

Aus dem Institut/der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Versorgungssituation der fokalen Hyperhidrose in Deutschland mit  
Fokussierung auf die orale Therapie mit Methantheliniumbromid

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Müller

aus Leipzig

Datum der Promotion: 14.02.2014

## 1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis.....	2
2.	Abstract.....	3
3.	Eidesstattliche Versicherung.....	5
4.	Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge).....	6
5.	Druckexemplar der Publikation.....	7
6.	Lebenslauf.....	14
7.	Publikationsliste.....	15

## 2. Abstract

### **Background**

Focal hyperhidrosis can severely affect quality of life. So far, knowledge on the effect of systemic therapy of focal hyperhidrosis is limited.

### **Objective**

To assess the efficacy and safety of methantheline bromide (MB) in the treatment of axillary and palmar-axillary hyperhidrosis.

### **Methods**

A multicenter controlled randomized double-blind clinical trial was conducted in patients with axillary or palmar-axillary hyperhidrosis defined by a sweat production  $> 50$  mg / 5 min. Patients received 3 x 50 mg MB daily or placebo over a period of  $28 \pm 1$  days. Main outcome criterion was the reduction of sweat as measured by gravimetry on day  $28 \pm 1$ . Quality of life was assessed by Dermatology Life Quality Index (DLQI) and Hyperhidrosis Disease Severity Score (HDSS).

### **Results**

A total of 339 patients were randomly assigned to receive MB or placebo. On day  $28 \pm 1$  the mean axillary sweat production was 99 mg for MB and 130 mg for placebo compared to 168 mg respectively 161 mg at baseline ( $p = 0.004$ ). Patient's HDSS score decreased in the MB group from 3.2 to 2.4 compared to 3.2 to 2.7 for placebo ( $p = 0.002$ ). Similar results could be obtained for the DLQI with 9.7 for MB and 12.2 for placebo which decreased from 16.4 or 17 respectively ( $p = 0.003$ ). Tolerability was good for both groups. The most frequent adverse event was dry mouth.

### **Conclusion**

50 mg methantheline bromide three times a day is an effective and safe treatment of axillary hyperhidrosis.

### **Hintergrund**

Die fokale Hyperhidrose kann die Lebensqualität maßgeblich beeinflussen. Bislang ist das Wissen zur Wirksamkeit von Systemtherapeutika bei fokaler Hyperhidrose begrenzt.

### **Zielstellung**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Methantheliniumbromid (MB) bei der Behandlung der axillären und palmar-axillären Hyperhidrose, zu ermitteln.

### **Methoden**

Es wurde eine multizentrische, kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie mit Patienten, die an axillärer oder palmar-axillärer Hyperhidrose leiden, mit einer Schweißproduktion von  $> 50$  mg/ 5 min, durchgeführt. Die Patienten erhielten entweder 3 x 50 mg MB oder Placebo über einen Zeitraum von  $28 \pm 1$  Tagen. Das primäre Zielkriterium war die gravimetrisch gemessene Schweißreduktion an Tag  $28 \pm 1$ . Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des Dermatology Life Quality Index (DLQI) und des Hyperhidrosis Disease Severity Score (HDSS) gemessen.

### ***Ergebnisse***

Insgesamt wurden 339 Patienten randomisiert der MB- oder Placebogruppe zugeordnet. An Tag  $28 \pm 1$  betrug die mittlere axilläre Schweißproduktion in der MB-Gruppe 99 mg und 168 mg in der Placebogruppe, verglichen zu 168 mg bzw. 161 mg zur Baselinevisite ( $p = 0,004$ ). Der HDSS Wert sank in der MB-Gruppe von initial 3,2 auf 2,4 verglichen mit 3,2 auf 2,7 in der Placebogruppe ( $p = 0,002$ ). Vergleichbare Ergebnisse konnten für den DLQI Wert ermittelt werden; hier sank der Wert in der MB-Gruppe von 16,4 auf 9,7 und in der Placebogruppe von 17 auf 12,2 ( $p = 0,003$ ). Die Verträglichkeit der Therapie war in beiden Behandlungsgruppen gut. Die häufigste Nebenwirkung war ein trockener Mund.

### ***Schlussfolgerung***

Die Behandlung mit 3 x 50 mg Methantheliniumbromid pro Tag, stellt eine wirksame und sichere Therapie der axillären Hyperhidrose dar.

### 3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christian Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Versorgungssituation der fokalen Hyperhidrose in Deutschland mit Fokussierung auf die orale Therapie mit Methantheliniumbromid“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

6.9.2013

Datum

Unterschrift

#### **Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

Publikation: C. Müller, A. Berensmeier, H. Hamm, S. Dirschka, K. Reich, T. Fischer, B. Rzany, Efficacy and safety of methantheline bromide (Vagantin<sup>®</sup>) in axillary and palmar hyperhidrosis: results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 2012

Beitrag im Einzelnen:

- Leitung des Projektmanagements der multizentrischen klinischen Studie
- Alleinige Erstellung des Erstentwurfes der Publikation exklusive Tabellen und Graphiken
- Gemeinsame Erstellung des Erstentwurfes der Tabellen und Graphiken zusammen mit A. Berensmeier (50:50)
- Überarbeitung des Erstentwurfes nach Review und Kommentaren der Co-Autoren zusammen mit B. Rzany (70:30)
- Erneute Überarbeitung des Zweitentwurfes nach Review und Kommentaren der Co-Autoren zum Zweitentwurf zusammen mit B. Rzany (50:50)
- Erstellung des finalen Manuskriptes zusammen mit B. Rzany (80:20)
- Einreichung des finalen Manuskriptes (corresponding author) B. Rzany
- Erstellung der Revision 1 auf Rückfrage der Reviewer des JEADV zusammen mit B. Rzany (80:20)
- Einreichung der Revision 1 (corresponding author) B. Rzany

Unterschrift des Doktoranden

## 4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

Journal Citation Reports®



2012 JCR Science Edition

### Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories DERMATOLOGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: Impact Factor [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 58)



Page 1 of 3

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor® Metrics <sup>i</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">J INVEST DERMATOL</a>	0022-202X	23976	6.193	6.065	1.898	264	8.5	0.04694	1.977
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">PIGM CELL MELANOMA R</a>	1755-1471	3385	5.839	5.434	1.397	68	6.2	0.01003	2.000
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">J AM ACAD DERMATOL</a>	0190-9622	19760	4.906	4.515	0.896	280	9.3	0.03474	1.482
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">ARCH DERMATOL</a>	0003-987X	12875	4.792	4.640	0.836	128	>10.0	0.01891	1.643
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">BRIT J DERMATOL</a>	0007-0963	19868	3.759	4.162	1.195	354	8.0	0.03997	1.313
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">EXP DERMATOL</a>	0906-6705	4027	3.578	3.613	0.483	172	4.3	0.01195	0.960
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">J DERMATOL SCI</a>	0923-1811	3017	3.520	3.807	0.457	92	5.7	0.00805	1.119
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">ACTA DERM-VENEREOL</a>	0001-5555	4131	3.487	3.792	0.782	78	>10.0	0.00767	1.198
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">CONTACT DERMATITIS</a>	0105-1873	4899	2.925	3.152	0.303	145	9.6	0.00553	0.640
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">SKIN PHARMACOL PHYS</a>	1660-5527	1355	2.885	3.099	0.476	42	6.2	0.00247	0.698
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">WOUND REPAIR REGEN</a>	1067-1927	3730	2.757	3.807	0.380	92	5.9	0.00889	1.039
<input type="checkbox"/>	12	<a href="#">ARCH DERMATOL RES</a>	0340-3696	2853	2.708	2.363	0.375	104	8.9	0.00504	0.652
<input type="checkbox"/>	13	<a href="#">J EUR ACAD DERMATOL</a>	0926-9959	4743	2.694	2.959	0.665	254	4.7	0.01467	0.869
<input type="checkbox"/>	14	<a href="#">MELANOMA RES</a>	0960-8931	1786	2.518	2.309	0.371	62	7.3	0.00399	0.740
<input type="checkbox"/>	15	<a href="#">SEMIN CUTAN MED SURG</a>	1085-5629	882	2.362	2.505	0.293	41	5.2	0.00286	0.849
<input type="checkbox"/>	16	<a href="#">CLIN DERMATOL</a>	0738-081X	2393	2.341	2.907	0.395	81	6.5	0.00568	0.864
<input type="checkbox"/>	17	<a href="#">DERMATOLOGY</a>	1018-8665	4688	2.024	2.393	0.170	106	9.8	0.00833	0.767
<input type="checkbox"/>	18	<a href="#">DERMATOL THER</a>	1396-0296	1218	1.963	2.255	0.129	85	4.8	0.00406	0.680
<input type="checkbox"/>	19	<a href="#">DERMATOL SURG</a>	1076-0512	6680	1.866	2.372	0.384	307	7.0	0.01229	0.593
<input type="checkbox"/>	20	<a href="#">AM J CLIN DERMATOL</a>	1175-0561	1362	1.844	1.930	0.306	36	7.7	0.00295	0.619

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

Journals 1 - 20 (of 58)



## 5. Druckexemplar der Publikation

Efficacy and safety of methantheline bromide (Vagantin®) in axillary and palmar hyperhidrosis: results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial.

Müller C, Berensmeier A, Hamm H, Dirschka T, Reich K, Fischer T, Rzany B.

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Oct;27(10):1278-84.  
doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04708.x. Epub 2012 Sep 25.  
PMID: 23004926













## **6. Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

## 7. Publikationsliste

### Originalpublikationen

- Müller, C., Großjohann B, Fischer L. The use of concentrated heat after insect bites/stings as an alternative to reduce swelling, pain, and pruritus: an open cohort-study at German beaches and bathing-lakes. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011;4:191-196; no Impact Factor available
- Müller, C., Lötsch, J., Giessmann, T., Franke, G., Zschiesche, M., Siegmund W. Relative bioavailability and pharmacodynamic effects of methantheline compared with atropine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(11):1473-81; Impact Factor 2,741
- Müller, C., Augustin, M., Willingness-to-pay and patient defined benefits in the treatment of hyperhidrosis - results from the first German health services research study in hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2012; Jul 14. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11150.x.; Impact Factor 3,759
- Müller, C.; Berensmeier, A.; Hamm, H.; Dirschka, S.; Reich, K.; Fischer, T.; Rzany, B.; Efficacy and safety of methantheline bromide (Vagantin®) in axillary and palmar hyperhidrosis: results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *JEADV* 2012 Sep 25. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04708.x. Impact Factor 2,694
- Rzany, B.; Müller, C.; Hund, M; Focal hyperhidrosis. Quality of life, socioeconomic importance and use of internal medicinal therapy. *Hautarzt*. 2012; 63(6):456-61; Impact Factor 0,576

### Vorträge

- Müller, C. Hyperhidrose Versorgungsforschung - Ergebnisse der ersten nationalen Pilotstudie; DDG-Kongress, Dresden, 1.4.2011
- Müller, C. 4-week-methantheline bromide treatment reduces axillary sweat gravimetry and disease-specific (HDSS) as disease-unspecific (DLQI) quality of life scores in a cohort of 267 hyperhidrosis patients. *EADV spring symposium* 7.6.2012; Verona

### Poster

- Kamudoni, P.; Salek, S.; Müller, B.; Müller C.; Breitkopf S.; A tool box for outcomes research: the case of hyperhidrosis. *BPI-Unternehmertag*, Berlin, 22.3.2011
- Müller, C. „Hyperhidrose – die fachärztliche Versorgung aus Sicht von Patient und Arzt“, *Deutscher Kongress für Versorgungsforschung*, P6/5; 20.10.2011, Köln, <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvvf2011/11dkvf118.shtml>
- Wohlrab, J., Finke, R., Franke, W.G., Müller, C., Wohlrab, A. Studie zur Wirksamkeit von Hyaluronidase als Diffusionspromotor für Lidocain bei der Infiltrationsanästhesie der Haut. *NDG-Tagung Magdeburg* 2011

- Müller, C., Brenn, L.C. The use of concentrated heat improves burning, itching, swelling and quality of life during recurrence episodes of herpes labialis – results of a pharmacy based prospective, double-arm, observational cohort study with either acyclovir ointment or Herpotherm® treatment under real life conditions. 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie, 23.3.2013, Mainz