



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-066 Glycopyrronium

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Glycopyrronium
[primäre axilläre Hyperhidrose]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Leitungswasseriontophorese (zur Hyperhidrosisbehandlung, gepulster Strom) *[gelistet im Hilfsmittelverzeichnis]*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

nicht zutreffend

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glycopyrronium	<i>Erwartetes Anwendungsgebiet:</i> Zur äußerlichen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrosis bei Erwachsenen.
Clostridium botulinum Toxin Typ A M03A X01 Botox (lokale Injektion)	<u>Erkrankungen der Haut und mit der Haut verbundene Erkrankungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
Bornaprin-hydrochlorid N04A A11 Sormodren (Tablette)	<ul style="list-style-type: none"> [...] Hyperhidrosis
Methanthelinium-bromid D11AA Vagantin RIEMSER (Tablette)	<p>Vagantin® RIEMSER wird angewendet bei persistenter exzessiver idiopathischer primärer Hyperhidrosis axillaris, d. h. es dient bei sonst Gesunden zur Verminderung einer fortbestehenden temperaturunabhängigen, erheblich übersteigerten, das tägliche Leben stark störenden krankhaften Schweißdrüsenaktivität unter den Achseln.</p> <p>Dieses Symptom muss mindestens seit einem Jahr bestehen und ist mit topischen (äußerlichen) Behandlungen nicht ausreichend zu kontrollieren.</p> <p>Vagantin® RIEMSER wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Methenamin D11AA03 Antihydral (Salbe)</p>	<p>Starke Schweißabsonderungen, besonders Fuß-, Hand- und Achselschweiß. (Antihidrotikum zur topischen Anwendung)</p>
<p>Phenol-Methanal- Harnstoff-Poly- kondensat- Natriumsalz, sulfoniert D04AX01 Tannolact 40% Badezusatz</p>	<p>Tannolact® wird bei Hauterkrankungen angewendet, die mit Entzündungen, Nässen und Juckreiz verbunden sind. Aufgrund der Darreichungsform ist Tannolact® besonders geeignet zur symptomatischen Behandlung von akuten, entzündlichen, nässenden und juckenden Hauterkrankungen an schwer zugänglichen Hautpartien (z. B. in den Körperfalten und im Anal- und Genitalbereich) und zur unterstützenden Behandlung bei Windeldermatitis und übermäßiger Schweißsekretion (Hyperhidrosis).</p>
<p>Phenol-Methanal- Harnstoff-Poly- kondensat- Natriumsalz, sulfoniert D04AX z.B. Tannosynt flüssig</p>	<p>Akut entzündliche, nässende und juckende oberflächliche Hauterkrankungen, insbesondere in Hautfalten (Achselhöhlen, Genital-Anal-Bereich, unter der Brust, zwischen den Oberschenkeln, den Fingern und Zehen). Dazu gehören zum Beispiel: Hautentzündungen im Windelbereich (Windeldermatitis) beim Säugling und Kleinkind, die Lokalbehandlung juckender Hautausschläge, wie z. B. Windpocken oder die vermehrte Schweißabsonderung (Hyperhidrosis).</p>
<p>Salbeiblätter D11AA z.B. Salvysat (Tablette)</p>	<p>Vermehrte Schweißbildung Vor Einnahme des Präparates ist die vermehrte Schweißbildung ärztlich abzuklären.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Fischer Taxe

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-333 (Glycopyrronium)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Oktober 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	20
Referenzen	23
Anhang	24

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur topischen Behandlung von primärer axillärer Hyperhidrosis bei erwachsenen Patienten.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hyperhidrosis durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.09.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 70 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Stuart ME et al., 2021 [3].

A systematic evidence-based review of treatments for primary hyperhidrosis.

Fragestellung

What is the evidence regarding the efficacy, health-related quality of life, satisfaction and safety of four interventions (Aluminum compounds, Anticholinergics, Botulinum toxin and Medical device therapies (f.e. iontophoresis, curettage)) used in the treatment of primary hyperhidrosis of the head, axilla, palms and soles in children and adults?

Methodik

Population:

- patients with primary hyperhidrosis involving axillae, palms, soles or head without age restriction

Intervention:

- Aluminum compounds
- Anticholinergics (topical and systemic)
- Botulinum toxin
- Medical device therapies: iontophoresis, curettage, laser therapy, microwave, fractional needle radiotherapy and ultrasound

Komparator:

- placebo, no treatment or any of the commonly used treatments listed above

Endpunkte:

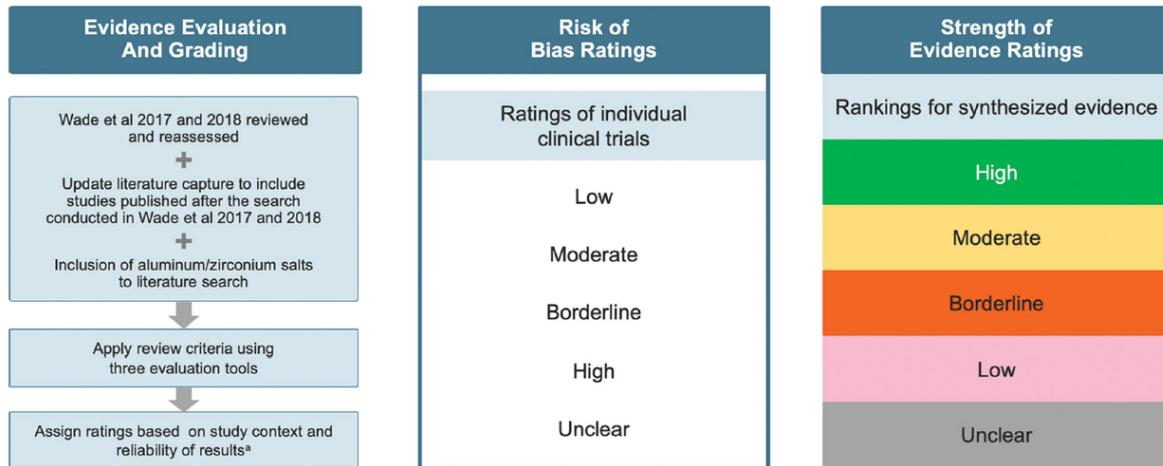
- efficacy, safety and quality of life outcomes using a variety of tools reported in the literature

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) and Cochrane Central of Controlled Trials (CENTRAL).
- Suche bis zum April 19, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Delfini Ratings



^aMay, in some cases, include consideration of effect size, supporting patterns, and sensitivity analyses.

Defini safety ratings are extremely conservative, for several reasons:

- Safety is often difficult to assess and can only potentially be established with long-term follow-up
- Studies may not report or may not fully report adverse events (e.g., loss of subjects during run-in period), be of insufficient duration, and may have small populations (e.g., sampling error or power issues)
- In addition, non-significant safety findings may truly be due to no differences between groups, but may also be the result of chance effects or an insufficient number of patients to identify differences between groups
- Harms are often reported from weaker research such as case report data, database research, observational studies or low quality RCTs
- If outcome measures are not identified *a priori*, the possibility that the findings are due to chance increases
- High discontinuation rates in studies may result in agents appearing safer than they are

Figure 2. Flowchart on methodology used for assigning RoB and SOE ratings.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 Studien zur medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlung (Aufteilung siehe Grafik bei Qualität der Studien)

Charakteristika der Population:

- Erwachsene (Altersangaben siehe Anhang, Abbildung 1 - 3)

Qualität der Studien:

Treatment Category	Intervention	SOE Ratings and Evidence Synthesis Reported			
		Patient-perceived treatment benefit	HDSS	Sweat reduction	Safety
Pharmacological Treatments					
Axillary hyperhidrosis (14 Studies)					
Aluminum salts	Topical aluminum chloride ^a (3 studies: Scholes et al 1978 [22]; Flanagan et al 2008 [19]; Flanagan et al 2009 [18])	✓	✓	Not reported	✓
Anticholinergics	Topical glycopyrronium tosylate (glycopyrronium) cloth, 2.4% ^b (3 studies: Glaser et al 2018 [2 studies] [16]; Glaser et al 2019 [20])	✓	✓	✓	✓ ^c
	Topical oxybutynin chloride 10% gel (1 study: Artzi et al 2017 [23])	✓	✓	✓	✓
Botulinum toxin	Topical botulinum toxin-A (2 studies: Glogau et al 2007 [28]; Lueanganun et al 2018 [26])	✓ ^d	✓ ^d	✓ ^d	✓
	Botulinum toxin-A injection ^e (5 studies: Naver et al 2000 [31]; Heckmann et al 2001 [17]; Ibrahim et al 2013 [29]; Montaser-Kouhsari et al 2014 [27]; Budamakunila et al 2017 [25])	✓	✓	✓	✓ ^e
Palmar hyperhidrosis (6 studies)					
Aluminum salts	Topical aluminum chloride (1 study: Goh et al 1990 [21])	✓	Not reported	✓	✓
Botulinum toxin	Botulinum toxin-A injection (4 studies: Yamashita et al 2008 [33]; Schnider et al 1997 [32]; Lowe et al 2002 [30]; Naver et al 2000 [31])	✓	Not reported	✓	✓
Medical Device Treatments					
Palmar hyperhidrosis (6 studies)					
Device designed to affect function of eccrine glands	Iontophoresis, tap water ^f (4 studies: Stolman et al 1987 [40]; Dahl et al 1989 [41]; Karakoc et al 2004 [42]; Kim et al 2017 [43])	✓ ^g	✓ ^g	✓ ^g	✓
	Iontophoresis, dry (2 studies: Na et al 2007 [44]; Choi et al 2013 [45])	✓	Not reported	✓	✓
 <ul style="list-style-type: none"> ■ High ■ Moderate ■ Moderate to Borderline ■ Borderline ■ Borderline to Low ■ Low ■ Unclear 	<p>^aStudy assignments into focal region categories were not mutually exclusive such that studies evaluating outcome in more than one focal region were counted in multiple categories.</p> <p>^bFDA approved for treatment of axillary hyperhidrosis in patients ≥9 years of age (glycopyrronium cloth, 2.4%, for topical use); ^cFor up to 48 weeks; ^dLow to borderline on SOE Ratings scale; ^eFor up to 26 weeks; ^fLow to borderline on SOE Ratings scale; ^gBorderline to moderate on SOE Ratings scale; ^hFDA cleared for the treatment of axillary hyperhidrosis; ⁱFDA cleared for the treatment of palmar hyperhidrosis; ^jMontaser-Kouhsari et al study also included botulinum toxin A administered via iontophoresis but is not included in count of iontophoresis studies.</p> <p>FMR, fractionated microneedle radiofrequency, HDSS, Hyperhidrosis Disease Severity Scale, SOE, strength of evidence</p>				

Figure 4. Overall summary of SOE ratings and evidence synthesis for unique studies identified for appraisal (n = 32)*.

Studienergebnisse:

Individual treatment summaries

Pharmacological treatments

Efficacy and safety findings for the included pharmacological intervention (aluminum salts, and botulinum toxin) are summarized in Tables 1–3, siehe Anhang Abb. 1 und 2).

- **Aluminum salts**
 - Four studies were included that investigated aluminum salts for the treatment of axillary and palmar hyperhidrosis (no studies were identified for zirconium compounds).
 - In axillary hyperhidrosis, two trials (Flanagan et al., 2009, Flanagan et al., 2008) provided striking inconsistencies in Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) response rates for aluminum chloride (33% vs. 72%, siehe Anhang, Abb. 1). Data for palmar hyperhidrosis were limited to one small, within-patient study of limited duration and lacked the use of standardized scales to measure reduction in sweat production (Goh, 1990).

- **Botulinum toxin**
 - Ten studies on the efficacy and safety of botulinum toxin in hyperhidrosis treatment are included in this review (six in axillary hyperhidrosis, three in palmar hyperhidrosis, and one in both; siehe Anhang, Abb. 2)
 - Although results vary across studies, there is sufficient evidence to conclude that botulinum toxin A injections are effective in reducing sweat production in the axillae by more than 50% for 6 months or longer. The study of highest quality for botulinum toxin (Heckmann et al., 2001, n=145) reported a nearly 90% decrease in mean rate of sweat production at two weeks; the rate was reduced to approximately 65% at 24 weeks (open label after 2 weeks), with nearly all (98%) subjects stating they would recommend this therapy.
 - There is insufficient evidence to draw firm conclusions regarding the safety of botulinum toxin A injections for treatment of axillary hyperhidrosis. Data from short-term, followup studies and other reports suggest that patients are likely to experience injection-site pain, which is at times severe; other non-severe adverse events have been reported. In the double-blind, placebo-controlled study with injectable botulinum toxin A, transient adverse effects included headache, muscle soreness of the shoulder girdle, increased facial sweating, and axillary itching (Heckmann et al., 2001).
 - Evidence to support the use of botulinum toxin A injections for the treatment of palmar hyperhidrosis is more limited, but suggests that patients may achieve a reduction of approximately 25–50% or more in palmar sweating for three weeks to six months (siehe Anhang, Abb. 2, Lowe et al., 2002, Naver et al., 2000, Schnider et al., 1997, Yamashita et al., 2006).
 - There is insufficient evidence to draw conclusions regarding the safety of botulinum toxin A injections for the treatment of palmar hyperhidrosis. Reported adverse events across the palmar trials include hand pain, finger numbness, thumb and finger weakness, excessively dry hands, indigestion/heartburn and slight transient reduction of power of finger grip lasting 2–5 weeks. There is uncertainty about major or long-term adverse events. Efficacy, quality of life, and patient satisfaction were rated as borderline; SOE for safety was rated as low.

Medical device treatments

Medical devices used to treat primary hyperhidrosis are designed to alter eccrine glands (curettage, laser therapy, microwave, fractional needle radiotherapy and ultrasound therapies) or affect their function (iontophoresis). Efficacy and safety findings iontophoresis is summarized in Table 5, siehe Anhang 3.

- Tap water iontophoresis
 - Based on evidence from four trials, there is sufficient evidence (SOE rating of “borderline to moderate”) to conclude that tap water iontophoresis for the treatment of palmar hyperhidrosis is effective in producing a clinically meaningful reduction in sweat production (reported reductions of 30–90% after 1–4 weeks of treatment and lasting several weeks to several months) with acceptable patient satisfaction (Montaser-Kouhsari et al., 2014, Stolman et al., 1987, Dahl et al., 1989, Karakoc et al., 2004, Kom et al., 2017) . Reduction in sweating maybe maintained by repeat treatments every few days to 2 weeks. No valid evidence was found regarding the use of tap water iontophoresis for the treatment of axillary or plantar hyperhidrosis.

- There is insufficient evidence to draw conclusions regarding the safety of iontophoresis for the treatment of palmar hyperhidrosis but limited short-term evidence suggests that patients are likely to experience minor discomfort. Reported adverse events include transient tingling, erythema and vesiculation of the skin. There is uncertainty about major or long-term adverse events. Efficacy, quality of life, and patient satisfaction were rated as “borderline” to “moderate,” while safety SOE was rated as “low.”

Anmerkung/Fazit der Autoren

In hyperhidrosis, as in other clinical conditions, treatment decisions should be patient centered. At this time, because of the quality of evidence, only imprecise estimates of effect are possible for most commonly employed treatments for hyperhidrosis, and statements about comparative effectiveness are not possible.

Kommentare zum Review

- This work was funded by Dermira Inc., a wholly-owned subsidiary of Eli Lilly and Company

Obed D et al., 2021 [2].

Botulinum Toxin Versus Placebo: A Meta-Analysis of Treatment and Quality-of-life Outcomes for Hyperhidrosis.

Fragestellung

[...] to examine the efficacy of BTX injections versus placebo in patients over the age of 16 years suffering from hyperhidrosis.

Methodik

Population:

- patients suffering from primary and secondary focal hyperhidrosis of any region over the age of 16 years.

Intervention:

- BTX injections

Komparator:

- placebo injections

Endpunkte:

- primary outcome: gravimetric sweat reduction of $\geq 50\%$ from baseline at week 2–6
- secondary outcomes: quality-of-life
 - Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS): scores the tolerability of sweating and its effect on the patient’s life on a 4-point scale, ranging from non-noticeable sweating up to unbearable and daily-life impairing sweating
 - reduction of ≥ 2 points on the Hyperhidrosis Disease Severity Scale within 2–8 weeks

- Dermatology Life Quality Index is also frequently assessed to evaluate the severity of the condition.
 - mean reduction of the Dermatology Life Quality Index score from baseline within 2–8 weeks.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and the Cochrane Library up until August 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 8 Studien



Charakteristika der Population:

Aesth Plast Surg (2021) 45:1783–1791

1787

Table 1 Overview of the study characteristics

First author	Cabreus	Connor	Heckmann	Lowe	Naumann	Odderson	Ohtshima	Pasquina
Year	2019	2006	2001	2007	2001	2002	2013	2016
Study design	RTC	RTC	RTC (half-sided)	RTC	RTC	RTC	RTC	RTC (half-sided)
Country	Sweden	USA	Germany	USA	Belgium, Germany, Switzerland, UK	USA	Japan	USA
Age group	17–84	18–65	N/A	18–69	18–75	16–50	N/A	21–33
No. patients	8	33	145	252	320	18	152	9 (11 lower limb amputations)
No. patients BTX	3	15	145	179	234	12	78	7 (limbs)
No. patients control	5	18	145	73	73	6	74	4 (limbs)
Study period	4 weeks	8 weeks	15 months	52 weeks	16 weeks	5 months	24 weeks	37 months
Hyperhidrosis	primary	secondary	primary	primary	primary	primary	primary	secondary
Focal site	Cranio-facial	Axillae (bilateral)	Axillae (bilateral)	Axillae (bilateral)	Axillae (bilateral)	Axillae (bilateral)	Axillae (bilateral)	lower limbs (transfemoral n=4; transtibial n=7)
BTX serotype	BTX B (rima-botulinum-toxin B)	BTX A (ona-botulinum-toxin A)	BTX A (abo-botulinum-toxin A)	BTX A (ona-botulinum-toxin A)	BTX A (ona-botulinum-toxin A)	BTX A (ona-botulinum-toxin A)	BTX A	BTX B (rima-botulinum-toxin B)
BTX manufacturer	Eisai Europe	Allergan	Ipsen Pharma	Allergan	Allergan	Allergan	N/A	Elan Pharmaceuticals
BTX dosage	2.250 U (250 U/mL) total	50 U per Axilla	200 U per Axilla (via: 500 U BTX, 0.125 mg human albumin, 2.5 mg lactose in 5 ml 0.9 % sodium chloride solution)	50 or 75U per Axilla	50 U per Axilla	50 U per Axilla	50 U per Axilla	2500 U/ml (4 ml per residual transtibial limb, 8 ml per residual transfemoral limb)
Control medication/ Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Control dosage	0.9% sodium chloride (9 ml)	0.9% sodium chloride (4 ml)	0.125 mg human albumin and 2.5 mg lactose (in 5 ml 0.9% sodium chloride solution)	0.9% sodium chloride (2 ml)	0.9% sodium chloride (2 ml)	0.9% sodium chloride (1 ml)	0.9% sodium chloride (2 ml)	0.9% sodium chloride (4 ml transtibial, 8 ml transfemoral)
Follow-up	Week 3 ± 1	Week 8	Week 2, 4, 12, 24, 14, 26	Week 1, 4, 8 and every 4 weeks	Week 1, 4, 8, 12, 16	Month 1, 2, 3, 4 and 5	Week 4, 8, 12, 16	Week 4-6
Commercial sponsors	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No

Qualität der Studien:

- Most studies did not allow for complete assessment of reporting bias due to insufficient information provided.

- Overall, the quality of the included studies was mixed, with only 62.5% of the studies at low risk of bias for attrition.

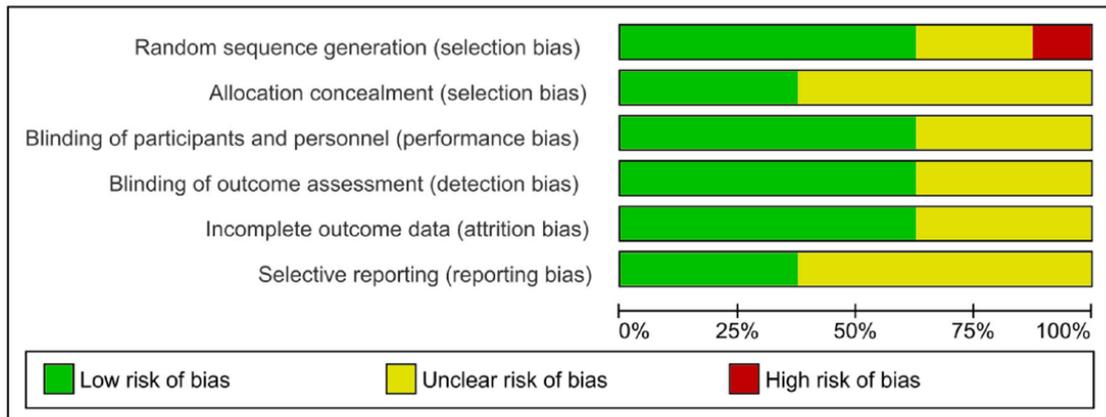


Fig. 2 Risk of bias graph presented as percentages across all included studies

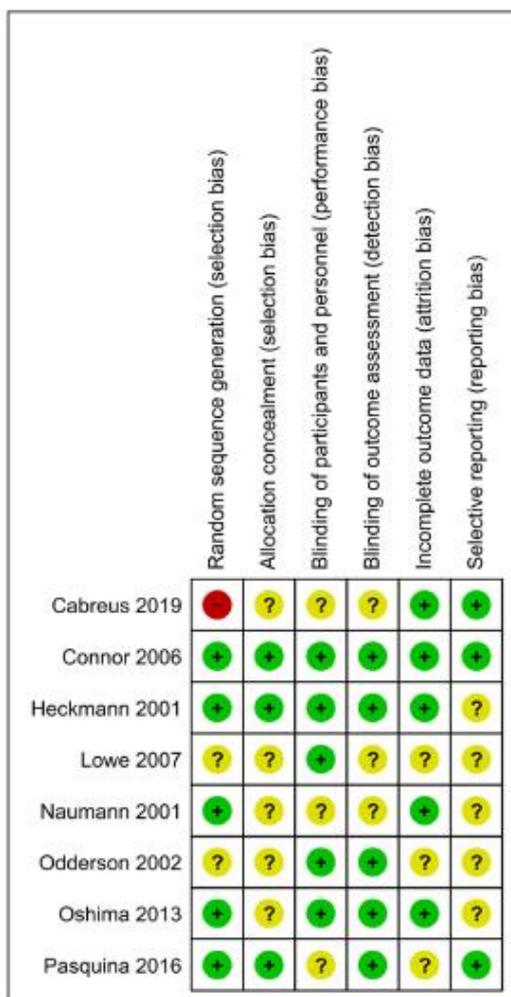


Fig. 3 Risk of bias summary with detailed assessment of all included studies

Studienergebnisse:

- The serotype used in given trials differed, with six studies using BTX A and two studies using BTX B with a dose range of 50–200 units and 2.250–20.000 units, respectively.

- Placebo treatment using 0.9% sodium chloride solution was compared to BTX injections for axillary hyperhidrosis in six studies [Connor KM et al., 2006, Heckmann M et al., 2001, Lowe NJ et al., 2007, Naumann M et al., 2001, Odderson IR, 2002, Ohshima Y et al., 2013], for craniofacial [Cabreus P et al. 2019] and lower limb [Pasquina PF et al., 2016] hyperhidrosis in one study, respectively.
- **sweat reduction**
 - > 50% sweat reduction from baseline at weeks 2–6 in the gravimetric analysis expressed as risk difference (RD) for axillary hyperhidrosis (RD: 0.63, 95% confidence interval (CI) [0.51, 0.76], Z = 9.93, P < 0.0001, I² = 83%, five studies)
 - for craniofacial and lower limb hyperhidrosis (RD: 0.60, 95% CI [0.23, 0.96], Z = 3.21, P < 0.001, I² = 0%, two studies) (Fig. 4);
- **quality of life**
 - reduction of ≥ 2 points on the Hyperhidrosis Disease Severity Scale at week 2–8 expressed as RD (RD: 0.56, 95% CI [0.42, 0.69], Z = 8.16, P < 0.00001, I² = 56%, four studies) (Fig. 5);
 - mean change in Dermatology Life Quality Index at weeks 2–8 from baseline expressed as mean difference (MD) (MD: - 5.55, 95% CI [- 7.11, - 3.98], Z = 6.95, P < 0.00001, I² = 70%, four studies) (Fig. 6).

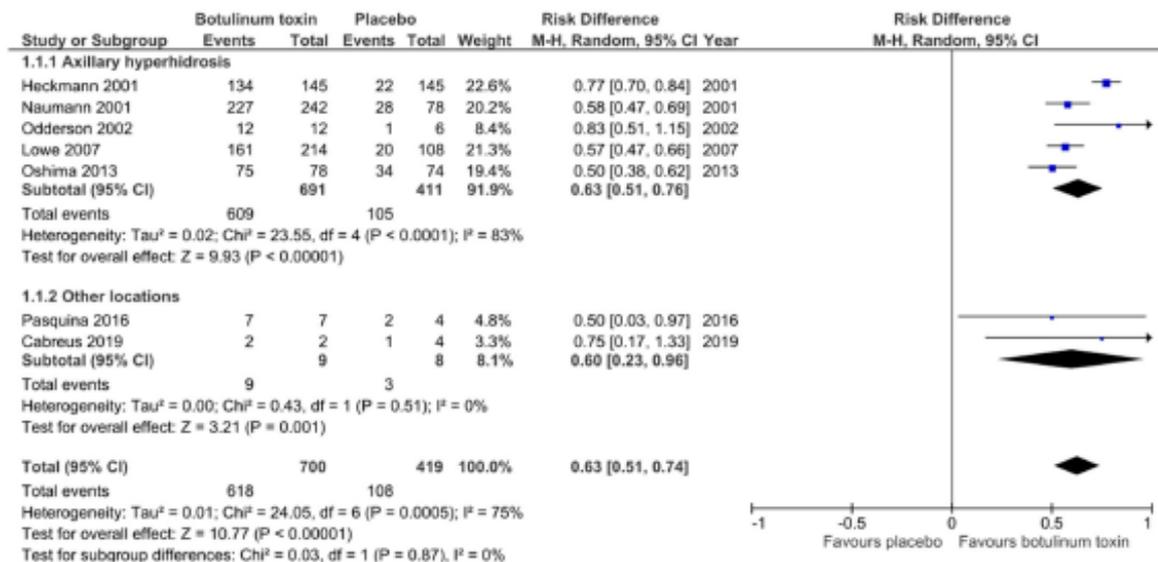


Fig. 4 Comparison of botulinum toxin vs. placebo: gravimetric sweat reduction of ≥ 50% from baseline at weeks 2–6

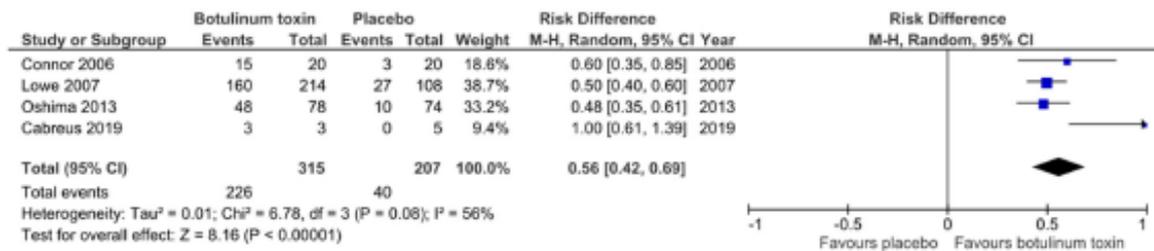


Fig. 5 Comparison of botulinum toxin vs. placebo: reduction of ≥ 2 points in Hyperhidrosis Disease Severity Scale at weeks 2–8

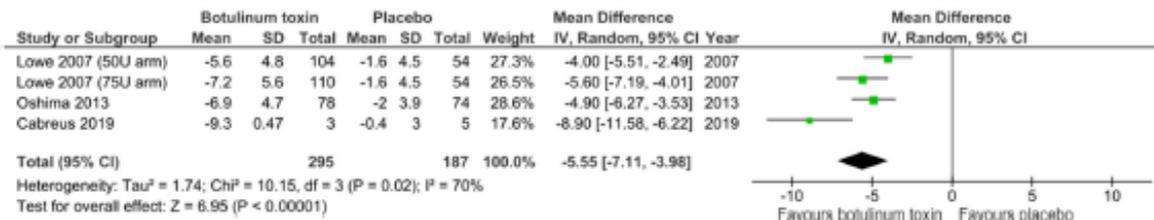


Fig. 6 Comparison of botulinum toxin vs. placebo: mean change from baseline in Dermatology Life Quality Index score at weeks 2–8

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our data suggest that BTX effectively yields superior results for patients with hyperhidrosis in terms of subjective and quantitative analysis compared to placebo. Despite there being no gold standard in the treatment of hyperhidrosis, the current therapy scheme advocated recommends the use of BTX after the failure of conventional therapy. However, given its significant anhidrotic superiority over placebo injections, initial BTX treatment may be a good option in clinically severe cases in order to improve treatment response and to avoid unwarranted patient dissatisfaction.

Kommentare zum Review

- Hohe Heterogenität gemessen an I², Ursachen der Heterogenität nicht untersucht
- Keine Ausführungen zur Operationalisierung der Endpunkte in den berücksichtigten Studien; es ist unklar, ob Operationalisierungen hinreichend ähnlich sind
- Homogenität der Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse nicht beschrieben; es ist fraglich, ob die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation hinreichende homogen sind, um eine Meta-Analyse durchzuführen

3.3 Leitlinien

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2017 [1].

Definition und Therapie der primären Hyperhidrose; S1-Leitlinie.

Zielsetzung/Fragestellung

Aktualisierung der S1 Leitlinie zur Definition und Therapie der primären Hyperhidrose. Die Diagnostik und Therapie der sekundären, symptomatischen Hyperhidrose sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz hinsichtlich der Fragestellung und zugelassener Arzneimittel zur Therapie für Patienten mit Hyperhidrose, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Gremium besteht aus Hautärzten;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine Systematische Suche, es ist unklar, ob und nach welchen Kriterien Auswahl und Bewertung der Evidenz stattgefunden hat;
- Unklar, nach welchen Kriterien Konsens gefunden wurde und ob externe Begutachtungsverfahren stattgefunden haben;
- Es gibt keine Empfehlungen, sondern Schlussfolgerungen unterhalb der beschriebenen Therapieformen;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde verlängert bis zum 31.10.2022

Recherche/Suchzeitraum:

- keine systematische Literaturrecherche

LoE und GoR

- keine Angaben

Sonstige Hinweise

- Überarbeitung der Leitlinie „Definition and treatment of primary Hyperhidrosis“ von Worle B, Rapprich S, Heckmann M J [45]

Empfehlungen

2. Therapie der primären Hyperhidrose

Zur Behandlung der primären Hyperhidrose steht eine Reihe von Therapieverfahren zur Verfügung. Die Auswahl der geeigneten Behandlungsmaßnahmen sollte individuell auf den Patienten und die Lokalisation abgestimmt sein. Üblicherweise erfolgt ein stufenweises Vorgehen, wobei man zunächst mit einer topischen Therapie beginnt. Bei Unverträglichkeit oder einer unzulänglichen Wirkung einer Therapie wendet man sich einer anderen Intervention zu. Bei ungenügendem Erfolg einer Monotherapie können einige Behandlungen auch kombiniert werden, z.B. bei Residualschwitzen nach einem operativen

Eingriff im Bereich der Axilla kann ergänzend eine topische Therapie eingesetzt werden bzw. das noch schwitzende Areal mit Botulinumtoxin A behandelt werden.

Bei der axillären Hyperhidrose bieten sich folgende Therapiemodalitäten an:

1. Topische Therapie mit Antiperspiranzien
2. Leitungswasseriontophorese mit Schwämmchen
3. Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A
4. Behandlung mit Radiofrequenz, Mikrowellen oder Ultraschall
5. Chirurgische Schweißdrüsenentfernung: Kürettage, Saugkürettage oder Exzision
6. Systemische Therapie mit Anticholinergika bzw. Neuroleptika oder Psychopharmaka mit anticholinergischer Wirkung

Bei der palmaren und plantaren Hyperhidrose bieten sich folgende Therapiemodalitäten an:

1. Topische Therapie mit Antiperspiranzien
2. Leitungswasser-Iontophorese
3. Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A
4. Systemische Therapie mit Anticholinergika bzw. Neuroleptika oder Psychopharmaka mit anticholinergischer Wirkung
5. Thorakale Sympathektomie

Nota bene: Die Aufzählung gibt eine Reihenfolge vor, die ggf. individuell modifiziert werden kann. D.h. wenn eine topische Therapie bei einer palmaren Hyperhidrose nur unzureichend wirkt, dann kann eine Iontophoresetherapie eingeleitet bzw. auch gleich eine Therapie mit Botulinumtoxin A durchgeführt werden.

2.1. Konservative Therapie

2.1.1. Topische Therapie (alle fokalen Hyperhidrosen)

2.1.1.1. Aluminiumchloridhexahydrat

Aluminiumsalze bewirken eine Schweißreduktion durch Verschluss der Ausführungsgänge der ekkrinen Schweißdrüsen. Sie diffundieren in den Gang; es bilden sich Komplexe zwischen Metallionen und Mukopolysacchariden und die Oberfläche der unverhornten Zellen wird geschädigt.

Die Aluminiumsalze werden in Deorollern und Cremes angeboten. Sie enthalten meist Aluminiumchloridhexahydrat in unterschiedlicher Konzentration (10 – 30%) entweder in wässriger oder alkoholischer Lösung (z.B. bei axillärer Hyperhidrose Rp Aluminiumchloridhexahydrat 15,0, Methylcellulose 1,5, Aqua dest. Ad 100,0 Abzufüllen in Deoroller) [8]. Alle topischen Präparate sollten abends aufgetragen werden, da Patienten mit fokaler Hyperhidrose nachts nicht schwitzen.

Die Wirkdauer tritt verzögert ein. Deshalb wird ein Behandlungsversuch über mehrere Wochen empfohlen. Im Bereich der Hautfalten kann es zu einer Dermatitis kommen.

Seit einigen Jahren ist eine kontrovers geführte Diskussion über die Risiken von Aluminiumsalzen in Kosmetikprodukten entbrannt, die im Verdacht stehen das Risiko von Brustkrebs und Morbus Alzheimer zu erhöhen. Hierzu muss angemerkt werden, dass es keine epidemiologischen Studien gibt, die auch nur einen Hinweis auf ein additives oder multiplikatives Risiko durch die Anwendung von Aluminiumhaltigen Externa z.B. an

Brustkrebs oder an Morbus Alzheimer zu erkranken zeigen. Das Wissenschaftskomitee für Verbraucherschutz der Europäischen Union hat in seiner jüngsten Stellungnahme explizit keinen Hinweis auf eine erhöhte Krebsgefahr gegeben. Das Bundesamt für Risikobewertung rät den Verbrauch aluminiumhaltiger Antitranspirantien zu reduzieren und insbesondere die Anwendung bei gestörter Hautbarriere, z.B. nach frischer Rasur der Achselhöhle, zu vermeiden. Auch das Amt beurteilt die Aussagekraft der wissenschaftlichen Daten zum Risiko von Aluminium in Antitranspirantien als gering [9].

2.1.1.2. Weitere Externa

Als weitere Externa stehen topische Anticholinergika und gerbsäurehaltige Externa zu Verfügung. Es liegen jedoch nur wenige kontrollierte Studien zu Nutzen und Risiken vor.

Fazit: Der Einstieg in die Behandlung der fokalen Hyperhidrose erfolgt zumeist mit einer topischen Therapie. Aluminiumchloridhexahydrathaltige Externa sind die am meisten verwendeten topischen Therapeutika. Die Anwendung unmittelbar vor der Nachtruhe erhöht die Wirksamkeit.

2.1.2. Leitungswasser-Iontophorese (bei palmarer und plantarer Hyperhidrose)

Die Leitungswasseriontophorese ist eine galvanische Methode zur Behandlung der palmaren und plantaren Hyperhidrose. Sie erfordert ein geeignetes Medizingerät zur regelmäßigen Durchführung von Stromwasserbädern, die nach einer Schulungsphase vom Patienten selbst zuhause durchgeführt werden können (die Kosten für die Anschaffung eines Heimgerätes werden üblicherweise von den Kostenträgern übernommen). Abzuwägen ist der Zeitaufwand von 20-30 Minuten pro Anwendung mehrmals pro Woche am Anfang der Behandlung. Bei Eintritt der Wirksamkeit kann die Anwendung auf ein bis zweimal die Woche reduziert werden [10]. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Iontophorese ist durch klinische Studien bei der palmaren Hyperhidrose belegt.

Bei der axillären Hyperhidrose spielt die Leitungswasseriontophorese eine untergeordnete Rolle. Sie ist im Gegensatz zur palmaren und plantaren Hyperhidrose aufwendiger (d.h. mit Schwämmchen) durchzuführen. Zudem sind die Wirksamkeit und Sicherheit der Iontophorese für diese Indikation schlechter durch gute klinische Studien belegt [11].

Fazit: Die Leitungswasseriontophorese ist eine probate Intervention bei palmarer und plantarer Hyperhidrose. Um einen Therapieerfolg zu erreichen, muss sie als Dauertherapie angewandt werden.

2.1.3. Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A (alle fokalen Hyperhidrosen)

Botulinumtoxin A wird im Bereich der Axilla in etwa 15 bis 20 und im Bereich der Hände und Füße (hier zumeist in topischer Betäubung) in etwa 40 bis 50 definierten Injektionspunkten injiziert. Die intrakutane Injektion von Botulinumtoxin A in Hyperhidrosearealen zählt zu den effektivsten Methoden um eine Reduktion des übermäßigen Schwitzens zu erreichen. Botulinumtoxin A blockiert reversibel die autonomen cholinergen postganglionären sympathischen Nervenfasern. Der Transmitter Azetylcholin wird nicht mehr freigesetzt und die ekkrine Schweißdrüse somit chemisch denerviert. Je nach Stärke der Hyperhidrose und der verwendeten Dosierung kommt es zu einer mehrmonatigen Wirksamkeit. Üblicherweise kommen die Patienten ein- bis zweimal im Jahr zur Behandlung [12, 13]. Dabei scheint die Wirkdauer zwischen den einzelnen Behandlungen zuzunehmen [14, 15].

Von den drei Botulinumtoxin-A-Präparaten ist in Deutschland Botox® und in Österreich und der Schweiz Botox® und Dysport® für die Behandlung der axillären Hyperhidrose zugelassen. Für die Behandlung anderer Lokalisationen (Hände, Füße, Stirn u.a.) besteht für keines der Präparate eine Zulassung, d.h. hier handelt es sich um eine ‚off label‘ Anwendung. Für Botox® und Dysport® und im geringeren Maß für Xeomin® liegen jedoch überzeugende Daten aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei der palmaren Hyperhidrose vor.

Alle Botulinumtoxin-A-Präparate werden vor allem dann eingesetzt, wenn die topische Therapie nicht zufriedenstellende Ergebnisse zeigt. Zu beachten sind die unterschiedlichen Dosis-Empfehlungen (Einheiten) zu den jeweiligen Produkten. Alle Botulinumtoxinpräparate werden injiziert. Die Behandlung im Bereich der Plamae und Plantae erfolgt zumeist in topischer oder selten in Blockanästhesie [16].

Schwere Nebenwirkungen sind bei der axillären Hyperhidrose praktisch nicht bekannt. Im Bereich der Hände kann es zu einer vorübergehenden Abschwächung der Handmuskulatur kommen [17-20].

Fazit: Die Therapie mit Botulinumtoxin A ist die am besten untersuchte Therapie der fokalen Hyperhidrose. Üblicherweise sind eine bis zwei Injektionsbehandlungen pro Jahr notwendig um eine weitreichende bis vollständige Beschwerdefreiheit zu gewährleisten. Die Häufigkeit der Therapie ist abhängig von der Schwere der Hyperhidrose, der verabreichten Dosis und dem Leidensdruck des Patienten.

2.3. Systemische Therapie

Bei der fokalen Hyperhidrose kann eine systemische Therapie situationsbezogen eingesetzt werden, um das Schwitzen für mehrere Stunden zu reduzieren. Als Dauertherapie wird sie nur selten angewandt.

2.3.1. Salbei

Tabletten mit Salbeiextrakten sind im Handel erhältlich. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit liegen nicht vor. Die meisten Patienten mit lokalisierter Hyperhidrose berichten über eine fehlende bzw. unzureichende Wirkung.

2.3.2. Systemische Anticholinergika

Aufgrund der anticholinergen systemischen Wirkung werden die vorhandenen Substanzen nur selten als Dauertherapie, aber häufig als situative temporäre Therapie eingesetzt. Für Methantheliniumbromid (Vagantin®) (zugelassen für die axilläre Hyperhidrose) liegen zwei kontrollierte Studien vor, die eine Wirksamkeit bei axillärer Hyperhidrose nahelegt [43, 44]. Ansonsten basiert der Einsatz dieser Substanzen lediglich auf prinzipiellen Überlegungen und kleineren Fallserien. Dies trifft auch auf Bornaprin (Sormodren®) (zugelassen für die Hyperhidrose) zu, welches ein Anti-Parkinsonmittel mit anticholinergischer Wirkung ist.

Unerwünschte systemische Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Tachykardien, Miktionsstörungen und Konzentrationsstörungen können eine Dosisreduktion erforderlich machen oder auch zum Therapieabbruch führen.

Fazit: Orale Anticholinergika können ergänzend zu allen anderen Interventionen der fokalen Hyperhidrose eingesetzt werden. Sie können helfen, situativ das Schwitzen über mehrere Stunden zu kontrollieren.

- 8 Streker M, Reuther T, Hagen L, Kerscher M. Hyperhidrosis plantaris - a randomized, half-side trial for efficacy and safety of an antiperspirant containing different concentrations of aluminium chloride. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10: 115-9.
- 9 Bundesinstitut für Risikobewertung. Aluminiumhaltige Antitranspirantien tragen zur Aufnahme von Aluminium bei. Stellungnahme Nr. 007/2014, 2014.
- 10 Holzle E, Reinauer S, Hund M, Lommel K. [Recommendations for standards of water iontophoresis]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004; 2: 956-8, 60-2.
- 11 Thomas L, Fatah S, Carmichael AJ. Tap water iontophoresis may be ineffective for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol.* 2015; 40: 337-8.
- 12 de Maio M, Rzany B. *Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine.* 1. Aufl. Edition. Springer, 2007.
- 13 Sommer B, Sattler G. *Botulinumtoxin in der Ästhetischen Medizin.* 3. Aufl. Edition. Thieme, 2006.
- 14 Lecouflet M, Leux C, Fenot M, et al. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: a study in 83 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 960-4.
- 15 Brehmer F, Lockmann A, Gronemeyer LL, et al. Repetitive injections of botulinum toxin A continuously increase the duration of efficacy in primary axillary hyperhidrosis: a retrospective analysis in 101 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015; 13: 799-805.
- 16 Heckmann M, Rzany B. *Botulinumtoxin in der Dermatologie: Grundlagen und praktische Anwendung.* 2. Auflage Edition. Urban und Vogel, München, 2006.
- 17 Glogau RG. Treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg.* 2001; 20: 101-8.
- 18 Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G, Hyperhidrosis Study G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med.* 2001; 344: 488-93.
- 19 Heckmann M, Plewig G, Hyperhidrosis Study G. Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis: a randomized, side-by-side, open-label study. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1255-9.
- 20 Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 731-6.
- 43 Hund M, Sinkgraven R, Rzany B. [Randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of oral methanetheliniumbromide (Vagantin) in the treatment of focal hyperhidrosis]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004; 2: 343-9.
- 44 Muller C, Berensmeier A, Hamm H, et al. Efficacy and safety of methanetheline bromide (Vagantin((R))) in axillary and palmar hyperhidrosis: results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 1278-84.
- 45 Worle B, Rapprich S, Heckmann M. Definition and treatment of primary hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5: 625-8.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 10, September 2021) am 23.09.2021

#	Suchfrage
1	[mh hyperhidrosis]
2	(Hyperhidros* OR hyper NEXT hidros* OR Hyperhydros* OR hyper NEXT hydros*):ti,ab,kw
3	(sweat* AND (axilla* OR armpit* OR underarm*)):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date Between Sep 2016 and Sep 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 23.09.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	hyperhidrosis[mh]
2	Hyperhidros*[tiab] OR hyper-hidros*[tiab] OR Hyperhydros*[tiab] OR hyper-hydros*[tiab]
3	sweat*[tiab] AND (axilla*[tiab] OR armpit*[tiab] OR underarm*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR

#	Suchfrage
	textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.09.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	hyperhidrosis[mh]
2	Hyperhidros*[tiab] OR hyper-hidros*[tiab] OR Hyperhydros*[tiab] OR hyper-hydros*[tiab]
3	sweat*[tiab] AND (axilla*[tiab] OR armpit*[tiab] OR underarm*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 23.09.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Definition und Therapie der primären Hyperhidrose; S1-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 013-059. 01.11.2017. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-059l_S1_Hyperhidrose_Definition_Therapie_2018-01-verlaengert.pdf.
2. **Obed D, Salim M, Bingoel AS, Hofmann TR, Vogt PM, Krezdorn N.** Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of treatment and quality-of-life outcomes for hyperhidrosis. *Aesthetic Plast Surg* 2021;45(4):1783-1791.
3. **Stuart ME, Strite SA, Gillard KK.** A systematic evidence-based review of treatments for primary hyperhidrosis. *J Drug Assess* 2020;10(1):35-50.

[A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Abbildung 1: Stuart et al., 2021: RoB und Ergebnisse für Aluminiumsalze

Table 1. Summary and risk of bias for aluminum salt studies.

Study and Intervention(s)	HH population and design	Risk of bias	Key results/critical appraisal findings
Flanagan et al. ¹⁹ * 20% topical aluminum chloride hexahydrate (AC) vs. botulinum toxin A (BTX-A) injections	Axillary Single-center, 12-week, randomized, parallel, open-label, study <i>N</i> = 50 (<i>n</i> = 25 AC, <i>n</i> = 25 BTX-A for 4 weeks); cross over at week 4 allowed for AC patients dissatisfied with treatment	Borderline to high	33.3% HDSS response rate (≥ 2 grade improvement) in AC-treated patients at week 4 vs. 91.7% in BTX-A group; 33.3% of AC-treated patients were "very satisfied" at week 4 vs. 87.5% of patients in BTX-A group Large cross-over (allowed at week 4) from AC to BTX-A therapy (71%) Safety: >50% of subjects treated with AC reported stinging, itching and redness, and >25% reported pain
Flanagan and Glaser ¹⁸ Aluminum chloride (15% aluminum chloride (AC) in 2% salicylic acid gel base (compared to baseline)	Axillary Prospective, open-label, uncontrolled, single-arm study (<i>N</i> = 30); 12-week duration	High	72% HDSS responders; 75% somewhat or very satisfied with treatment compared to baseline Safety: moderate to severe redness (14.3%) moderate to severe itching (28.6%), absent to mild pain (92.9%) and moderate pain (7.1%); 2 subjects did not complete trial due to moderate-to-severe axillary irritation (redness, itching, burning)
Goh ²¹ Topical aluminum chloride hexahydrate 20% W/W ethanol (AC) applied to one palm No treatment applied to other palm	Palmar Small (<i>N</i> = 12), W/P, single author, assessor-blinded, 6-week study	Unclear	Approximately, two-thirds likely to experience drier palms within 24 h of AC treatment, lasting for 1–2 days Weekly mean skin vapor loss difference averaged 16.4 g water/m ² /h over 4 weeks; all patients reported treated palms to be drier than untreated palms the following morning after starting treatment, and that sweating returned within 2 days of stopping treatment Safety: 1 out of 4 experienced a stinging sensation after application; one patient dropped out due to intolerable side effects
Scholes et al. ²² 20% aluminum chloride applied with a brush for 1 week	Axillary One case series from two dermatology clinics (<i>N</i> = 65)	High	Authors state that 64/65 patients had "excellent control of sweating"; however, statements appear to be authors' interpretation from comments received from 42 patients from one clinic who completed a questionnaire 12 months after the study had concluded Safety: 29 experienced some irritation (described as "minor" by authors, but 28 subjects reported relief following application of 1% hydrocortisone cream on the morning after treatment)

Abbreviations. AC, Aluminum chloride; AE, Adverse event; BTX-A, Botulinum toxin A; HDSS, Hyperhidrosis Disease Severity Scale; W/P, Within patient. aSOE considered for aluminum chloride body of evidence only.

Abbildung 2: Stuart et al., 2021: RoB und Ergebnisse für Botulinum toxin

Table 3. Summary and risk of bias for botulinum toxin type A studies.

Study and intervention	HH population and design	Risk of bias	Key results/critical appraisal findings
<p>Lueangarun et al.²⁶ Topical botulinum toxin type A liposomal cream (not commercially available) vs. Vehicle <i>*Newly identified relative to Wade et al.¹²</i></p>	<p>Axillary W/P, randomized, double-blind, vehicle-controlled 8-week trial in patients ages 18–50 (N = 20)</p>	Moderate (LRR)	<p>Potential for small short-term benefits of BTX-A cream based on reduced sweat production, expert panel assessments of iodine starch test, HDSS, and patient satisfaction Safety: no AEs (including local skin reactions) were observed in either treatment arm</p>
<p>Budamakuntla et al.²⁵ Botulinum toxin A injections vs. subcutaneous curettage (appears also in Table 4 for curettage results) <i>*Newly identified relative to Wade et al.¹²</i></p>	<p>Axillary W/P, open-label, 3-month comparative study of efficacy and safety of botulinum toxin A injections and subcutaneous curettage in adults (N = 20)</p>	Moderate (LRR)	<p>Large decrease in sweat rate consistent with HDSS score decrease After BTX-A injections, mean HDSS decreased 1.75 points at month 3 (p < .0001) and by 1.35 points at month 6 (p < .0001) After suction curettage, mean HDSS decreased 1.70 points at month 3 (p < .0001) and 1.20 points at month 6 (p < .0001) Safety: after toxin injections no patients reported pain or other AEs; after the suction-curettage procedure, 2 had bruising which resolved in 3 days; one had a painful bridle (fibrosis) formation in the surgical site persisting for 2–3 months</p>
<p>Montaser-Kouhsari et al.^{27 a} Botulinum toxin A injections, 250 MU (per side) vs. botulinum toxin A administered by iontophoresis <i>*New study identified from reference review</i></p>	<p>Axillary W/P, randomized trial comparing botulinum toxin A injections to botulinum toxin A administered by iontophoresis over 6 months (N = 11)</p>	Moderate (LRR)	<p>Iontophoresis of BTX-A reduced sweat production (gravimetry) by 73%, 22%, and 32% after 1 week, 1 month, and 6 months, respectively; injection reduced sweat production by 84%, 76%, and 50%, respectively At month 6, all but one of the injection groups reported being very satisfied; for iontophoresis, no participant reported being very satisfied, 9 reported being satisfied, and 2 reported dissatisfaction Safety: no AEs other than pain were reported. Pain perception (VAS score 0–100) was significantly lower in with iontophoresis vs. injection (15.0 vs. 20.0, p < .05)</p>
<p>Yamashita et al.³³ Botulinum toxin A 60U in right palm injections vs. no treatment <i>*Reevaluated based on W/P design</i></p>	<p>Palmar W/P, non-randomized, 6-month clinical trial in adults (N = 27)</p>	Moderate (LRR)	<p>Quantity of sweat on the treated hand decreased to approximately one-fifth at one month after injection. Sweat quantity increased slightly over time but remained less than half at 6 months after injection; significant difference was observed when compared to before injection. Safety data were not presented; authors note “very little effect on grip strength”</p>
<p>Schnider et al.³² Botulinum toxin A injections (BTX-A; Dysport) 120 units vs. placebo (saline) <i>*Reevaluated based on W/P design</i></p>	<p>Palmar W/P, randomized, double-blind, 13-week comparison in adults with socially handicapping palmar hyperhidrosis (N = 11)</p>	Moderate (LRR)	<p>Mean sweat reduction of 40% from baseline (digital images) and a 40% improvement using a visual analog scale were reported at 8 weeks (p < .002) with BTX-A; neither the objective measurement nor the subjective rating showed a statistically significant reduction of sweating in the placebo-treated palms Safety: no serious AEs; 3 patients reported minor handgrip weakness in the BTX-A-treated hand, and 3 reported injections were more painful in BTX-A-treated hands vs. placebo</p>
<p>Lowe et al.³⁰ Botulinum toxin A injections (BTX-A) vs. placebo (normal saline) <i>*Reevaluated based on W/P design</i></p>	<p>Palmar W/P, randomized, 28-day comparison in adults ages 18–80 (N = 19 each group)</p>	Moderate (LRR)	<p>Patients experienced a decrease in sweat production of approximately two thirds with BTX-A injections and about one third with placebo at 28 days; 17/17 rated the treatment as successful in the BTX-A-treated palm vs. 2/17 with placebo (p < .0001) Safety: no major AEs reported; 4 patients reported AEs (hand or finger numbness of short duration, pain in hand)</p>
<p>Glogau²⁸ Topical botulinum toxin A (200 U) combined with proprietary transport peptide (not commercially available) vs. vehicle <i>*Reevaluated based on W/P design</i></p>	<p>Axillary W/P, randomized, vehicle-controlled 4-week trial (N = 12)</p>	Moderate (LRR)	<p>Week 4 gravimetric sweat reduction was 65.3 ± 21.5% (BTX-A) vs. 25.3 ± 66.2% (vehicle; p < .05); minor’s iodine starch consistent with large response rate in BTX-A group Safety: no systemic AEs were reported. Local AEs (n = 4) occurred in vehicle-treated axillae and included mild folliculitis, tenderness, erythema, and eczema</p>

(continued)



Study and intervention	HH population and design	Risk of bias	Key results/critical appraisal findings
Ibrahim et al. ²⁹ Onabotulinumtoxin-A injections vs. suction-curettage (appears also in Table 4 for curettage results) <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Axillary W/P, randomized, comparative study (unblinded) in adults 18–65 with 6-month follow-up (N = 20)	Moderate (LRR)	At month 3, toxin injections decreased sweat production by 72.1% vs. 60.4% for suction-curettage, <i>p</i> = .29 Duration of effect was ~6 months Toxin injections resulted in a larger decrease in HDSS than suction-curettage by 0.80 points (month 3; <i>p</i> = .0002) and 0.90 points (month 6; <i>p</i> = .0017) Safety: after toxin injections, none of the 20 patients reported discomfort or adverse reactions; after suction-curettage, patients reported axillary discomfort for about a week; 3 patients in the suction-curettage group reported hyperpigmentation
Naver et al. ³¹ Botulinum toxin A injection vs. no treatment <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Axillary; palmar W/P, unblinded study comparing treated vs. non-treated axilla (<i>n</i> = 13), and/or palms (<i>n</i> = 19) (N = 28 total); 1-year follow-up	Borderline (LRR)	Consistent pattern of improvement in all outcomes Sweating disappeared in 8/13 (axillary) and 5/19 (palmar) or was markedly reduced in another 5/13 (axillary) and 10/19 (palmar) Duration of effect was 2 to 5 months Safety: reduced finger grip in two-thirds of palmar patients; 2 patients with intense pain from injection
Heckmann et al. ¹⁷ Botulinum toxin A injection vs. placebo <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Axillary W/P, multicenter, randomized, placebo-controlled, 2-week study (26-week follow-up) (N = 145)	Low (LRR)	Large (approximately 88%) decrease in mean rate of sweat production at week 2 in botulinum toxin A treated group; at week 24, sweat production was reduced by approximately 65% (open label after 2 weeks) Safety: no major AEs reported during first 14 weeks. Temporary adverse effects included headache in 4 patients, muscle soreness of the shoulder girdle in 2, increased facial sweating in 1, and axillary itching in 1

Abbreviations. AE, Adverse event; BTX-A, Botulinum toxin A; HDSS, Hyperhidrosis Disease Severity Scale; LRR, Large response rate; W/P, Within patient.

**SOE considered for botulinum toxin A injection body of evidence only.*

Abbildung 3: Stuart et al., 2021: RoB und Ergebnisse für Iontophoresis

Table 5. Summary and risk of bias for iontophoresis studies.

Study and intervention	HH population and design	Risk of bias	Key results/critical appraisal findings
Dahl ⁴¹ Tap water iontophoresis vs. Sham <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Palmar W/P, double-blind, randomized single center trial in adults (N = 11); 3-months duration	Moderate	Iontophoresis-treated patients achieved a median reduction in sweating compared to the untreated side of 38% ($p < .01$) after a median number of 10 treatments of 4 mA of direct current compared to the untreated side (baseline sweating was not reported) 6 patients continued maintenance treatment every second week and achieved an 81% (median) reduction at 3 months ($p < .05$) Satisfaction: not assessed. Duration of effect: 2 weeks Safety: no AEs (e.g. soreness, erythema) reported
Karakoc et al. ⁴² Direct electrical current based on tap water iontophoresis vs. placebo <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Palmoplantar W/P, blinded, interrupted time-series study with objective measurement by non-blinded assessors (N = 15); 5 weeks duration	Moderate	Significant change only with direct current iontophoresis treatment (baseline sweating rate approximately 3 g/h and post-treatment sweating rate < 0.5 g/h, i.e. more than 80% reduction), but not with alternating current sham treatment suggesting that direct electrical current iontophoresis for palmoplantar HH is effective in reducing sweat intensity Safety: no AEs (e.g. soreness, erythema) reported
Stolman ⁴⁰ Tap water iontophoresis (electrode exposed to 90 V and 12–12 mA direct current) vs. control hand with tap water and no electrode <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Palmar W/P, unblinded, placebo controlled, 3-week study in adults (N = 18)	Borderline	"Marked reduction" in sweating of the treated hand was reported by 15/18 treated subjects compared to no reduction in the untreated hand Objective assessment by starch-iodine imprint confirmed subjective reports; 2 subjects did not improve subjectively or by starch-iodine imprint Safety: 3 patients experienced slight and transient vesiculation of the skin; 12 patients reported redness for several hours after treatment; 2 patients reported intermittent hand tingling sometimes lasting several days
Na et al. ⁴⁴ Non-standard "dry-type" iontophoretic device (dry hand-held iontophoresis device; 5–15 mA direct current) <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Palmar W/P, unblinded, 2-week trial in adults 18–34 years of age (N = 10)	Borderline	Patients treated with 5–25 mA for 30 min daily for 1 week, then every other day for 1 week with dry-type iontophoresis reported a sweat reduction of 33–51% (average 42.7% reduction in treated palm vs. 1.8% in untreated palm) of baseline Duration of effect: 2 weeks (end of study) Safety: no major AEs; erythema, mild local burning and dark lines were reported (no numbers or percentages reported)
Choi et al. ⁴⁵ Dry iontophoresis <i>Included for analysis of safety only</i> <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Palmar (N = 23)	Safety only	N/A for efficacy Safety: two subjects dropped out after experiencing pruritic erythematous macules and asymptomatic hyperpigmented linear streaks on the treated left hands during the first week of treatment; the pruritic erythematous macules were relieved by application of a topical steroid agent for a week, and the asymptomatic hyperpigmented linear streaks disappeared spontaneously after discontinuing the electric device Safety: two cases of mild local adverse effects were noted.
Kim et al. ⁴³ Tap water iontophoresis vs. sham <i>*Newly identified relative to Wade et al.¹²</i>	Palmar Randomized, single-blind (patients only) controlled trial in adults and children ≥ 13 years of age (N = 29); 2 weeks of treatment with 6-week follow-up	High	85–90% of patients receiving iontophoresis may achieve grade 2 or 3 (mild or moderate) improvement on the starch-iodine test at 2 and 3 weeks compared to approximately 30% of patients receiving sham treatment at week 2 and 19% of sham treatment patients at week 3 Mean sweat secretion rate at week 2 decreased by 91.8% in the iontophoresis group vs. 39.1% in the sham group. At 3 weeks, the respective decreases in the mean secretion rate were 85% and 18.0% Duration of effect: 3 weeks Safety: one subject reported localized erythema of both hands. No major AEs; larger, longer studies are needed to adequately assess safety

Abbreviations. AE, Adverse event; HDSS, Hyperhidrosis Disease Severity Scale; LRR, Large response rate; W/P, Within patient.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo