placebogruppe bei 50,2 ± 24,7 mg/min (p = 0,44, Wilcoxon-Test). Für die Schweißproduktion im Bereich der Hände lag die individuelle prozentuale Verringerung unter Therapie mit Verum bei 14 % ± 33 %, in der Placebogruppe bei 10 % ± 25 % (p = 0,44, Wilcoxon-Test).

Aufgrund der mangelnden Strukturgleichheit der Verum- und Placebogruppe bei Patienten mit axillärer Hyperhidrose mit deutlich höheren Ausgangswerten in der Gravimetrie der Verumgruppe erfolgte eine weitere zuvor nicht geplante explorative Auswertung. Innerhalb dieser Auswertung erfolgte für Verum- und Placeboarm getrennt der Vergleich der Gravimetriewerte unter Therapie zu vor Therapie. Die gravimetrische Messung der Schweißproduktion im Bereich der Achseln sank in der Verumgruppe von 89,2 ± 73,4 mg/min vor Therapie auf 53,3 ± 48,7 mg/min unter Therapie entsprechend einer Differenz von 35,9 ± 84,1 mg/min (p = 0,02, Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben). In der Placebogruppe hingegen blieben die Werte mit 60,7 ± 42,8 mg/min vor Therapie und 59,1 ± 40,6 mg/min unter Therapie quasi unverändert entsprechend einer Differenz von 1,60 ± 39,94 mg/min (p = 0,92, Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Subjektive Zufriedenheit mit der Therapie

In Woche 4 waren ungefähr die Hälfte der Placebo- und Verumpatienten mit der Therapie zufrieden: in der Placebogruppe 9 von 18 Patienten (50 %), in der Verumgruppe 11 von 21 (47,6 %).

Nebenwirkungen

Die Mundtrockenheit war die häufigste Nebenwirkung in der Verumgruppe. Mundtrockenheit trat signifikant häufiger in der Verum- als in der Placebogruppe auf (p = 0,01 bzw. p = 0,02, χ^2 -Test in Woche 2 bzw. 4, Tabelle 1). Bei den gezielt erfragten und unerwünschten Wirkungen wie Beschwerden beim Wasserlassen, Steigerung der Herzfrequenz, Akkommodationsstörungen, erhöhter Augeninnendruck, Haut-

veränderungen, Obstipation fanden sich keine Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe. Gleiches gilt für die sonstigen dokumentierten unerwünschten Ereignisse. Auch der Schirmer-Test-1 und -2 als Maß für die Trockenheit des Auges sowie Blutdruck und Puls zeigten keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

Diskussion

Orale Anticholinergika sind ein fester Bestandteil der Therapie der generalisierten und der therapieresistenten fokalen Hyperhidrose. Die vorhandene Evidenz für diese Therapieform beschränkt sich bei der fokalen Hyperhidrose – und dies gilt sowohl für Methantheliniumbromid als auch Bornaprin – auf Einzelfallberichte und kleinere Fallserien [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Bisher lagen keine klinisch kontrollierten Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit dieser Präparate bei der genannten Indikation vor.

Ziel dieser ersten klinisch kontrollierten doppelblinden Studie war deshalb die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Gabe von Methantheliniumbromid 2 x 50 mg/Tag bei der fokalen Hyperhidrose.

In der ITT-Auswertung, in die 41 Patienten eingeschlossen werden konnten, zeigten sich für die axilläre und palmare Hyperhidrose unter Therapie keine Unterschiede in den absoluten Gravimetriewerten zwischen der Verum- und Placebogruppe. Auch die Anzahl der Patienten, bei denen es unter einer Therapie zu einer Verminderung der Gravimetrie zwischen der Verum und Placebogruppe auf < 50 mg/min kam, unterschied sich nicht. Unterschiede fanden sich bei der axillären Hyperhidrose hingegen zwischen der Verum- und Placebogruppe vor Beginn der Therapie. Durch die Therapie wurden die Unterschiede zwischen beiden Gruppen unkenntlich. Aufgrund der Strukturungleichheit der Verum- und Placebogruppe konnte statistisch für die Gesamtgruppe die Wirksamkeit strenggenommen nicht nachgewiesen werden. Die Strukturungleichheit ist möglicherweise bedingt durch das relative Überwiegen von jüngeren Patienten mit stärkeren Gravimetriewerten, also schwererer axillärer Hyperhidrose in der Ver-

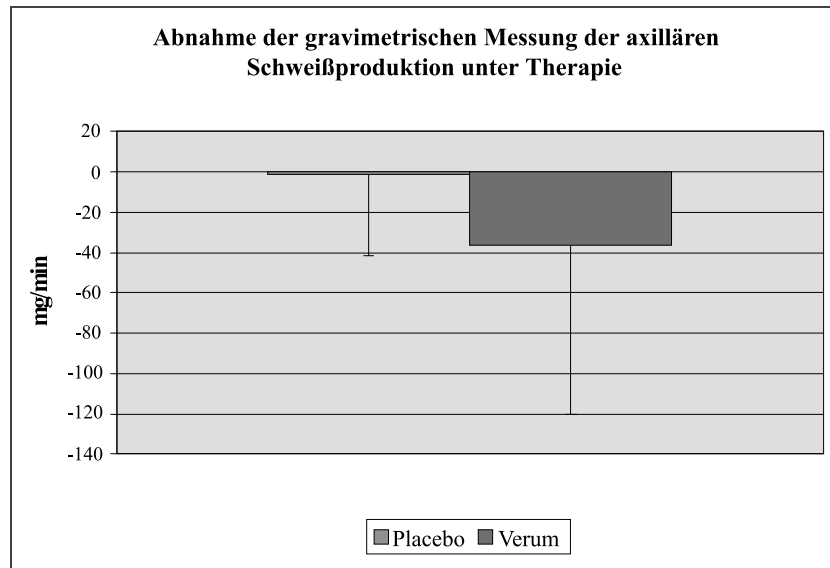


Abbildung 3: Abnahme der gravimetrischen Messung der axillären Schweißproduktion im Verum- und Placebo-Arm.

Figure 3: Decrease of gravimetrically measured axillary sweat production under treatment for verum and placebo.

umgruppe. Um in zukünftigen Studien zur axillären Hyperhidrose entsprechende Ungleichgewichte zu vermeiden, sollten das Alter oder die initialen Gravimetriewerte als Stratifizierungsmerkmal verwendet werden.

Aufgrund der Strukturungleichheit erfolgten für die axilläre Lokalisation im ursprünglichen Studienprotokoll nicht geplante explorative Auswertungen. Eine Subgruppenanalyse der Patienten, die schon vor der Therapie Gravimetriewerte von ≥ 50 mg axillär aufwiesen, zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen zugunsten von Me-

thantheliniumbromid. Weiterhin wurden Verum- und Placeboarm getrennt nach Unterschieden in den Gravimetriewerten unter Behandlung im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt untersucht. In dieser Auswertung zeigte sich in der Verumgruppe eine signifikante Reduktion der gravimetrisch gemessenen Schweißproduktion, wohingegen die Schweißproduktion in der Placebogruppe praktisch unverändert blieb.

Befragt nach der subjektiven Zufriedenheit mit der Therapie gaben sowohl in der Verum- wie auch in der Placebogruppe die Hälfte der Patienten an, mit

Tabelle 1: Häufigkeit der Mundtrockenheit (alle Patienten).

Table 1: Frequency of dryness of the mouth (all patients).

Mundtrockenheit	Woche 2 n = 41		Woche 4** n = 39	
	Placebo	Verum	Placebo	Verum
Ja	2 (11,1 %)	11 (47,8 %)	1 (5,6 %)	8 (34,8 %)
Nein	16 (88,9 %)	12 (52,2 %)	17 (94,4 %)	13 (65,2 %)
p*	0,01		0,02	

* χ^2 -Test, zweiseitig

** Woche 4: in der Verumgruppe 2 fehlende Werte aufgrund von Studienabbruchern

der Therapie zufrieden zu sein. Dies könnte daran liegen, daß die Zufriedenheit nur als Gesamtbeurteilung abgegeben werden konnte und somit Patienten aus der Verumgruppe zwar mit der Wirkung des Präparates zufrieden waren, durch die Nebenwirkung der Mundtrockenheit jedoch die Gesamtzufriedenheit geringer eingestuft haben.

Diese Daten unterstützen die Wirksamkeit der oralen Therapie mit 2×50 mg Methantheliniumbromid in der Behandlung der therapierefraktären axillären Hyperhidrose. Für eine klinisch relevante Wirksamkeit von Methantheliniumbromid bei der palmaren Hyperhidrose ergaben die vorliegenden Daten keinen Hinweis.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei den 41 Patienten nicht auf. Erwartungsgemäß führten im Vergleich zur Placebogruppe signifikant mehr Patienten in der Verumgruppe eine Mundtrockenheit auf.

Unsere Ergebnisse bestätigen vorangehende Fallberichte und Fallserien zu den oralen Anticholinergika bei fokaler Hyperhidrose. So konnten *Fuchslocher* und *Rzany* [5] bei einer Patientin mit axillärer Hyperhidrose eine Verminderung der Gravimetriewerte um 52 mg/min unter 2×50 mg Methantheliniumbromid beobachten. Auch zur oralen Therapie mit einem anderen oralen Anticholinergikum, Bornaprin, findet sich eine Fallserie (n = 12) von *Castells Rodellas* et al. [7]. Hier kam es bei allen Patienten innerhalb von 4 Wochen zu einer „bemerkenswerten Besserung der Symptomatik“. Da sich Dosierungsangaben des Bornaprins in verschiedenen Abschnitten der Arbeit widersprechen und die Art der Durchführung des Iod-Stärke-Tests als objektives Meßkriterium unklar bleibt, ist diese Arbeit jedoch nur bedingt interpretierbar, so daß beide auf dem deutschen Markt vorhandenen Anticholinergika nicht wirklich miteinander verglichen werden können.

Die oralen Anticholinergika stellen nur eine Therapieoption der axillären Hyperhidrose dar und sollten deshalb immer in Zusammenhang mit den anderen Therapieoptionen gesehen werden.

An erster Stelle steht bei der Therapie der axillären Hyperhidrose das **Aluminiumchloridhexahydrat** [9, 10, 11, 12]. Die vorhandenen Studien unterscheiden sich in der Methodik. Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, daß der

überwiegende Teil der behandelten Patienten mit der Therapie zufrieden war. An Nebenwirkungen wurden Hautreizungen, teilweise als miliariaartige Hautveränderungen [10] und Juckreiz [11] beobachtet.

Die Wirksamkeit der **Leitungswasseriontophorese** bei Hyperhidrosis axillaris ist umstritten und abhängig vom verwendeten Gerätetyp. So berichten *Hölzle* und *Ruzicka* in einer Fallserie mit Patienten [13] über eine schlechte Wirkung dieser Therapie mit einem batteriebetriebenen Kleingerät. *Midtgaard* et al. [14] hingegen sprechen von überwiegend exzellenten Ergebnissen, die mit einem den heute gebräuchlichen Geräten ähnlichen Gerät erzielt wurden. Zur jüngsten Therapiealternative der axillären Hyperhidrose mit **intra-kanalen Botulinumtoxininjektionen** liegen zwei größere klinisch kontrollierte Studien vor [15, 16], in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Botulinumtoxininjektionen bei axillärer Hyperhidrose deutlich dokumentiert werden konnte. Die meisten Nebenwirkungen werden als mild oder moderat berichtet, einziger statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe war ein subjektiver Anstieg der Schweißproduktion an anderen Körperstellen nach Behandlung der axillären Hyperhidrose mit Verum (sog. kompensatorisches Schwitzen).

Neben den konservativen Methoden stehen zur Behandlung der fokalen axillären Hyperhidrose auch operative Methoden zur Verfügung. Dies sind zum einen die axilläre Saugkürettage und zum anderen die Sympathektomie. Diese operativen Interventionen sind zumeist nur durch Fallserien dokumentiert.

Von *Rompel* und *Scholz* [17] wurden 90 Patienten mit operativer Entfernung der axillären Schweißdrüsen mittels **Kürettage** dokumentiert. Diesen neunzig Patienten wurden 23 Patienten, die mit Botulinumtoxin behandelt wurden, gegenübergestellt. 91 % der operierten und 96 % der mit Botulinumtoxin behandelten Patienten gaben an, sie würden die Therapie weiterempfehlen. Nebenwirkungen der Operation waren partielle epidermale Nekrose, Wundinfektion und Hämatom. Keine Nebenwirkungen wurden bei Behandlung mit Botulinumtoxin beobachtet.

Eine Reduktion der Schweißproduktion um 38 % mittels Kürettage fanden

Proebstle et al. [18]. An lokalen Nebenwirkungen traten Narben, Indurationen, Ekchymosen, Pigmentierung, partielle Alopezie, Schmerzen, Parästhesien, Ulzeration und Serom auf.

Die endoskopische **thorakoskopische Sympathektomie** (ETS) ist ein im Vergleich deutlich invasiverer Eingriff, der sowohl intraoperativ als auch kurz- und langfristig postoperative Komplikationen mit sich bringen kann [19, 20, 21, 22]. In den aufgeführten Arbeiten wurde als häufigste Nebenwirkung die kompensatorische Hyperhidrose (teilweise als unerträglich eingestuft) beobachtet, seltener wurden Nebenwirkungen wie Schmerzen/Parästhesien an der Trokareinstichstelle [19, 20], Schmerzen beim Atmen [19, 20], größtenteils vorübergehende einseitige und zweiseitige Horner Symptomatik [19, 20, 22], Ptosis und postoperativer Pneumothorax [19], gustatorisches Schwitzen [19], Blutungen, teils mit nachfolgender offener Thorakotomie [20], sowie Hautsensationen bei Verzehr von süßen, sauren, scharfen Speisen [20] beschrieben.

Methantheliniumbromid wird seit Jahren in der Behandlung der fokalen Hyperhidrose verwendet. Bisher lagen zur Wirksamkeit und Sicherheit dieses Präparates wie auch zu den meisten anderen Interventionen bei Hyperhidrose – mit der Ausnahme von Botulinumtoxin A – jedoch keine klinisch kontrollierten Studien vor. In dieser Studie konnte erstmals eine Verminderung der Schweißproduktion im Bereich der Achseln bei guter Verträglichkeit nachgewiesen werden. Methantheliniumbromid zeigte eine Wirkung in der Verumgruppe der axillären Hyperhidrosepatienten im Vergleich zur Placebogruppe, wenngleich beiden Gruppen unterschiedliche Ausgangsmeßwerte zugrunde lagen. Eine Wirksamkeit von Methantheliniumbromid kann dennoch angenommen werden. Sie sollte in zukünftigen Studien stratifiziert nach den Ausgangsgravimetriemeßwerten analysiert werden.

Aufgrund der häufig auftretenden Mundtrockenheit sollte die Therapie Patienten mit systemischer Hyperhidrose und solchen Patienten mit fokaler Hyperhidrose vorbehalten bleiben, bei denen eine alleinige Lokalthherapie mit z. B. Aluminiumchloridhexahydratlösung sich als wenig wirksam erweist. Hier kann eine gezielt eingesetzte Gabe von Methantheliniumbromid als Kom-

binationsbehandlung mit anderen Therapieformen zu einer deutlichen Besserung führen.

Interessenkonflikt

Die Durchführung der Studie wurde durch die Firma Riemser Arzneimittel AG finanziert. <<<

Korrespondenzanschrift

M. Hund
Division of Evidence Based Medicine (dEBM)
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité-Mitte
Schumannstr. 20/21
D-10117 Berlin
Tel.: 0 30-4 50 51 82 83
Fax: 0 30-4 50 51 89 27
E-mail: martina.hund@charite.de
Internet: www.debm.de

Danksagung

Unser Dank gilt zum einen Frau Dr. med. Monika Fuchslocher und Herrn Dr. med. Thomas Allgäuer, die als Prüfärzte die Patienten im Studienzentrum Mannheim betreuten. Weiterhin möchten wir uns bei Herrn Gerald Splettstösser vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Charité bedanken für die wertvollen Ratschläge zur statistischen Auswertung der Daten.

Literatur

- 1 Rzany B, Hund M. Focal hyperhidrosis. *Hautarzt* 2003; 54: 767–780.
- 2 Weber A, Sinkgraven R, Schuhmann M, Heckmann M, Elsner P, Rzany B, Heger S. Focal Hyperhidrosis, Anxiety and Depression: Effect of Treatment with Botulinumtoxin A. *Allergologie* 2001; 24: 211.
- 3 Methantheliniumbromid (Vagantin®) Fachinformation und Monographie 27. Erg. Lieferung ZRvA/April 1990
- 4 Canaday BR, Stanford RH. Propantheline bromide in the management of hyperhidrosis associated with spinal cord injury. *Annals of Pharmacotherapy* 1995; 29: 489–492.
- 5 Fuchslocher M, Rzany B. Orale anticholinerge Therapie der fokalen Hyperhidrose mit Methantheliniumbromid (Vagantin®). *Erste Daten zur Wirksamkeit. Hautarzt* 2002; 53: 151–152.
- 6 Kneisley LW. Hyperhidrosis in Paraplegia. *Arch Neurol* 1977; 34: 536–539.
- 7 Castells Rodellas A, Moragon Gordon M, Ramiresz Bosca A. Efecto de la Bornaprina en las Hiperhidrosis localizadas. *Med Cut ILA* 1987; 15: 303–305.
- 8 Drechsler S. Einsatz von Bornaprin bei der Hyperhidrosis. *Dt Derm* 1996; 44: 1.
- 9 Rayner CRW, Ritchie ID, Stark GP. Axillary hyperhidrosis. 20 % aluminium chloride hexahydrate and surgery. *Br Med J* 1980; i: 1168.
- 10 Graber W. Eine einfache, wirksame Behandlung der axillären Hyperhidrose. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1977; 66: 1080–1084.
- 11 Brandrup F, Larsen PO. Axillary hyperhidrosis: local treatment with aluminium chloride hexahydrate 25 % in absolut ethanol. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1978; 58: 461–465.
- 12 Aulepp H. Zur Behandlung der lokalen Hyperhidrose. *Z Hautkr* 1975; 50: 917–921.
- 13 Hölzle E, Ruzicka T. Treatment of hyperhidrosis by a battery-operated iontophoretic device. *Dermatologica* 1986; 172: 41–7.
- 14 Midtgaard K. A new device for the treatment of hyperhidrosis by iontophoresis. *Br J Dermatol* 1986; 114: 485–488.
- 15 Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001; 344: 488–93.
- 16 Naumann M, Lowe NJ. Efficacy and safety of botulinum toxin A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: a randomized, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 323 (7313): 596–9.
- 17 Rompel R, Scholz S. Subcutaneous curettage vs. injection of botulinum toxin A for treatment of axillary hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001; 15: 207–211.
- 18 Proebstle TM, Schneiders V, Knop J. Gravimetrically controlled efficacy of subcorial curettage: a prospective study for treatment of axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2002; 28: 1022–1026.
- 19 Herbst F, Plas EG, Függer R, Fritsch A. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long-term results of 480 operations. *Ann Surg* 1994; 220: 86–90.
- 20 Heuberger J, Furrer M, Habicht J, Inderbitzi R. Indikation und Ergebnisse der videothorakoskopischen Sympathektomie. *Dtsch Med Wschr* 2000; 125: 817–821.
- 21 Lin CC, Mo LR, Lee LS, Ng SM, Hwang MH. Thoroscopic T2-sympathetic block by clipping-a better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris: experience with 326 cases. *Eur J Surg* 1998; Suppl 580: 13–16.
- 22 Adams DCR, Wood SJ, Tulloh BR, Baird RN, Poskitt KR. Endoscopic transthoracic sympathectomy: experience in the south west of england. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6: 558–562.