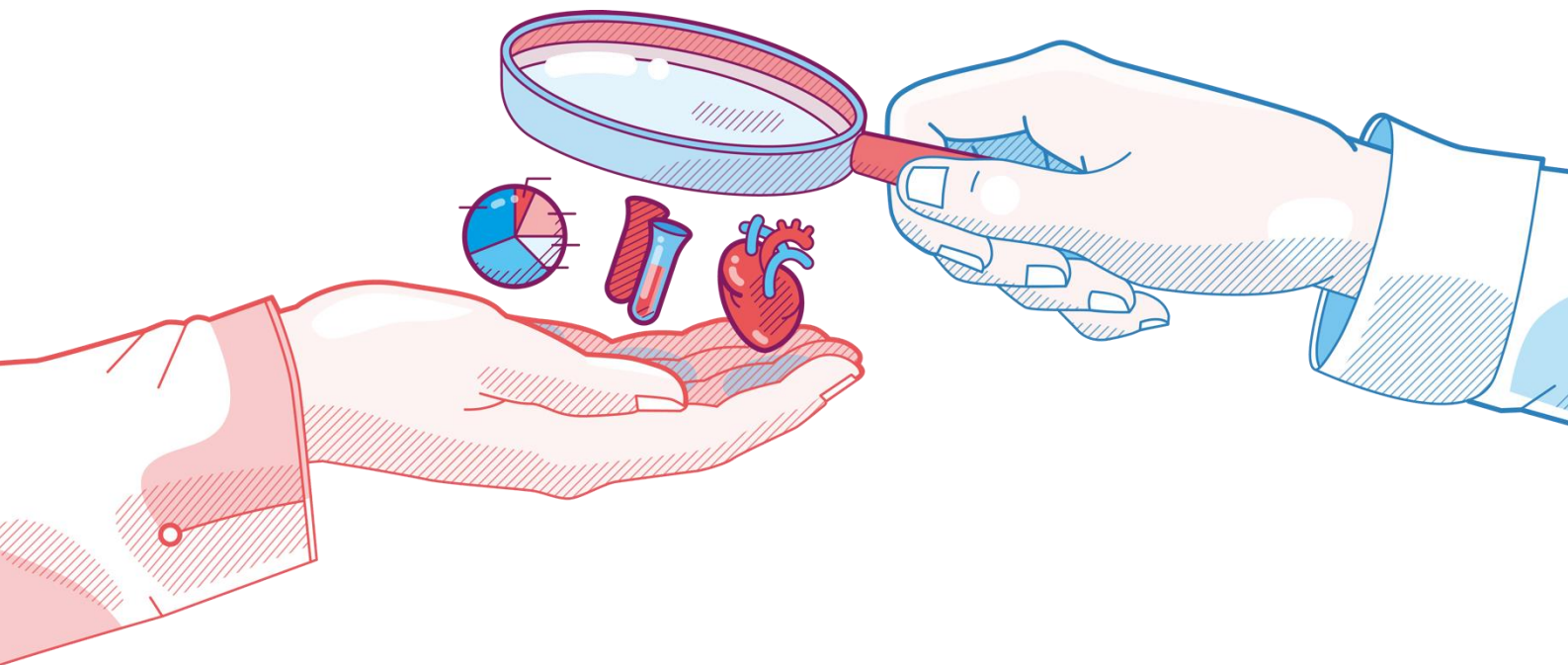


EVIDENZ AUSFÜHRlich

Botulinumtoxin bei Hyperhidrose



Stand: 17.10.2017

Autoren

Dr. Dawid Pieper, MPH

Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke

Review

PD Dr. Tobias Weberschock, MSc

Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Frankfurt am Main

Dr. med. Michaela Eikermann

Dr. Silke Thomas, MPH

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

Zur besseren Lesbarkeit wird im Text auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Wortformen verzichtet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

Herausgeber



Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS)

Theodor-Althoff-Straße 47

D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: <http://www.mds-ev.de>

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Problemstellung	6
1.1 Epidemiologie	6
1.2 Rationale für die IGeL	6
1.3 Kosten	7
2 Fragestellung.....	7
3 Recherche	7
3.1 Datum der Recherchen	7
3.2 Recherchestrategie	7
3.3 Ergebnisse der Recherchen.....	8
4 Datenbasis der IGeL-Bewertung.....	11
4.1 Relevante Evidenzsynthesen	11
4.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen	14
4.3 Relevante Einzelstudien.....	15
4.4 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung	16
5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	17
5.1 Lebensqualität	20
5.2 Schweißproduktion/-rate.....	20
5.3 Belastungsinduzierte Schweißrate.....	20
5.4 Anhalten des Therapieeffekts.....	20
5.5 Unerwünschte Nebenwirkungen	21
6 Diskussion	22
7 Zusammenfassung.....	24
7.1 Evidenz zum Nutzen.....	24
7.2 Evidenz zum Schaden.....	24
8 Empfehlungen aktueller Leitlinien	25
9 Fazit	26
10 Literaturverzeichnis.....	27
Anhang 1 : für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur.....	29

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA.....	9
Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen	12
Tabelle 2: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen.....	13
Tabelle 3: AMSTAR Bewertung	14
Tabelle 4: Charakteristika der relevanten Einzelstudien	15
Tabelle 5: Bewertung der Einzelstudien mittels Cochrane Risk of Bias tool (RoB).....	16
Tabelle 6: Ergebnisübersicht der systematischen Übersichtsarbeiten	17
Tabelle 7: Ergebnisübersicht der Primärstudien.....	19
Tabelle 8: aktuelle Leitlinienempfehlungen.....	25
Tabelle 9: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis -alphabetisch

BTX	Botulinumtoxin
DLQI	Dermatology Life Quality Index
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HDSS	Hyperhidrosis Disease Severity Scale
HHIQ	Hyperhidrosis Impact Questionnaire
IG	Interventionsgruppe
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
KG	Kontrollgruppe
P-HI	Palmar hyperhidrosis improvement
P-HQOL	Palmar Hyperhidrosis Quality of Life
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie

1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Botulinumtoxin bei Hyperhidrose“.

1.1 Epidemiologie

Unter dem Begriff der Hyperhidrose (oder Hyperhidrosis) wird eine starke Schweißbildung verstanden. Es kann zwischen primärer und sekundärer Hyperhidrose unterschieden werden. Die primäre Hyperhidrose ist idiopathisch, während der sekundären Hyperhidrose eine Erkrankung zugrunde liegt. Eine weitere Unterscheidung kann auch hinsichtlich der Lokalisation getroffen werden. Die lokale bzw. fokale Hyperhidrose beschreibt eine gesteigerte Schweißbildung in bestimmten Regionen, wie z. B. insbesondere an Achseln (axillär) oder Händen (palmar). Die generalisierte Hyperhidrose hingegen beschreibt die Schweißbildung am ganzen Körper.

Studien zur Prävalenz der Hyperhidrose sind vergleichsweise selten. Eine aktuelle US-amerikanische Studie ermittelte eine Prävalenz von 4,8% [8]. In einer deutschen Studie gaben 6,1% der Teilnehmer an, an einer häufigen oder kontinuierlichen Schweißbildung zu leiden [3]. Die Ätiologie der Hyperhidrose bleibt weitgehend ungeklärt. Wahrscheinlich scheint jedoch eine genetische Prädisposition zu sein [28]. Beim überwiegenden Teil der Betroffenen ist die Hyperhidrose axillär [13]. Als Folge des Leidens sind häufig psychosoziale Probleme bei den Betroffenen zu beobachten [2].

1.2 Rationale für die IGeL

Die Schweißbildung bzw. das Schwitzen wird von vielen Menschen als unangenehm empfunden. Dies kann so belastend werden, dass es als Erkrankung wahrgenommen bzw. empfunden wird oder aber es werden andere Erkrankungen vermutet, die das Schwitzen auslösen. Die diesbezügliche Differentialdiagnostik kann zu Lasten der GKV abgerechnet werden.

Meistens wird keine Ursache für die Schweißbildung gefunden. Der behandelnde Arzt muss dann entscheiden, ob es sich um eine pathologische Schweißbildung handelt oder aber die Schweißbildung sich im normalen Bereich befindet. Letzteres kann von der persönlichen Wahrnehmung des Betroffenen sehr stark abweichen. Die Abklärung, ob ein pathologisches Schwitzen vorliegt und die Differentialdiagnose (z. B. Ursache Hyperthyreose) können zulasten der GKV erbracht werden kann. Auch die weitere Therapie bei diagnostiziertem „Pathologischem Schwitzen“ (ICD-10: R61.9) ist zulasten der GKV abrechenbar, worunter auch die Behandlung mit Botulinumtoxin (BTX) bei axillärer Hyperhidrose fallen kann. Mehrheitlich wird jedoch von einer normalen Schweißbildung ausgegangen, so dass jegliche weitere Therapie nicht zulasten der GKV abrechenbar ist, sondern stattdessen von dem Betroffenen selbst übernommen werden muss.

In diesen Fällen kann die Injektion von BTX als IGeL-Leistung angeboten werden. Angaben zur Häufigkeit der angebotenen IGeL-Leistung liegen nicht vor.

1.3 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) über folgende Ziffer abgerechnet [18]:

- 252 „Injektion, subkutan, submukös, intrakutan oder intramuskulär„: € 2,33 (einfacher Satz).
Diese kann ggf. mehrfach während einer Sitzung abgerechnet werden.

Die höchsten Kosten für die Behandlung entstehen durch das BTX selbst.

2 Fragestellung

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden festgelegt:

- Population (E1): Menschen mit Hyperhidrose (nicht pathologisch)
- Intervention (E2): BTX
- Kontrollintervention (E3): topische Behandlung, Leitungswasseriontophorese, orale Anticholinergika, subkutane Schweißdrüsenaugkurettag, Placebo oder keine Behandlung
- Zielgrößen (outcome) (E4): Lebensqualität, Schweißproduktion, Anhalten des Therapieeffekts, Komplikationen, unerwünschte Nebenwirkungen
- Studientypen (E5) (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
- Volltext verfügbar (E6)

3 Recherche

3.1 Datum der Recherchen

Die systematische Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) erfolgte am 23.01.2017.

Es wurde eine ergänzende systematische Recherche nach aktuellen Primärstudien durchgeführt. Diese erfolgte am 23.01.2017.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 29.01.2017.

3.2 Recherchestrategie

Medline: ("Hyperhidrosis"[Mesh] OR hyperhidrosis[tiab] OR sweating[tiab]) AND ("Botulinum Toxins"[Mesh] OR botulinum[tiab] OR botulinumtoxin[tiab] OR onabotulinumtoxinA[tiab] OR botox[tiab] OR abobotulinumtoxina[tiab] OR dysport[tiab] OR Vistabel[tiab] OR IncobotulinumtoxinA[tiab] OR xeomin[tiab]) AND (meta analysis[Publication Type] OR meta analysis[Title/Abstract] OR meta analysis[MeSH Terms] OR review[Publication Type] OR search*[Title/Abstract])

Cochrane Library: (MeSH descriptor: [Hyperhidrosis] explode all trees OR hyperhidrosis:ti,ab,kw OR sweating:ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees OR botulinum:ti,ab,kw OR botulinumtoxin:ti,ab,kw OR onabotulinumtoxinA:ti,ab,kw OR botox:ti,ab,kw OR abobotulinumtoxina:ti,ab,kw OR dysport:ti,ab,kw OR Vistabel:ti,ab,kw OR IncobotulinumtoxinA:ti,ab,kw OR xeomin:ti,ab,kw)

Medline: ("Hyperhidrosis"[Mesh]OR hyperhidrosis[tiab] OR sweating[tiab]) AND ("Botulinum Toxins"[Mesh] OR botulinum[tiab] OR botulinumtoxin[tiab] OR onabotulinumtoxinA[tiab] OR botox[tiab] OR abobotulinumtoxina[tiab] OR dysport[tiab] OR Vistabel[tiab] OR IncobotulinumtoxinA[tiab] OR xeomin[tiab]) AND (randomized controlled trial[ptyp]) AND ("2011/01/01"[PDat] : "2018/01/01"[PDat])

3.3 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden 220 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine relevante systematische Übersichtsarbeit und ein HTA-Bericht verbleibt, der als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurde (siehe Abbildung 1).

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien wurden 10 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess eine relevante Studie verblieb, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurde (siehe Abbildung 2).

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

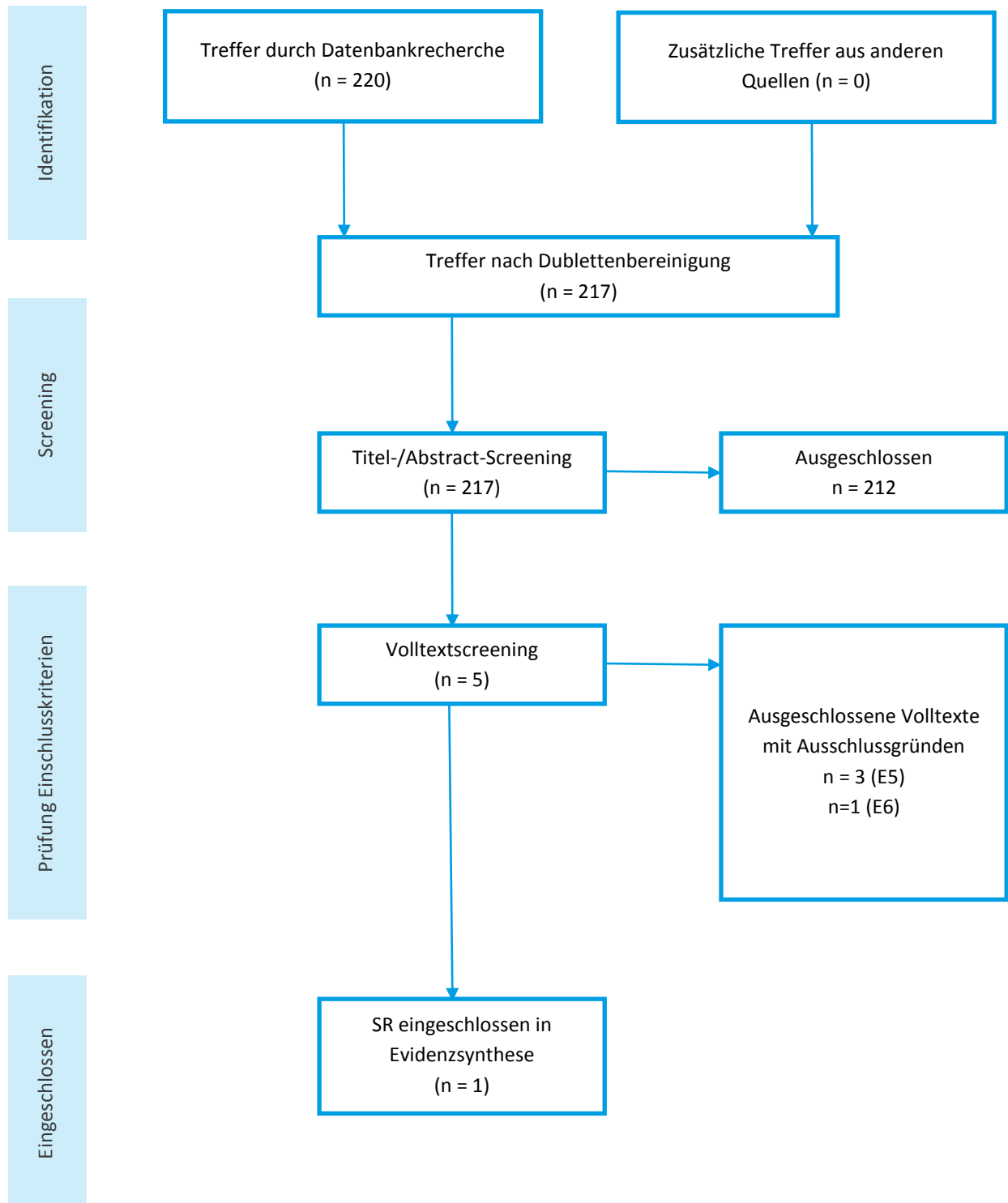
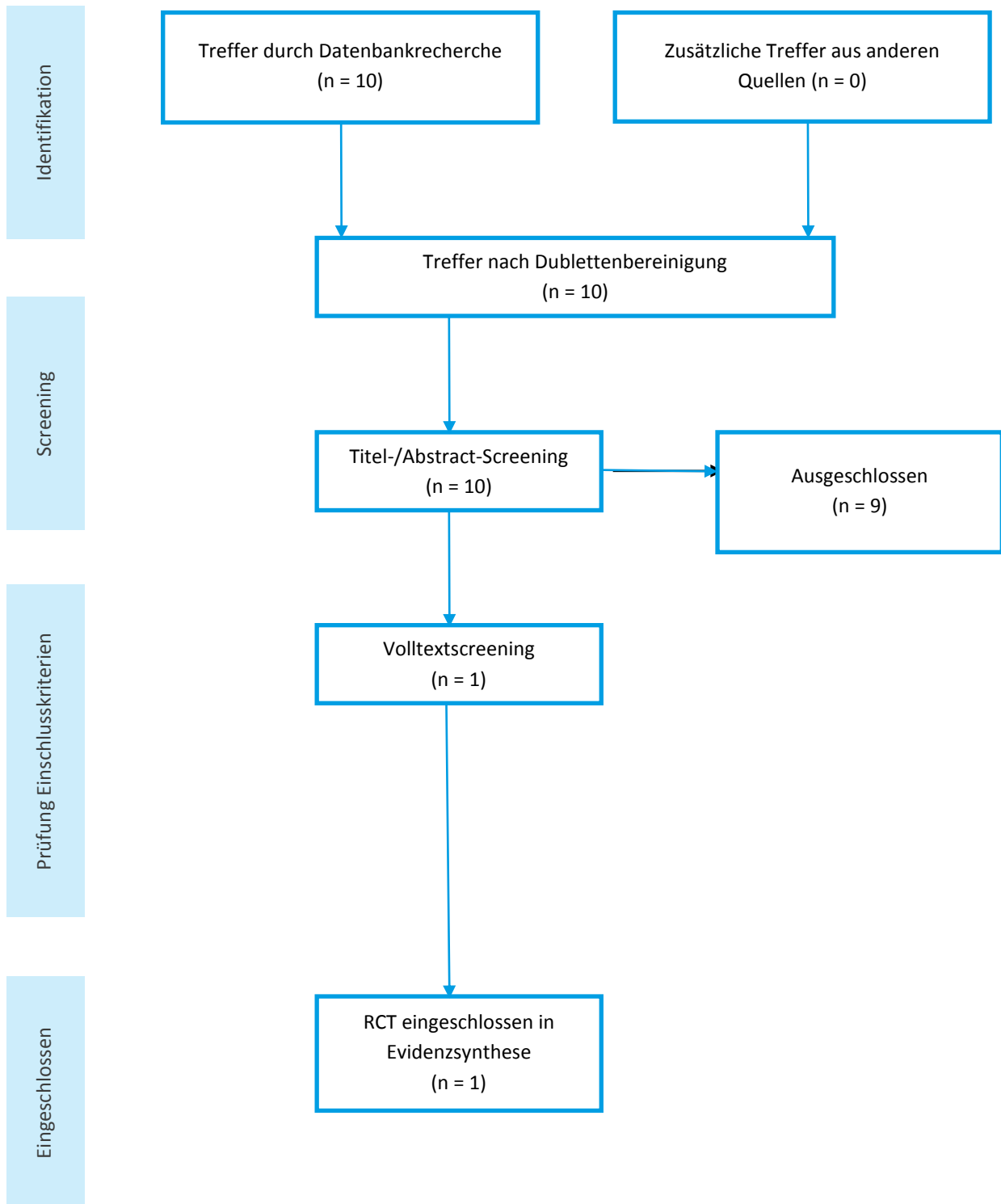


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



4 Datenbasis der IGeL-Bewertung

4.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurde eine relevante Evidenzsynthese identifiziert, die die Grundlage der vorliegenden Bewertung bildet [16]. Die Charakteristika dieser Evidenzsynthese sind in Tabelle 1 dargestellt. Der jeweilige Studienpool ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p><i>Maltese et al. 2012; Region Västra Götaland, HTA-centre [16]</i></p> <p>* zusätzlich wurde auch die Frage nach dem Einsatz von BTX nach Sympathektomie untersucht; jedoch wurde dazu keine Studie identifiziert, so dass dies für die weitere Bewertung und Evidenzsynthese keine Rolle spielt</p>	<p><i>P: Patienten mit axillärer oder palmarer Hyperhidrose</i> <i>I: BTX (A or B) Injektionen</i> <i>C: Standardbehandlung (topische Behandlung, orale Anticholinergika, subkutane Schweißdrüsenaugkürettage), Plazebo oder keine Behandlung</i> O: Lebensqualität mit einem validiertem Messinstrument Schweißproduktion (mit validiertem Messinstrument) Anhaltes des Therapieeffekts Komplikationen</p> <p>Formulierte Fragestellung: Sind BTX Injektionen für die axilläre oder palmare Hyperhidrose besser als Standardbehandlung, Plazebo oder keine Behandlung hinsichtlich Lebensqualität, Schweißproduktion, Dauer des Therapieeffekts und Komplikationen?</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studien Kohortenstudien (>100 Teilnehmer) Fallserien (>100 Teilnehmer)</p>	<p>PubMed, Cochrane Library, EMBASE, PsycInfo und HTA-DB (im Oktober 2011) Einschluss ab Publikationsdatum 1990 Sprachen: Englisch, Dänisch, Norwegisch, Schwedisch Suchstrategie PubMed nicht sehr elaboriert, wahrscheinlich aber ausreichend: (botulinum toxin OR botulinum OR botox OR rimabotulinumtoxin OR rimabotulinum OR botulinumtoxin OR xeomin OR dysport OR myobloc) AND (hyperhidrosis OR sweating) NOT (publication type Editorial OR Letter OR Comment OR case reports) Selektion: zwei Reviewer (unklar ob unabhängig)</p>	<p>Checkliste der SBU (Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services) Keine Angabe bezüglich Anzahl Bewerter und Konsensfindung</p>	<p>Qualitative Evidenzsynthese mit GRADE [Ergebnisse der GRADE Bewertung jedoch nicht verwendbar] (keine Begründung warum Daten nicht gepoolt wurden)</p>

Die identifizierte Evidenzsynthese basiert auf insgesamt 11 Primärstudien. Aufgrund von Unklarheiten in der Ergebnisdarstellung und Evidenzsynthese, sind die Informationen zu dem HTA-Bericht auf Basis der dort hinterlegten Extraktionstabellen neu extrahiert und dargestellt worden. Eine detaillierte Auflistung des jeweiligen Studienpools erfolgt in Tabelle 2.

Nur für eines der in den Studien eingesetzten Präparate (Botox®), liegt in Deutschland eine Zulassung zur Behandlung der Hyperhidrose vor. Allerdings ist die Zulassung auf die starke, fortbestehende axilläre Hyperhidrose beschränkt. Die anderen Präparate sind in Deutschland für die Hyperhidrose nicht zugelassen, können aber im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit eingesetzt werden (Off-Label-Use“). Dies gilt ebenso für den Einsatz von Botox für andere Indikationen (z. B. schwächer ausgeprägte Form der axillären Hyperhidrose, palmare Hyperhidrose). Über einen Off-Label-Use müssen Patienten jedoch explizit aufgeklärt werden.

Tabelle 2: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen

Studie	Maltese et al. 2012 [16]
Connor 2006 [6]	x
Lowe 2007 [14]	x
Naumann 2001 [20]	x
Naumann 2002 [22]	x
Naumann 2003 [21]	x
Flanagan 2008 [9]	x
Baumann 2005 [4]	x
Lowe 2002 [15]	x
Heckmann 2001 [10]	x
Odderson 2002 [23]	x
Schnider 1999 [27]	x

Der Studienpool basiert lediglich auf einem HTA-Bericht.

4.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen

Die relevante Evidenzsynthese wurde einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR-Instrument unterzogen. Das Ergebnis ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: AMSTAR Bewertung

Studie	Maltese et al. 2012
A priori festgelegtes Protokoll	O
Doppelte Studienelektion und Datenextraktion	O
Ausführliche Literatur Recherche	+
Publikationsstatus (z. B. graue Literatur) als Einschlusskriterium	O
Listen der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden	+
Charakteristika der eingeschlossenen Studien vorhanden	+
Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet und dokumentiert	+
Qualität der eingeschlossenen Studien für Schlussfolgerung angemessen berücksichtigt	+
Angemessene Methoden zur Informationssynthese verwendet	O
Wahrscheinlichkeit des Publikations-bias erfasst	-
Interessenkonflikte dargelegt (SR und Studien)	-

+: ja

-: nein

O: unklar

Der HTA-Bericht von Maltese et al. 2012 [16] kann als moderat eingestuft werden, auch wenn einige Fragen offen bleiben, die hauptsächlich auf das verkürzte Berichtsformat zurückzuführen sind. So bleibt unklar, ob die Studienelektion und Datenextraktion von zwei Personen unabhängig durchgeführt wurden. Bei der Studienelektion sind zwar zwei Reviewer genannt, aber es lässt sich keine genauere Aussage über den Prozess finden. Es bleibt ferner unklar, aus welchen Gründen keine Meta-Analyse, sondern eine narrative Evidenzsynthese durchgeführt wurde, deren Ergebnisse sich so auch in den Summary of Findings GRADE Tabellen wiederfinden lassen. Die Autoren scheinen hierbei nur auf Intragruppenvergleiche (nur für BTX) zu verweisen, wobei dies nicht für alle Endpunkte ersichtlich wird. Aus diesem Grunde sind die Ergebnisse für die einzelnen Vergleiche nicht direkt dem HTA-Bericht entnommen, sondern sind auf Basis dessen Extraktionstabellen neu zusammengestellt worden. Die Ergebnisse der GRADE-Bewertung finden daher auch keine weitere Verwendung.

Es wird zwar negativ bewertet, dass der Publikationsbias nicht bewertet worden ist, jedoch ist dies ohne das Durchführen einer Meta-Analyse nicht möglich. Die Autoren des HTA-Berichts legten ihre Interessenskonflikte dar (es lagen keine vor), aber es fehlt die Information über mögliche

Interessenskonflikte in den Primärstudien, weshalb das Item insgesamt negativ bewertet werden musste.

4.3 Relevante Einzelstudien

Ergänzend zu der eingeschlossenen Evidenzsynthese wurde folgende Einzelstudie in die Bewertung eingeschlossen. Diese wurde nach der letzten Recherche in der Evidenzsynthese publiziert und ist daher nicht in dieser abgebildet [11].

Tabelle 4: Charakteristika der relevanten Einzelstudien

Studie	Einschlusskriterien	Betrachtete Endpunkte
Ibrahim et al. The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. J Am Acad Dermatol. 2013 Jul;69 (1):88-95. [11]	<u>Einschluss:</u> Alter: 18 bis 65 Body Mass Index: 18,5 bis 29,99 Guter Gesundheitszustand Bilaterale axilläre Hyperhidrosis nach festgelegten Diagnosekriterien <u>Ausschluss:</u> Schwangerschaft, Laktation Vorgehende Behandlung mit BT-A (12 Monate) oder Saug-Kürettage Einnahme blutverdünnender Medikamente, Blutgerinnungsstörung, nicht heilende Wunden oder Infektionen Empfindlichkeit gegenüber Jod, Stärkepulver, Albumin oder anderen BTX-Produkten Setting: Niedergelassene Praxis in Chichago, IL, USA Intervention: Botox (eine Achsel) Kontrolle: Saug-Kürretage (andere Achsel)	Schweißproduktion/-rate Belastungsinduzierte Schweißrate Lebensqualität (Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)) Unerwünschte Nebenwirkungen

Tabelle 5: Bewertung der Einzelstudien mittels Cochrane Risk of Bias tool (RoB)

Studie	Generierung der Randomisierungssequenz (Selection-Bias)	Verdeckte Gruppenzuteilung (Selection-Bias)	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (Performance-Bias)	Verblindung der Endpunkterhebung (Detection-Bias)	Unvollständige Daten zu Endpunkten (Attrition-Bias)	Selektives Berichten zu Endpunkten (Reporting-Bias)	Andere Ursachen für Bias
Ibrahim et al. 2013 [11]	+	+	-	-	+	+	+

+ erfüllt

- nicht erfüllt

? unklar

Die Generierung der Randomisierungssequenz erfolgte in dieser Studie per Münzwurf, was als adäquates Verfahren angesehen werden kann. Ein hohes Verzerrungspotential weist die Studien hinsichtlich der Verblindung der Teilnehmer und Endpunkterhebung auf. Die Teilnehmer bekommen in eine Achsel die Botox-Injektion, während in der anderen Achsel eine Saug-Kürretage durchgeführt wird. Eine Verblindung der Endpunkterhebung ist auf Seiten der von Patienten berichteten Outcomes nicht möglich, während sich bei anderen Outcomes keinerlei Hinweise auf eine Verblindung finden. Stattdessen wird angeführt, dass der gesamte Behandlungsprozess von ein und demselben Arzt durchgeführt worden ist. Darüber hinaus sind keine weiteren negativen Aspekte, die in einem Verzerrungspotential resultieren könnten, beobachtet worden.

4.4 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung

Für die nachfolgende Bewertung wurden folgende Quellen genutzt:

- Maltese et al. 2012 (HTA-Bericht) [16]
- Ibrahim et al. 2013 (Primärstudie) [11]

5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Tabelle 6: Ergebnisübersicht der systematischen Übersichtsarbeiten

Endpunkt	Maltese et al. 2012
Lebensqualität (axillär)	<p><u>vs. placebo:</u> HHIQ (8 Wochen): 0 vs. 0.8 (p<0.001); Connor 2006 [6] Änderung (4 Wochen): -7.2 ± 5.6 vs. -1.6 ± 4.5 (p<0.001); Lowe 2007 [14] Zufriedenheitsscore (16 Wochen): 2.6 ± 1.6 vs. 0.3 ± 1.2 (p<0.001); Naumann 2001 [20] Anteil Einschränkung durch Erkrankung hinsichtlich emotionaler Status/Aufenthalt an öffentlichen Plätzen/Menschen kennenlernen [HHIQ] (16 Wochen): 35% vs. 75%/10% vs. 45%/8% vs. 48% (alle p<0.001); Naumann 2002[22] Änderung SF-12 (physical component summary [PCS]; 16 Wochen): 0.9 vs. 1.2 (p= 0.019); Naumann 2002 [22] Zufriedenheitsscore (4 Wochen): Spannweite* 3.3-3.5 vs. 1.4 (p k.A.); Naumann 2003 [21]</p> <p><u>vs. Aluminumchloride:</u> HHIQ (4 Wochen): 0.2 vs. 1.1 (p<0.05); Flanagan 2008 [9]</p>
Lebensqualität (palmar)	<p><u>vs. placebo:</u> P-HQOL (Zeitpunkt k.A.): p=0.010; Baumann 2005 [4] Zufriedenheit (4 Wochen): 100% vs. 12% (p<0.0001); Lowe 2002 [15]</p>
Schweißproduktion/-rate (axillär)	<p><u>vs. placebo:</u> Responder (8 Wochen): 75% vs. 15% (p<0.001); Connor 2006 [6] Mittelwert (2 Wochen): 24 ± 27mg vs. 144 ± 113mg (p<0.001); Heckmann 2001 [10] Reduktion (4 Wochen nach 1./2. Behandlung [75U/50U]): 87% ± 22%/82% ± 33% vs. 33% ± 80% (beide p<0.001); 81% ± 24%/87% ± 12% vs. 24% ± 110% (beide p<0.001); Lowe 2007 [14] Mittelwert (16 Wochen): 53.7 ± 67.7 vs. 190.5 ± 195.6 (p<0.001); Naumann 2001 [20] Änderung (16 Wochen): -69.3 ± 39.4 vs. -3.8 ± 93.5 (p<0.001); Naumann 2001 [20] Mittelwert (16 Wochen): 59.3 ± 73.0 vs. 210.0 ± 202.4 (p k.A.); Naumann 2003 [21] Änderung (16 Wochen): -69.7 ± 37.5 vs. 3.2 ± 112.7 (p k.A.); Naumann 2003 [21] Reduktion (2 Wochen): 96% vs. k.a. (p k.A.); Odderson 2002 [23] Reduktion (subjektive Einschätzung; 13 Wochen): -62.5% vs. k.A. (p k.A.); Schnider 1999 [27]</p> <p><u>vs. Aluminumchloride:</u> Änderung HDSS (12 Wochen): 2.23 ± 0.92 vs. -2.83 ± 0.41(p<0.001); Flanagan 2008 [9]</p>

Endpunkt	Maltese et al. 2012
Schweißproduktion/-rate (palmar)	<p><u>vs. placebo:</u> P-HI (30 Tage): $p=0.002$; Baumann 2005 [4] Reduktion der Patienteneinschätzung der Krankheitsschwere (4 Wochen): 4 vs. 7 ($p=0.0062$); Lowe 2002 [15] Verbesserung (subjektive Einschätzung; 13 Wochen): 38% vs. k.A. (p k.A.); Schnider 1999 [27]</p>
Anhalten des Therapieeffekts (axillär)	<p><u>vs. placebo:</u> Dauer in Tagen nach 1./2. Behandlung (50U/75U): 1. Behandlung 197/205 vs. 96; 2. Behandlung 182/159 vs. 69 (beide $p<0.001$); Lowe 2007 [14] k.A.; Nauman 2003 [21] Dauer: IG > CG k.A.; Odderson 2002 [23] Selbsteinschätzung Dauer: IG > CG k.A.; Schnider 1999 [27]</p>
Anhalten des Therapieeffekts (palmar)	<p><u>vs. placebo:</u> Dauer in Tagen: 113 vs. k.A. (p k.A.); Baumann 2005 [4] Selbsteinschätzung Verbesserung: IG > CG (p k.A.); Schnider 1999 [27]</p>
Nebenwirkungen (axillär)	<p><u>vs. placebo:</u> Schlaflosigkeit: 30% vs. 15%; Schläfrigkeit 15% vs. 20%; Übelkeit 10% vs. 20%; trockener Mund und Kopfschmerzen 15% vs. 15%; k.A. vs. 15% verstärktes Schwitzen; Connor 2006 [6] Kopfschmerzen 2.8%; Muskelkater im Schultergürtel 1.4%; verstärktes Schwitzen 0.7%; Juckreiz 0.7%; keine Angaben für die Kontrollgruppe, da alle Patienten ihre eigene Kontrolle darstellten; Heckmann 2001 [10] Schmerzen an Injektionsstelle 9%/12% vs. 8%; Bluten an Einstichstelle 5%/6% vs. 3%; non-axilläres Schwitzen 6%/10% vs. k.A.; non-axilläres Bluten k.A. vs. 4%; Lowe 2007 [14] Erkältung 6% vs. 13% ($p=0.049$); unerwünschte Nebenwirkungen 11% vs. 5% ($p>0.05$); kompensatorische Hyperhidrose 5% vs. 0%; Naumann 2001 [20] Non-axilläres Schwitzen 4.3% vs. 0%; Naumann 2003 [21] kompensatorische Hyperhidrose $n=1$ (unklar ob IG oder CG); Odderson 2002 [23] zeitweiser Juckreiz $n=2$ (IG); Obstipation und verstärktes palmares Schwitzen $n=2$ (IG); keine Angaben für die Kontrollgruppe, da alle Patienten ihre eigene Kontrolle darstellten; Schnider 1999 [27]</p> <p><u>vs. Aluminumchloride:</u> Unerwünschte Nebenwirkungen 12% vs. 92%; Flanagan 2008 [9]</p>

Endpunkt	Maltese et al. 2012
Nebenwirkungen (palmar)	<p><u>vs. placebo:</u> Unerwünschte Nebenwirkungen (Zusammenhang mit Therapie) n=83 vs. k.A.; Unerwünschte Nebenwirkungen (möglicher Zusammenhang mit Therapie) n=13 vs. k.A.; Baumann 2005 [4] Leichte Schwäche in Fingern n=1 (unklar ob IG oder CG); Prickeln und Taubheit der Hand n=1 (IG); Schwächegefühl der Hand n=1 (CG); Schmerzen in beiden Händen n=1; Lowe 2002 [15] Leichte Muskelschwäche mit Dauer 2-5 Wochen 27.3%; größerer Schmerz in BTX Hand 27.3%; keine Angaben für die Kontrollgruppe, da alle Patienten ihre eigene Kontrolle darstellten; Schnider 1999 [27]</p>

HHIQ (Hyperhidrosis Impact Questionnaire); DLQI (Dermatology Life Quality Index); P-HQOL=Palmar Hyperhidrosis Quality of Life; P-HI=Palmar hyperhidrosis improvement * in Abhängigkeit der Anzahl der Zyklen

Tabelle 7: Ergebnisübersicht der Primärstudien

Endpunkt	Ibrahim et al. 2013 [11] 20 Patienten, axilläre Hyperhidrosis, Vergleich gegen Saug-Kürretage
Schweißproduktion/-rate	IG vs. KG: 72,1% vs. 60,4% Reduktion (3 Monate); p=0.2948
Belastungsinduzierte Schweißrate	IG vs. KG: 73,8% vs. 58,8% Reduktion (3 Monate); p=0.1002
Lebensqualität (HDSS)	IG vs. KG: 1,45 vs. 2,25 Mittelwert (3 Monate); p=0.002 IG vs. KG: 1,85 vs. 2,75 Mittelwert (6 Monate); p=0.017
Unerwünschte Nebenwirkungen	IG: keine KG: Hyperpigmentierung (3/20); Dysästhesie (1/20)

IG: Interventionsgruppe, KG: Kontrollgruppe

5.1 Lebensqualität

Insgesamt liegen für diesen Endpunkt acht Primärstudien zugrunde. Die Ergebnisse können unterteilt werden nach axillärer (n=6 Studien) und palmarer (n=2 Studien) Hyperhidrose. Bei der Messung der Lebensqualität kamen unterschiedliche Instrumente und Skalen zum Einsatz, so dass die Vergleichbarkeit diesbezüglich ein wenig eingeschränkt ist. Auch die Erhebungszeitpunkte differieren zwischen mindestens 4 und maximal 16 Wochen.

Nichtsdestotrotz zeigen alle Studien zur axillären Hyperhidrose, unabhängig von der Vergleichsintervention (5 Studien: Placebo, 1 Studie: aktive Kontrolle), Vorteile zugunsten von BTX und sind auch statistisch signifikant. Zusätzlich liegen die Ergebnisse der Primärstudie vor, die BTX mit Kürretage vergleicht und dabei einen statistischen signifikanten Vorteil sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten sieht.

Für die palmare Hyperhidrose liegen zwei Studien zum Vergleich mit Placebo vor. Insgesamt gilt hier selbiges wie für die axilläre Hyperhidrose, wenn auch die Studienanzahl insgesamt geringer ausfällt.

5.2 Schweißproduktion/-rate

Die Schweißproduktion wird in allen Studien als Endpunkt betrachtet. Die meisten Studien liegen für den Vergleich von BTX mit Placebo bei der axillären Hyperhidrose vor (n=7). Die Erhebungszeitpunkte unterscheiden sich stark von 2 Wochen bis 16 Wochen. Es finden sich deutliche Effekte zugunsten von BTX, die jeweils alle statistisch signifikant sind. Die Primärstudie hingegen fand beim Intergruppenvergleich keinen statistisch signifikanten Vorteil von BTX.

Bei der palmaren Hyperhidrose ist das Ergebnis sehr ähnlich basierend auf 3 Studien.

5.3 Belastungsinduzierte Schweißrate

Angaben zur belastungsinduzierten Schweißrate liefert nur die identifizierte Primärstudie [11]. Der HTA-Bericht macht hierzu keinerlei Angaben. Das Ergebnis deutet auf einen positiven Effekt hin, jedoch ist dieser statistisch nicht signifikant. Die Höhe der Reduktion ist vergleichbar mit dem Ergebnis der Schweißproduktion.

5.4 Anhalten des Therapieeffekts

Es liegen sechs Studien zum Endpunkt Anhalten des Therapieeffekts vor, die allesamt auf dem HTA-Bericht beruhen. Für die axilläre Hyperhidrose liegen insgesamt 4 Studien vor. Allerdings ist die Aussagekraft eingeschränkt, da Werte zum Intergruppenvergleich nur in einer der vier Studien berichtet werden. Diese Studie zeigt einen statistisch signifikanten Effekt. Für die palmare Hyperhidrose hingegen liegen zwei Studien vor, wobei der Erkenntnisgewinn aufgrund o. g. Limitationen ebenfalls sehr gering ausfällt. Eine Studie gibt an, dass der Therapieeffekt länger angehalten hat als in der Kontrollgruppe, ohne jedoch konkrete Zahlen zu berichten.

5.5 Unerwünschte Nebenwirkungen

Alle Studien, die im HTA-Bericht eingeschlossen sind, berichten unerwünschte Nebenwirkungen. Die Detailtiefe ist dabei jedoch sehr unterschiedlich. Für die palmare Hyperhidrose lässt sich daher kein Fazit ziehen. Für die axilläre Hyperhidrose kann gesagt werden, dass Nebenwirkungen auftreten, diese jedoch nicht schwerwiegend sind. Tendenziell treten Nebenwirkungen aber häufiger unter BTX-Behandlung auf, als sie dies in der Placebogruppe tun.

Die Interpretation der unerwünschten Ereignisse ist zusätzlich dadurch erschwert, dass es sich bei vielen Primärstudien um Studien handelt, bei denen eine Seite des Patienten der Interventionsgruppe zugeordnet wird, während die andere Seite mit einem Placebo behandelt wird. Bei Ereignissen, die nicht klar einer Körperseite zugeordnet werden können, wie z. B. Kopfschmerzen oder Übelkeit, ist dann kein Zusammenhang mit der Therapie feststellbar.

Zusätzlich zu den Studiendaten wurde die Fachinformation zu dem in Deutschland für die axilläre Hyperhidrose zugelassenen Arzneimittel (Allergan, Botox®) einbezogen. Laut dieser werden folgende unerwünschte Ereignisse genannt, die bei der Anwendung bei einer axillären Hyperhidrose beobachtet wurden:

- Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle
- Häufig: Kopfschmerzen, Parästhesie, Hitzewallungen, Schmerzen in den Extremitäten, Ödem/Blutung an der Injektionsstelle u. a.
- Gelegentlich: Übelkeit, Muskelschwäche, Arthropathie

6 Diskussion

Insgesamt sind ein HTA-Bericht [16] und eine weitere Primärstudien [11] identifiziert worden, die aufgrund eines späteren Publikationsdatums in dem HTA-Bericht noch keine Berücksichtigung finden konnte. Insgesamt gehen somit zwölf Studien in die Evidenzbewertung mit ein.

Die Ergebnisse zeigen fast ausschließlich Effekte zugunsten von BTX. Dies gilt für alle im HTA-Bericht betrachteten Endpunkte (ausgenommen Nebenwirkungen) und unabhängig der Lokalisation der Hyperhidrose. Dabei zeigen die Studien teilweise auch sehr große Effekte zugunsten von BTX, die allesamt deutlich statistisch signifikant sind.

Da der HTA-Bericht in seiner ursprünglichen Fassung die Effekte auf Basis der Intragruppenvergleiche vorgenommen hat, kann die im HTA-Bericht durchgeführte Bewertung der Qualität der Evidenz mit GRADE leider nicht herangezogen werden, da unklar ist, ob sich diese ebenfalls auf die Intragruppenvergleiche bezieht oder auf die Intergruppenvergleiche, die im Rahmen der vorliegenden Bewertung auf Basis der Angaben im HTA-Bericht jedoch gut rekonstruiert werden konnten. Wahrscheinlicher erscheint, dass die GRADE-Bewertung ebenfalls auf den im Rahmen einer Nutzenbewertung weniger sinnvollen Intragruppenvergleichen (d. h. Vergleich im Zeitverlauf) beruht. Die Autoren bleiben einer Erklärung schuldig, wieso keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte.

Ebenfalls negativ hat der HTA-Bericht hinsichtlich der Berücksichtigung von Interessenskonflikten abgeschnitten, die zwar für die Autoren des HTA-Berichts angegeben sind, jedoch werden potentielle Interessenskonflikten auf Ebene der Primärstudien nicht berichtet. Das wäre insbesondere bei der Fragestellung des vorliegenden Berichts von Relevanz gewesen, da sich unter den Studien auch solche befinden könnten, wo ein Einfluss der Industrie gegeben ist. Es liegen empirische Belege vor, dass solche Studien bessere Ergebnisse hinsichtlich der untersuchten Intervention erzielen, als Studie ohne direkte oder indirekte industrielle Beteiligung [1, 24].

Der vorliegende Bericht widmet sich der Hyperhidrose. Die axilläre Hyperhidrose ist die häufigste Form. Der identifizierte HTA-Bericht hat die Ergebnisse nach axillärer und palmarer Hyperhidrose unterteilt, so dass die Frage gestellt werden kann, ob es zwischen diesen beiden Formen Unterschiede hinsichtlich Nutzen oder Schaden gibt. Diese Frage kann nicht beantwortet werden, da keine Intergruppenvergleiche vorliegen.

Nebenwirkungen treten in den eingeschlossenen Studien zwar auf, jedoch sind diese nicht schwerwiegend. Aus der Fachinformation zu Botox (Allergan) geht hervor, dass bei einer Anwendung im Bereich der axillären Hyperhidrose vor allem Schmerzen an der Injektionsstelle sehr häufig zu erwarten sind. Sollten Nebenwirkungen auftreten, muss darüber hinaus bedacht werden, dass die Injektionen regelmäßig wiederholt werden müssen.

Insgesamt gibt es nur sehr wenige Hinweise auf die betrachteten Patientenkollektive in der vorliegenden Evidenzsynthese. Es kann somit hinterfragt werden, inwieweit die betrachteten Populationen der intendierten Population ohne Diagnose „Pathologisches Schwitzen“ entspricht. Diese Frage kann aufgrund mangelnder Informationen im HTA-Bericht und den diesem zugrunde liegenden Primärstudien nicht abschließend beantwortet werden, jedoch kann vermutet werden, dass dies nur ein geringfügiges Problem ist, da die Diagnose „Pathologisches Schwitzen“ nur selten gestellt wird, obgleich dies international unterschiedlich sein mag. Durch fehlende Normwerte kann

die Diagnosestellung und somit Vergleichbarkeit zusätzlich eingeschränkt sein [26]. Bei Patienten mit „pathologischem Schwitzen“ wäre die Behandlung der axillären Hyperhidrose, zumindest mit dem Präparat „Botox®“, auch eine Leistung, die über die gesetzliche Krankenkasse abgerechnet werden könnte.

7 Zusammenfassung

7.1 Evidenz zum Nutzen

BTX erhöht in den betrachteten Studien die Lebensqualität und verringert nachweislich die Schweißproduktion, so dass davon ausgegangen werden kann, dass Betroffene mit axillärer oder palmarer Hyperhidrose von einer Behandlung profitieren würden, wobei insgesamt mehr Studien für die axilläre als für die palmare Hyperhidrose vorliegen. Da aus dem HTA-Bericht nicht eindeutig hervorgeht, ob und mit welchem Anteil dort auch Patienten betrachtet wurden, die an einem so starken Schwitzen leiden, dass sie nicht der in diesem Bericht betrachteten Population entsprechen, ist nicht eindeutig festzustellen, wie groß die Effekte für diese Population allein wären. Insgesamt leiten wir daher Hinweise für einen Nutzen der Therapie mit Botox bei nicht-pathologischer axillärer sowie palmarer Hyperhidrose ab.

7.2 Evidenz zum Schaden

Die Datenlage aus den eingeschlossenen Studien zu möglichen Schäden ist schlecht. Schwerwiegende Nebenwirkungen treten jedoch nicht auf. Aus der Fachinformation zu dem in Deutschland für die axilläre Hyperhidrose zugelassenen Arzneimittel (Botox®) geht allerdings hervor, dass mit verschiedenen Nebenwirkungen, wie Schmerzen an der Injektionsstelle (sehr häufig) oder den Extremitäten, Parästhesie oder Übelkeit, gerechnet werden muss. [19]. Insgesamt stufen wir die unerwünschten Ereignisse als eher leicht ein. Darüber hinaus ist nicht für alle unerwünschten Ereignisse die Kausalität sicher gegeben, so dass insgesamt Hinweise für einen Schaden der BTX-Behandlung abgeleitet werden. [19]

8 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden 3 aktuelle Leitlinien identifiziert. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung
AWMF, Definition und Therapie der primären Hyperhidrose, S1 Leitlinie, 2012 [7]	Deutschland	Keine expliziten Empfehlungen Leitlinie befindet sich derzeit in Überarbeitung
International Hyperhidrosis Society, 2017 [12]	International	If a patient does not adequately respond to topical antiperspirant therapy, or if the side effects of such therapy are intolerable, onabotulinumtoxin A injections are the next line of treatment.
Society of Thoracic Surgeons, 2011 [5]	International	Keine expliziten Empfehlungen

9 Fazit

Durch die systematische Recherche konnten eine Übersichtsarbeit sowie eine aktuelle Primärstudie identifiziert werden, um den Nutzen und Schaden von Botulinumtoxin bei Hyperhidrose bewerten zu können.

Insgesamt konnte in den Studien gezeigt werden, dass Botox im Vergleich zu Placebo sowie Standardtherapie die Lebensqualität mehr erhöht und die Schweißproduktion nachweislich mehr verringert. Auf der anderen Seite ist laut Fachinformation mit verschiedenen Nebenwirkungen zu rechnen, die teilweise auch sehr häufig auftraten (Schmerzen an der Injektionsstelle).

Tabelle 9: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	Keine Hinweise auf Nutzen	Hinweise auf Nutzen Erhöhte Lebensqualität Verringerte Schweißproduktion	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf Schaden unerwünschte Ereignisse wie Schmerzen, Parästhesien oder Übelkeit laut Fachinformation zu erwarten	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für Schaden	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt wird die IGeL „Botulinumtoxin bei Hyperhidrose“ als „unklar“ bewertet.

10 Literaturverzeichnis

- [1] Ahn, R., Woodbridge, A., Abraham, A., Saba, S., Korenstein, D., Madden, E., Boscardin, W.J., Keyhani, S. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *BMJ*, 2017; 356
- [2] Atkins, J.L., Butler, P.E. Hyperhidrosis: a review of current management. *Plast Reconstr Surg*, 2002; 110 (1): 222-228
- [3] Augustin, M., Radtke, M.A., Herberger, K., Kornek, T., Heigel, H., Schaefer, I. Prevalence and disease burden of hyperhidrosis in the adult population. *Dermatology*, 2013; 227 (1): 10-13
- [4] Baumann, L., Slezinger, A., Halem, M., Vujevich, J., Mallin, K., Charles, C., Martin, L.K., Black, L., Bryde, J. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of the safety and efficacy of Myobloc (botulinum toxin type B) for the treatment of palmar hyperhidrosis. *Dermatol Surg*, 2005; 31 (3): 263-270
- [5] Cerfolio, R.J., De Campos, J.R., Bryant, A.S., Connery, C.P., Miller, D.L., Decamp, M.M., McKenna, R.J., Krasna, M.J. The Society of Thoracic Surgeons expert consensus for the surgical treatment of hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*, 2011; 91 (5): 1642-1648
- [6] Connor, K.M., Cook, J.L., Davidson, J.R. Botulinum toxin treatment of social anxiety disorder with hyperhidrosis: a placebo-controlled double-blind trial. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67 (1): 30-36
- [7] Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Definition und Therapie der primären Hyperhidrose. AWMF-Register-Nr. 013/059, 2012
- [8] Doolittle, J., Walker, P., Mills, T., Thurston, J. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. *Arch Dermatol Res*, 2016; 308 (10): 743-749
- [9] Flanagan, K.H., King, R., Glaser, D.A. Botulinum toxin type a versus topical 20% aluminum chloride for the treatment of moderate to severe primary focal axillary hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol*, 2008; 7 (3): 221-227
- [10] Heckmann, M., Ceballos-Baumann, A.O., Plewig, G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med*, 2001; 344 (7): 488-493
- [11] Ibrahim, O., Kakar, R., Bolotin, D., Nodzenski, M., Disphanurat, W., Pace, N., Becker, L., West, D.P., Poon, E., Veledar, E., Alam, M. The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69 (1): 88-95
- [12] International Hyperhidrosis Society. Primary focal axillary. letzter Zugriff: 14.06.2017, <https://sweathelp.org/treatments-hcp/clinical-guidelines/primary-focal-hyperhidrosis/primary-focal-axillary.html>. 2017
- [13] Lear, W., Kessler, E., Solish, N., Glaser, D.A. An epidemiological study of hyperhidrosis. *Dermatol Surg*, 2007; 33 (1 Spec No.): S69-75
- [14] Lowe, N.J., Glaser, D.A., Eadie, N., Daggett, S., Kowalski, J.W., Lai, P.Y. Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56 (4): 604-611
- [15] Lowe, N.J., Yamauchi, P.S., Lask, G.P., Patnaik, R., Iyer, S. Efficacy and safety of botulinum toxin type a in the treatment of palmar hyperhidrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg*, 2002; 28 (9): 822-827

- [16] Maltese, K., Ryndel, M., Alm-Dahlgren, J., Bergh, C., Ekelund, A.C., Elmer-Lans, G., Hagvall, L., Holm, J., Sandberg, C., Sjögren, P., Sparring, C., Svanberg, T., Wagner, S., Faergemann, J. Botulinum toxin treatment of axillary and palmar hyperhidrosis. Region Västra Götaland, HTA-centre, 2012;45, letzter Zugriff: 25.04.2017, https://www.researchgate.net/publication/273760212_Botulinum_toxin_treatment_of_axillary_and_palmar_hyperhidrosis. 2012
- [18] N.N. GOÄ Gebührenordnung für Ärzte. letzter Zugriff: 22.06.2016, <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>. 2016
- [19] N.N. Botox. Allergan. Rote Liste Fachinformation, 2017
- [20] Naumann, M., Lowe, N.J. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *Bmj*, 2001; 323 (7313): 596-599
- [21] Naumann, M., Lowe, N.J., Kumar, C.R., Hamm, H. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol*, 2003; 139 (6): 731-736
- [22] Naumann, M.K., Hamm, H., Lowe, N.J. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2002; 147 (6): 1218-1226
- [23] Odderson, I.R. Long-term quantitative benefits of botulinum toxin type A in the treatment of axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*, 2002; 28 (6): 480-483
- [24] Probst, P., Knebel, P., Grummich, K., Tenckhoff, S., Ulrich, A., Buchler, M.W., Diener, M.K. Industry Bias in Randomized Controlled Trials in General and Abdominal Surgery: An Empirical Study. *Ann Surg*, 2016; 264 (1): 87-92
- [25] Said, S., Meshkinpour, A., Carruthers, A., Carruthers, J. Botulinum toxin A: its expanding role in dermatology and esthetics. *Am J Clin Dermatol*, 2003; 4 (9): 609-616
- [26] Schlereth, T., Dieterich, M., Birklein, F. Hyperhidrosis--causes and treatment of enhanced sweating. *Dtsch Arztebl Int*, 2009; 106 (3): 32-37
- [27] Schnider, P., Binder, M., Kittler, H., Birner, P., Starkel, D., Wolff, K., Auff, E. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol*, 1999; 140 (4): 677-680
- [28] Stolman, L.P. Treatment of hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol*, 2003; 2 (5): 521-527

Anhang 1 : für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

Systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte:

1. Hayes, Inc. Botulinum toxin treatment for hyperhidrosis (Structured abstract). Health Technology Assessment Database [Internet]. 2008; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32009100613/frame.html>.
2. Karsai S, Raulin C. Current evidence on the unit equivalence of different botulinum neurotoxin A formulations and recommendations for clinical practice in dermatology. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2009;35(1):1-8. Epub 2008/11/21.
3. Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM, Bhidayasiri R, Marti MJ, Colosimo C, et al. Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurotoxicity research. 2016;29(1):105-17. Epub 2015/10/16.
4. Nicholas R, Quddus A, Baker DM. Treatment of Primary Craniofacial Hyperhidrosis: A Systematic Review. American journal of clinical dermatology. 2015;16(5):361-70. Epub 2015/06/10.

Primärstudien:

Keine im Volltext gesichteten ausgeschlossenen Studien