

Capsaicin: Wirkung in der Peripherie

Eine neue Möglichkeit zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen bei nichtdiabetischen erwachsenen Patienten ist ein Pflaster mit hochdosiertem Capsaicin (8%, Qutenza™). Nach Applikation stimuliert der Wirkstoff den TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid 1)-Rezeptor auf kutanen Nervenfasern [2]. Die hohe Dosis von Capsaicin führt nach einer initialen Schmerzzunahme zu einem reversiblen Funktionsverlust der nozizeptiven Afferenzen und bewirkt so eine Schmerzlinderung. Der Wirkstoff ist in ein modernes kutanes Applikationssystem eingebettet, das eine rasche Freisetzung und Aufnahme in die Haut ermöglicht. Die Hautstelle im Bereich der schmerzhaften Körperregion, auf die das Pflaster aufgeklebt werden soll, wird vor der Applikation mit einem topischen Lokalanästhetikum vorbehandelt, um die Nervenfasern kurzfristig auszuschalten und die Schmerzwirkung der TRPV1-Stimulation zu reduzieren. Das Pflaster wird nach 30 Minuten (im Bereich des Fußes) beziehungsweise 60 Minuten (am Rumpf) wieder entfernt [3].

Die analgetische Wirksamkeit des neuen Pflasters wurde bei Patienten mit postherpetischer Neuralgie (PHN) und HIV-assoziiierter distal sensorischer Polyneuropathie (HIV) nachgewiesen [4, 5]. In den Studien führte die einmalige Applikation zu einer gegenüber einem Kontrollpflaster (mit niedrig dosiertem Capsaicin) signifikanten Schmerzreduktion (primärer Endpunkt: Veränderung des durchschnittlichen Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden, gemessen als NPRS Score [numeric pain rating scale] über Woche 2–8 [PHN] bzw. Woche 2–12 [HIV], gegenüber dem Ausgangswert). Die Wirkung setzte bereits in der ersten Woche ein und blieb sowohl bei Patienten mit postherpetischer Neuropathie als auch bei Patienten mit HIV-assoziiierter Neuropathie über 12 Wochen erhalten (Abb. 1).

Bei Patienten mit postherpetischer Neuropathie betrug die mittlere Schmerzreduktion in Woche 2–8 29,6% (Kontrolle: 19,6%; $p < 0,001$), und 44% der

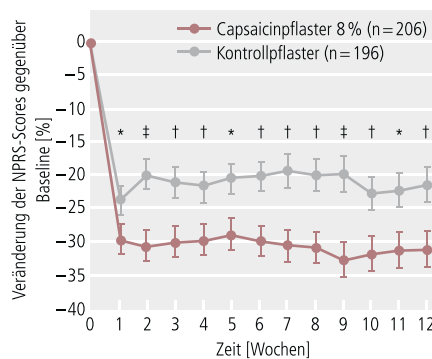


Abb. 1. Schmerzlinderung nach einmaliger Applikation eines hochdosierten Capsaicin-Pflasters bzw. eines Kontrollpflasters mit 0,04 % Capsaicin bei Patienten mit postherpetischer Neuropathie. * $p < 0,05$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$ [nach 4]

Patienten erreichten eine Schmerzlinderung um mindestens 30% in den Wochen 2–12 [4].

Bei der Anwendung des Pflasters ist Vorsicht geboten, sie sollte daher von einem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt werden. Akute Schmerzen während und nach der Behandlung können durch örtliche Kühlung oder mit

oralen Analgetika (z. B. kurzwirksamen Opioiden) behandelt werden. Bei Bedarf kann die Anwendung alle 90 Tage wiederholt werden [3].

Quellen

1. Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Freynhagen, Tutzing, Prof. Dr. med. Thomas R. Tölle, München, Launch-Presskonferenz „Neuartige Schmerztherapie mit hochdosiertem Capsaicin-Pflaster 8% bei peripheren neuropathischen Schmerzen“, veranstaltet von Astellas Pharma GmbH im Rahmen des Deutschen Schmerz- und Palliativtags, Frankfurt, 19. März 2010.
2. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:487–517.
3. Fachinformation Qutenza™, Stand Februar 2010.
4. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008;7:1106–12.
5. Simpson DM, Bowun S, Tobias J, et al. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70:2305–13.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Hypertonie und Demenz**Können Angiotensin-Rezeptorblocker die Entwicklung einer Demenz verhindern?**

Die regelmäßige Einnahme von Angiotensin-Rezeptorblockern reduziert im Vergleich zu ACE-Hemmern und anderen Antihypertensiva die Entwicklung einer Demenz und das Fortschreiten einer bereits bestehenden Demenz. Diesen Schluss lässt eine große Kohortenstudie aus den USA zu.

Demenzen nehmen mit zunehmender Alterung der Bevölkerung zu. Neben der Alzheimer-Demenz spielt die vaskuläre Demenz hier die wichtigste Rolle. Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen spielen eine immer wichtigere Rolle in der Behandlung der arteriellen Hypertonie. Es gibt auch Angiotensin-Rezeptoren im Gehirn, so dass immer wieder postuliert wurde, dass Angiotensin-Rezeptorblocker (Candesartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan) möglicherweise die Sekundärschäden bei der Entwicklung einer Demenz reduzieren könnten.

Vor diesem Hintergrund wurde in einer Kohortenstudie der Zusammenhang zwischen der Art der antihypertensiven Medikation und dem Risiko für den Beginn einer Demenz untersucht.

Studiendesign

Die Studie stützt sich auf die Datenbasis der amerikanischen Veterans Affairs Administration aus den Jahren 2002 bis 2006. In der Datenbasis, die insgesamt 7,3 Millionen Personen umfasst, wurden 11 500 Personen identifiziert, die bei Studienbeginn mindestens 65 Jahre (im Durchschnitt 74–75 Jahre) alt waren

und eine der folgenden antihypertensiven Therapien erhielten:

- einen Angiotensin-Rezeptorblocker (rund 11 500),
- den ACE-Hemmer Lisinopril (>91 000),
- andere Antihypertensiva (Beta-blocker, Calciumkanalblocker; >696 000).

Der primäre Endpunkt war die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz oder einer Demenz generell über einen Zeitraum von vier Jahren. Der primäre Endpunkt wurde für Alter, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder kardiovaskuläre Endpunkte korrigiert. Ein weiterer Endpunkt war das Fortschreiten der Demenz, definiert als Unterbringung in einem Pflegeheim oder Tod, bei Patienten, die bereits bei Studienbeginn eine Demenz aufwiesen. Die Datenerhebung war prospektiv, die Datenanalyse retrospektiv.

Die Neudiagnose einer Demenz wurde im Beobachtungszeitraum bei 3,4 % (Angiotensin-Rezeptorblocker), 4,1 % (Lisinopril) und 5,8 % (andere Antihypertensiva) der Patienten gestellt. Das Hazard-Ratio für die Entwicklung einer Demenz betrug in der Gruppe, die regelmäßig Angiotensin-Rezeptorblocker einnahm,

- 0,76 verglichen mit anderen Antihypertensiva und
- 0,81 verglichen mit Lisinopril (jeweils $p < 0,001$).

Das Hazard-Ratio für die Neudiagnose einer Alzheimer-Demenz betrug 0,81 ($p = 0,016$) beziehungsweise 0,84 ($p = 0,045$).

Bei Patienten, die bereits eine Alzheimer-Demenz hatten, war das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung mit Angiotensin-Rezeptorblockern ge-

Tab. 1. Einfluss verschiedener antihypertensiver Therapien auf das Fortschreiten einer Demenz während der bis zu vierjährigen Beobachtung [Li et al.]

Antihypertensiva	Unterbringung im Pflegeheim		Tod	
	Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert	Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Alzheimer-Demenz (n = 12 574)				
Angiotensin-Rezeptorblocker vs. Lisinopril	0,63 (0,44–0,90)	0,0119	0,85 (0,72–1,00)	0,054
Angiotensin-Rezeptorblocker vs. andere Antihypertensiva*	0,51 (0,36–0,72)	0,0001	0,83 (0,71–0,97)	0,022
Demenz (n = 44 601)				
Angiotensin-Rezeptorblocker vs. Lisinopril	0,74 (0,62–0,87)	0,0002	0,87 (0,80–0,95)	0,001
Angiotensin-Rezeptorblocker vs. andere Antihypertensiva*	0,61 (0,52–0,72)	<0,001	0,89 (0,82–0,96)	0,004

*Betablocker, Calciumkanalblocker

genüber anderen Antihypertensiva verringert; bei vorbestehender Demenz allgemein war dies auch für Angiotensin-Rezeptorblocker im Vergleich mit Lisinopril der Fall (**Tab. 1**).

Bei Kombination eines Angiotensin-Rezeptorblockers mit ACE-Hemmern war gegenüber der alleinigen Gabe von ACE-Hemmern sowohl das Risiko für die Entwicklung einer Demenz als auch für die Aufnahme in einem Pflegeheim bei bestehender Demenz deutlich erniedrigt (Hazard-Ratio 0,54 bzw. 0,33).

Kommentar

Diese große Studie mit einer ein-drucksvollen Patientenzahl legt nahe, dass Angiotensin-Rezeptorblocker besser wirksam sind als ACE-Hemmer und andere Antihypertensiva, um bei Patienten mit Hypertonie die Entwicklung einer Demenz zu verhindern oder das Fortschreiten einer Demenz zu verlangsamen. Die Stärke der hier durchgeführten Analyse liegt in der großen Patientenzahl und der relativ langen Beobachtungsdau-

er. Hauptnachteil ist die offene Zuordnung der Medikation und die retrospektive Auswertung. Die bisher durchgeführten großen Antihypertensiva-Studien mit Angiotensin-Rezeptorblockern konnten keinen positiven Effekt auf die Entwicklung einer Demenz nachweisen (Val-HeFT, CHARM, PROfESS). Das kann allerdings an der im Vergleich zu der hier durchgeführten Untersuchung geringeren Patientenzahl und vor allem an der kürzeren Beobachtungsdauer liegen. Streng genommen kann aber die Frage, ob das hier beobachtete Phänomen wirklich existiert, nur durch eine große randomisierte Studie mit einer langen Beobachtungsdauer beantwortet werden.

Quelle

Li NC, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010;340:b5465.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Die Psychopharmakotherapie im Internet:
<http://www.ppt-online.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Termine – Autorenhinweise