

Abstract

Bei der fokalen idiopathischen Hyperhidrose handelt es sich um eine relativ häufige Störung der Schweißsekretion mit hohem Leidensdruck. Die hervorragende Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von i. c. Injektionen mit Botulinumtoxin Typ A zur Behandlung von fokalen Hyperhidrosen konnte bereits in mehreren Studien bewiesen werden. Da die Dosisfindung noch nicht abgeschlossen ist, untersuchten wir den Verlauf von 50 *de-novo*-Patienten über ein Jahr. Die durchschnittliche Dosis lag über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 34,3 MU Botox® ($\pm 7,4$), die Wirkung wurde auf einer VAS von 1 – 10 mit 8,6 angegeben, die durchschnittliche Wirkdauer betrug 16,4 Wochen. Durch Botulinumtoxin Typ A lässt sich eine fokale Hyperhidrose gut bessern. Unsere Untersuchung zeigt, dass zur symptomatischen Therapie oft weit geringere Dosen notwendig sind, als dies in der Literatur beschrieben ist. Dementsprechend empfiehlt sich mit 25 MU Botox® pro Seite zu beginnen.

Abstract

Focal idiopathic hyperhidrosis is a rather common disorder of sweat secretion causing great distress to those afflicted. Several studies could already establish the excellent efficacy and good tolerance of i. c. injections with botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis. Since dose-finding has not yet been completed, we followed the course of 50 *de novo* patients for a year. The mean dose over the entire period of observation was 34.4 MU (± 7.4) Botox®. The effect was rated 8.6 on a VAS from 1 – 10; the duration of action averaged 16.4 weeks. Focal hyperhidrosis is nicely improved by botulinum toxin type A. Contrary to what is described in the literature, our study shows that symptomatic management does not require doses that high. We therefore recommend to commence with 25 MU Botox® on each side.

Einleitung

Das Schwitzen ist eine Körperfunktion, die der Thermoregulation dient und durch körperliche Belastung oder äußere Wärme verstärkt wird. Bei der fokalen idiopathischen Hyperhidrose handelt es sich um eine relativ häufige Störung der Schweißsekretion mit hohem persönlichem Leidensdruck, deren Ursache bislang noch ungeklärt ist. Es findet sich eine primär pathologisch gesteigerte und unkontrollierbare Schweißsekretion, die nicht thermoregulatorisch bedingt ist. Dies betrifft meist die Achseln sowie Hände

und Füße. Schwer betroffene Patienten können dadurch Hautmazerationen mit sekundärer mikrobieller Infektion in den betroffenen Körperregionen entwickeln. Der persönliche Leidensdruck und die damit verbundene psychosoziale Belastung kann erheblich sein.

Als Hintergrund dieser Störung wird eine pathologisch gesteigerte Aktivierung der ekkrinen Schweißdrüsen durch das sympathische Nervensystem vermutet. Daher bietet die nervale Steuerung der Schweißdrüsen über den Neurotransmitter Acetylcholin ei-

Institutsangaben

Fachbereich Neurologie, Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. H. Jost · Fachbereich Neurologie · Deutsche Klinik für Diagnostik · Aukammallee 33 · 65191 Wiesbaden · E-mail: jost.neuro@dkd-wiesbaden.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2004; 30: 69–72 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541 · DOI 10.1055/s-2004-814390

nen sehr guten Ansatzpunkt für den Einsatz von Botulinumtoxin. Dabei handelt es sich um ein Neurotoxin, das selektiv die Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt hemmt und an den cholinergen sympathischen Nervenfasern der Haut entsprechend die Schweißsekretion reduziert. Durch die Behandlung mit Botulinumtoxin wird die Aktivität der cholinerg innervierten ekkrinen Schweißdrüsen vermindert, während die der adrenerg innervierten apokrinen Schweißdrüsen unbeeinträchtigt bleiben. Die hervorragende Wirksamkeit sub- oder intrakutaner Botulinumtoxin-Injektionen zur Behandlung von fokalen Hyperhidrosen konnte bereits in vielen Studien bewiesen werden [1,2]. Die Wirkung setzt meist wenige Tage nach Injektion ein und erreicht ein Maximum nach 7 bis 10 Tagen. Die maximale Wirkdauer schwankt zwischen 4 und 12 Monaten. Die deutschlandweite Zulassung für diese Indikation wurde im Jahr 2003 erteilt.

Damit bietet Botulinumtoxin eine gute Ergänzung bei Versagen einer konservativen Therapie wie der systemischen Gabe von Anticholinergika, lokaler Applikation von Säuren, Aldehyden, Metallsalzen oder Iontophorese [3]. Spätestens wenn diese Möglichkeiten ausgereizt sind, sollte an eine Behandlung mit Botulinumtoxin gedacht werden, bevor alternative Behandlungsmethoden wie etwa Sympathikusblockaden oder invasive chirurgische Maßnahmen wie transthorakale Sympathektomie, Exzision oder Kürettage der überaktiven Schweißdrüsen in Betracht gezogen werden, da diese invasiven Verfahren mit einer nicht unbedeutenden Rezidivquote und möglichen Komplikationen belastet sind [4,5].

Bezüglich der injizierten Dosis bestehen noch keine einheitlichen Empfehlungen.

Wir analysierten deshalb retrospektiv die Behandlungserfolge und -verläufe unserer Patienten im Hinblick auf die Dosen, mit denen ein zufriedenstellender Effekt erreicht wurde.

Patienten und Methoden

Wir behandelten 50 Patienten, davon 35 Frauen, im Alter von 15 bis 57 Jahren (\bar{x} 35 \pm 10 J.), bei denen eine idiopathische, konservativ therapierefraktäre axilläre Hyperhidrose diagnostiziert worden war (s. Tab.1). Die Diagnose erfolgte klinisch nach Anamnese und klinischem Befund. Bei allen Patienten konnte in Ruhe eine deutliche Schweißneigung auf der Haut und an der Kleidung gesehen werden.

Die Schwitzstörung der Patienten war in allen Fällen lange vorbestehend, eine symptomatische Genese war zuvor ausgeschlossen worden. Alle Patienten hatten zuvor bereits mehrere erfolglose Therapieversuche hinter sich, kein Patient war zuvor mit Botulinumtoxin behandelt worden. Ein Fläschchen Botox® wurde mit 4 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung verdünnt und initial je 1 ml verteilt auf 10 Injektionsstellen intrakutan appliziert. Zunächst erhielt jeder Patient 25 MU (mouse units) Botox® i.c. pro Axilla. Diese Dosis wurde in Abhängigkeit von der Zufriedenheit und dem klinischen Erfolg nach mindestens drei Monaten erneut injiziert oder auf 37,5 bzw. 50 MU erhöht. Bei jeder weiteren Behandlung wurde nach denselben Gesichtspunkten geprüft, ob

die Dosis konstant gehalten oder erhöht werden sollte. Dabei konnten die 50 MU/Seite auch überschritten werden, was aber nur in einem Fall notwendig war. Bei dauerhafter und vollständiger Beschwerdefreiheit oder auf Wunsch des Patienten konnte die Behandlung zu jedem Zeitpunkt beendet werden.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten beobachtet, wobei nach 15 Monaten der Einschluss neuer Patienten beendet wurde. Die Wirkdauer und der therapeutische Effekt wurde bei der klinischen Kontrolluntersuchung und durch die Anamnese erhoben und in Abhängigkeit davon die Behandlung angepasst. Anhand einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 (0 = keine Wirkung, 10 = sehr gute Wirkung) beurteilten die Patienten die Wirksamkeit der Behandlung zusätzlich selbst.

Ergebnisse

Die 50 Patienten, die wir in die Untersuchung einschlossen, wurden in den 18 Monaten durchschnittlich 4,4 Mal behandelt. Dabei benötigten 6 von den 50 Patienten nur eine Behandlung. Diese Patienten berichteten bereits nach dieser ersten Behandlung mit 25 MU Botox® über eine nachhaltige Wirkung, so dass keine weiteren Injektionen während des Beobachtungszeitraums notwendig waren. Die übrigen Patienten wurden zwei- bis fünfmal innerhalb der 18 Monate behandelt (s. Abb. 1).

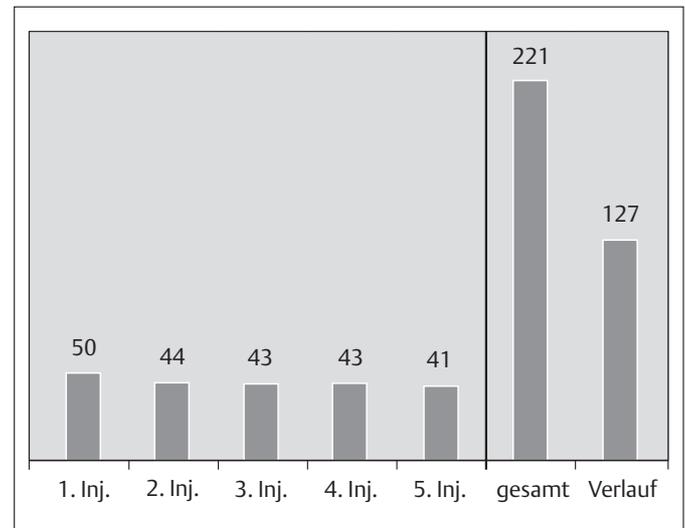


Abb. 1 Anzahl Behandlungen. Alle Behandlungen ≥ 3 . Injektion sind hier als „Verlauf“ bezeichnet.

Alle Patienten, bei denen Wiederholungsbehandlungen erforderlich waren, wurden entsprechend oft erfasst, wodurch sich die Gesamtzahl von 221 Behandlungen bei 50 Patienten ergibt. Bei der Analyse der Ergebnisse beziehen wir uns auf den Verlauf, d.h. die ersten beiden Behandlungen nach dem festgelegten Schema blieben unberücksichtigt. Zu diesem Zweck wurden bei der Analyse eine Untergruppe gebildet, bei der wir nur die Behandlungen ab der dritten Injektionsserie auswerteten.

Tab. 1 Zusammengefasste Ergebnisse

Behandlungen	1. Inj.	2. Inj.	3. Inj.	4. Inj.	5. Inj.	Summe gesamt	Summe Verlauf (≥ 3)
Anzahl	50	44	43	43	41	221	127
Dosis (\emptyset)	25,0	30,7	35,8	39,5	42,4	34,3	39,2
\pm	0	6,6	9,0	7,5	6,7	7,4	7,7
min	25	25	25	25	37,5	25	25
max	25	50	50	55	55	55	50
Wirkung (VAS)	8,3	8,5	8,9	8,7	8,8	8,6	8,8
\pm	2,6	2,0	2,1	2,4	1,8	2,3	2,1
min	6	6	7	7	8	6	7
max	10	10	10	10	10	10	10
Wirkdauer (Wochen)	15,9	16,2	16,6	16,8	16,7	16,4	16,7
\pm	9,4	9,3	10,9	9,4	9,2	9,9	9,8
min	8	8	8	8	8	8	8
max	44	52	44	40	28	52	44
behandelt mit 25 E	50	25	15	8	3	101	26 (20%)
behandelt mit 37,5 E	0	18	19	20	19	76	58 (46,%)
behandelt mit 50 E	0	1	9	15	19	44	43 (34%)

In Tab. 1 finden sich alle Behandlungen, geordnet jeweils nach der Behandlungsabfolge. Die durchschnittliche Dosis aller Behandlungen betrug 34,3 MU ($\pm 7,4$), mindestens wurden 25 MU, maximal 55 MU Botox® eingesetzt. Die durchschnittliche Wirkdauer betrug 16,4 Wochen ($\pm 9,9$) und es konnte eine durchschnittliche Wirkung (VAS 1 – 10) von 8,6 ($\pm 2,3$) erreicht werden.

Zur Betrachtung der Ergebnisse im Verlauf sind die ersten beiden Behandlungen nicht berücksichtigt. Bei der dritten und den folgenden Behandlungen betrug die durchschnittliche Dosis 39,2 MU ($\pm 7,7$), mindestens wurden 25 MU, maximal 50 MU Botox® eingesetzt. Die durchschnittliche Wirkdauer betrug im Verlauf 16,7 Wochen ($\pm 9,8$) und es konnte eine durchschnittliche Wirkung (VAS 1 – 10) von 8,8 ($\pm 2,1$) erreicht werden.

Alle Patienten hatten somit eine gute bis sehr gute Wirkung des Toxins, es gab keinen Therapieversager. Außer den Schmerzen bei der Injektion und kleinen Hämatomen kam es bei keinem der Patienten zu Nebenwirkungen.

Betrachtet man die Wirkung im Verlauf, gaben nach der Erstinjektion die 50 Patienten mit 25 MU Botox® pro Axilla eine Wirkung mit durchschnittlich 8,3 ($\pm 2,6$) auf der VAS an. Die Wirkdauer betrug durchschnittlich 15,9 ($\pm 9,4$) Wochen. Von den 44 Patienten, die ein zweites Mal injiziert wurden, wurde die Dosis bei 18 Patienten auf 37,5 MU und bei einem Patienten auf 50 MU pro Axilla erhöht ($\emptyset 30,7 \pm 6,6$ MU).

43 Patienten erhielten eine dritte und vierte Injektionsbehandlung. Bei der 3. Injektion erhielten 15 Patienten weiterhin je 25 MU, 19 Patienten je 37,5 MU und 9 Patienten je 50 MU pro Axilla ($\emptyset 35,8 \pm 9$ MU). Beim vierten Mal erhielten noch 8 Patienten weiterhin je 25 MU, 20 Patienten je 37,5 MU und 15 Patienten je 50 MU pro Axilla ($\emptyset 39,5 \pm 7,5$ MU). Von den 41 Patienten, die eine fünfte Behandlung erhielten, wurden nur noch 3 Patienten mit je 25 MU behandelt, jeweils 19 Patienten erhielten je 37,5 und 50 MU pro Axilla ($\emptyset 42,4 \pm 6,7$ MU).

Die Wirkung wurde von keinem Patienten mit weniger als 6 auf der VAS (0 – 10) angegeben. Sie steigerte sich durchschnittlich von einem Wert von 8,3 \pm 2,6 nach der ersten Behandlung leicht bis auf durchschnittlich 8,9 \pm 2,1 nach der dritten Behandlung bzw. 8,8 \pm 1,8 nach der fünften (durchschnittlicher Wert im Verlauf der Behandlungen: 8,8 \pm 2,1). Die Wirkdauer steigerte sich leicht von 15,9 \pm 9,4 Wochen nach der ersten Behandlung auf durchschnittlich 16,7 \pm 9,8 Wochen im Verlauf. Die minimale Wirkdauer betrug in allen Gruppen 8 Wochen (eine Patientin), die maximale Wirkdauer betrug 52 Wochen (Tab. 1).

Im Verlauf der Behandlung benötigten von den 50 Patienten, die zu Beginn mit 25 MU Botox® pro Axilla behandelt wurden, 6 Patienten nur eine einzige Behandlung, bei den Übrigen wurde im Verlauf der Behandlung (≥ 3 Behandlungen) bei 20% die Dosis von 25 MU beibehalten, bei 46% wurde die Dosis auf 37,5 MU erhöht und bei 34% wurde auf 50 MU Botox® erhöht. Eine weitere Erhöhung auf 55 MU war nur bei einer Patientin erforderlich.

Außer den leichten Schmerzen bei der Injektion und kleinen Hämatomen kam es bei keinem der Patienten zu nennenswerten Nebenwirkungen.

Diskussion

Unsere Untersuchung bestätigte unsere klinische Erfahrung sowie die vielfachen Studien, dass sich eine konservativ therapierefraktäre fokale Hyperhidrose durch intrakutane Botulinumtoxin-Injektionen sehr gut behandeln lässt. Dabei handelt es sich um eine sichere und nebenwirkungsarme Therapie, die nach ihrer Zulassung in Deutschland eine gute Alternative zu anderen Behandlungsformen darstellt [1,4].

Es zeigte sich, dass befriedigende Resultate oft schon mit geringeren Dosen erreicht werden, als dies in der Literatur beschrieben ist. Bei den von uns behandelten Patienten war in sechs Fäl-

len nur eine einzige Behandlung mit geringer Dosis notwendig, bei den Übrigen reichten im Verlauf in zwei Dritteln der Fälle 25 oder 37,5 MU aus. Nur bei 34% der behandelten Patienten musste die Dosis bis auf 50 MU Botox® pro Axilla erhöht werden. Demgegenüber bewegen sich die Literaturangaben zwischen 50 und 100 MU Botox® oder vergleichbaren Dosen anderer Hersteller [2, 4, 6]. Zwar fanden sich auch in den Studien mit höheren Dosen keine relevanten Nebenwirkungen, aber sowohl aus Kostengründen, als auch, um die Rate der Antikörper-Bildung gering zu halten, ist es sinnvoll, die applizierte Dosis nicht höher zu wählen als erforderlich.

Auch die notwendigen Abstände zwischen den Behandlungen sind individuell sehr verschieden und teilweise weit länger als die in der Literatur angegebenen. Worauf die unterschiedliche Wirkdauer und die benötigte Dosis pro Patient zurückzuführen war, ließ sich in unserem Kollektiv nicht erkennen. Aus unserer klinischen Erfahrung lässt sich sagen, dass die benötigte Dosis wesentlich vom Ausgangsbefund und der Schwere der Symptome abhängt. Die Größe des Areal an sich scheint dagegen eher weniger bedeutsam, da das Toxin ausreichend weit diffundiert. Die Frage, welcher Patient wie viel Toxin benötigt, kann aus den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Wir empfehlen deshalb pro Achsel mit 25 MU Botox® zu beginnen und bei unzureichendem Effekt auf 37,5 MU und im weiteren Verlauf gegebenenfalls auf 50 MU pro Seite zu erhöhen. Die Aussage, dass sich durch höhere Dosierungen eine längere Wirkdauer ergibt [6] mag zwar begrenzt zutreffen, jedoch verhält sich der Effekt nicht linear zur Dosis, weshalb darauf verzichtet werden sollte [7, 8]. Vielmehr wäre zu überlegen, ob nicht noch geringere Dosierungen ausreichend wären, oder alternative Präparate erfolgreicher sind [9, 10]. Eine weitere Frage für die Zukunft

ist, ob sich die reduzierte Geruchsbelastung durch die Injektion von Botulinumtoxin auch durch eine Wirkung auf apokrine Drüsen erklären lässt [11].

Literatur

- ¹ Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, 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: 731 – 736
- ² Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001; 323: 596 – 599
- ³ Connolly M, de Berker D. Management of primary hyperhidrosis: a summary of the different treatment modalities. *ArA J Clin Dermatol* 2003; 4: 681 – 697
- ⁴ Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum Toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *NEJM* 2001; 344: 488 – 493
- ⁵ Naumann M. Evidence-based medicine: botulinum toxin in focal hyperhidrosis. *J Neurol* 2001; 248: 39 – 44
- ⁶ Wollina U, Karamfilow T, Konrad H. High-dose botulinum toxin type A therapy for axillary hyperhidrosis markedly prolongs the relapse-free interval. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 536 – 540
- ⁷ Heckmann M. Evidence-based medicine and the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 327 – 328
- ⁸ Naumann M, Hamm H. High-dose injection of botulinum toxin to treat focal hyperhidrosis: what's wrong with the concept? *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 326 – 327
- ⁹ Hecht MJ, Birklein F, Winterholler M. Successful treatment of axillary hyperhidrosis with very low doses of botulinum toxin B: a pilot study. *Arch Dermatol Res* 2004; 295: 318 – 319
- ¹⁰ Birklein F, Eisenbarth G, Erbguth F, Winterholler M. Botulinum toxin type B blocks sudomotor function effectively: a 6 month follow up. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1312 – 1316
- ¹¹ Heckmann M, Teichmann B, Pause BM, Plewig G. Amelioration of body odor after intracutaneous axillary injection of botulinum toxin A. *Arch Dermatol* 2003; 139: 57 – 59