

# Hochdosiertes Capsaicin-Pflaster in der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen

## Ein Erfahrungsbericht mit 58 Patienten

Uwe Kern, Wiesbaden

In Deutschland leiden etwa 8 von 100 Menschen unter neuropathischen Schmerzen, die auf eine primäre Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems zurückzuführen sind. Die Behandlung dieser Schmerzen stellt oftmals eine Herausforderung dar, da Nutzen und Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden müssen. Seit 2010 ist ein 8%iges Capsaicin-Pflaster zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen bei nichtdiabetischen Erwachsenen in der EU zugelassen. Als topische Therapie wirkt das Capsaicin direkt am Entstehungsort des Schmerzes und bewirkt dort letztlich eine reversible Defunktionalisierung der intraepidermalen Schmerzfasern. Dies führt nach einmaliger Anwendung des Pflasters für 30 bis 60 Minuten zu einer bis zu drei Monate anhaltenden signifikanten Schmerzlinderung.

Im klinischen Alltag berichten Patienten von einer deutlichen Linderung ihrer Schmerzen und oftmals ist es möglich, die Dosis der bestehenden Schmerztherapie zu reduzieren, was zu verminderten Nebenwirkungen führt. Der Patient nimmt die Reduktion von Schmerz und Nebenwirkungen aber vor allem als deutliche Verbesserung der Lebensqualität wahr, was ihm das Erreichen persönlicher Ziele, wie die Wiederaufnahme

eines familiären und sozialen Lebens, ermöglicht.

**Schlüsselwörter:** Hochdosiertes Capsaicin-Pflaster, neuropathische Schmerzen, topische Therapie, klinische Erfahrung

*Psychopharmakotherapie 2012;19: 72–5.*

In Deutschland leiden schätzungsweise 8 von 100 Menschen unter chronischen neuropathischen Schmerzen [8], einem Krankheitsbild, das durch brennende, stechende, einschießende oder elektrisierende Schmerzen sowie das häufige Auftreten von Allodynie oder anderen Missempfindungen gekennzeichnet ist. Nach Treede et al. (2008) entstehen neuropathische Schmerzen als direkte Konsequenz aus einer primären Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems entweder auf peripherer oder zentraler Ebene [10].

Die Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen ist eine Herausforderung für den behandelnden Arzt, da der Einsatz der zur Verfügung stehenden Arzneimittel wie verschiedener Antiepileptika, Antidepressiva und Opioide durch das Auftreten von Neben- oder Wechselwirkungen eingeschränkt sein kann und die tägliche Einnahme von Tabletten eine Herausforderung für die Compliance des Patienten darstellen kann. Zwei Drittel der Patienten geben an, dass kein befriedigendes Therapieziel erreicht wurde [4]. Zudem sind chronische Schmerzpatienten durch das ständige Vorhandensein der körperlichen Pein starken psychischen Belas-

tungen ausgesetzt. Alltägliche Dinge wie Waschen, Sitzen oder Gehen können zur Qual werden. Viele Patienten leiden aufgrund der massiven Schmerzbelastung unter Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Erschöpfung. Schmerzpatienten können oft ihren Beruf nicht mehr ausüben und fühlen sich in ihrer Existenz bedroht. All dies schränkt die Lebensqualität erheblich ein und kann zu Depressionen und Ängsten führen. Die Prävalenzrate für depressive Störungen bei chronischen Schmerzpatienten liegt bei etwa 40 bis 50% [6]. In der Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen ist daher besonders wichtig, auf die persönlichen Therapiewünsche der Patienten einzugehen. Meist steht gar nicht die völlige Schmerzfreiheit, sondern die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund, die dadurch erreicht wird, dass ein Patient beispielsweise durchschlafen oder wieder am sozialen Leben teilhaben kann.

### Hochselektiver TRPV1-Agonist wirkt direkt

Seit über einem Jahr ist in der EU ein hochdosiertes kutanes Capsaicin-Pflaster (8%) als neuartiges topisches Therapiekonzept in der Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen (pNP) bei nichtdiabetischen Erwachsenen zugelassen, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen

*Dr. med. Uwe Kern, Schmerzzentrum Wiesbaden, Langenbeckplatz 2, 65189 Wiesbaden, E-Mail: u.kern@schmerzzentrum-wiesbaden.de*

Analgetika. In einem umfassenden klinischen Studienprogramm mit mehr als 2000 Patienten wurden die signifikante Wirksamkeit und gute Verträglichkeit des hochdosierten Capsaicin-Pflaster nachgewiesen. Vor diesem Hintergrund wurde es in den aktuellen Leitlinien der European Federation of Neurological Societies (EFNS) in die höchste Evidenzklasse A in der Behandlung von postzosterischer Neuralgie sowie der HIV-assoziierten Neuropathie eingestuft [1].

Der Wirkstoff Capsaicin ist ein hochselektiver Agonist am TRPV1-Kanal (TRP: transient receptor potential, Vanilloidrezeptortyp, Subtyp 1), der auf freien nozizeptiven Nervenendigungen vorkommt und bei neuropathischem Schmerz überexprimiert ist [9]. Die topische Applikation ermöglicht ein rasches Eindringen des Capsaicins in die Epidermis zu den schmerzauslösenden Nervenendigungen. Nach einer anfänglichen Aktivierung mit nachfolgender Desensibilisierung der TRPV1-Kanäle kommt es dadurch letztendlich zu einer reversiblen Defunktionalisierung der intraepidermalen Schmerzfasern [5]. Anhand immunfluoreszenzmikroskopischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine einmalige 60-minütige Applikation des hochdosierten Capsaicin-Pflasters eine Woche nach Exposition eine 80%ige Reduktion der epidermalen Nervenfaserdichte im Vergleich zur Kontrolle bewirkte [7]. Nach 12 Wochen waren die Nervenfasern zu 80% regeneriert, nach 24 Wochen war die Regeneration fast vollständig [5]. Der Vorteil der topischen Anwendung liegt in der Vermeidung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und dem Ausbleiben systemischer Nebenwirkungen, da fast kein Capsaicin in die Blutbahn gelangt. In klinischen Studien lag nur bei 6% aller Plasmaproben eine nachweisbare Capsaicin-Konzentration von mehr als 0,5 ng/ml vor [2]. Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab geometrische Mittelwerte der maximalen Plasmakonzentration  $C_{max}$  von Capsaicin nach 60-minütiger Pflasterapplikation von 1,38 ng/ml nach 1,46 Stunden [2], wohingegen bei

oraler Aufnahme von 26,6 mg Capsaicin die  $C_{max}$  2,47 ng/ml betrug und bereits nach 47 Minuten erreicht wurde [3].

### Patienten und Anwendung

Die Anwendung des 8%-Capsaicin-Pflasters ist einfach zu erlernen. Sie wird durch einen Arzt oder durch das Pflegepersonal unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt. Das Pflaster darf nur auf unversehrter Haut angewendet werden.

Zunächst wird die schmerzhafte Stelle auf der Haut markiert und mit einem topischen Lokalanästhetikum vorbehandelt. Das Pflaster wird auf die benötigte Größe zurechtgeschnitten und dann appliziert. Die Anwendungsdauer beträgt 30 Minuten an den Füßen und 60 Minuten auf den restlichen Körperarealen (Abb. 1). Danach wird das Pflaster entfernt und die Haut mit dem mitgelieferten speziellen Reinigungsgel gesäubert. Bei der Applikation und Entfernung des Pflasters sollen zum Schutz vor dem hautreizenden Wirkstoff Nitrilhandschuhe getragen werden. Alle gebrauchten Utensilien sollten verpackt als medizinischer Abfall entsorgt werden.

Falls behandlungsbedingte Schmerzen an der Applikationsstelle auftreten, können diese meist durch örtliche Kühlung beherrscht werden. Bestehen weiterhin Schmerzen, können diese mit oraler Gabe eines rasch wirksamen Analgetikums behandelt werden. Bei Bedarf kann die Anwendung des hochdosierten Capsaicin-Pflasters alle 90 Tage wiederholt werden.



Abb. 1. Die Anwendung des hochdosierten Capsaicin-Pflasters

Tab. 1. Verteilung der Diagnosen bei den 58 Patienten mit peripherer Neuropathie

Diagnose	n (%)
Postzosterische Neuralgie (PZN)	25 (43 %)
Mononeuropathie	10 (20 %)
Postoperativ/posttraumatisch	9 (16 %)
Polyneuropathie (PNP)	4 (7 %)
Postdiskotomie-Syndrom/FBSS	4 (7 %)
Andere	6 (10 %)

FBSS: Failed back surgery syndrome

Tab. 2. Häufigkeit der Anwendung des hochdosierten Capsaicin-Pflasters

Behandlungshäufigkeit	n (%)
1-fach	42 (72 %)
2-fach	11 (19 %)
3-fach	4 (7 %)
4-fach	1 (2 %)

Der Autor berichtet hier von seinen klinischen Erfahrungen mit 58 Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ursachen (Tab. 1), die mit dem hochdosierten Capsaicin-Pflaster ein- oder mehrmals behandelt wurden (Tab. 2). Die Schmerzerfassung und -dokumentation umfasste unter anderem die visuelle Analogskala (VAS), einen Schmerzfragebogen (DGS), eine Untersuchung auf mechanisch-dynamische Allodynie und Pin-prick-Allodynie, die Erfragung von Kälte- und Wärme-Allodynie und die anamnestische Erhebung des Schmerzcharakters. Im Rahmen dieses Erfahrungsberichts beschränken die Ausführungen zu Schmerzstärke und Verlauf sich auf die VAS-Dokumentation.

### Ergebnisse

#### Wirksamkeit

24 Stunden nach Applikation des Capsaicin-Pflasters wurde eine signifikante durchschnittliche Schmerzreduktion gegenüber Baseline auf der visuellen Analogskala (VAS) beobachtet, die auch weiterhin bis Tag 30 und 90 bestand. Ein Follow-up war bei 48 der 58 Patienten möglich. 30 Tage nach Pflasterapplikation ergab sich eine durchschnittliche signifikante Schmerzreduktion, gemessen anhand der visuellen Analogskala, um

19,8% ( $p < 0,001$ ) gegenüber Baseline. 29,2% der Patienten berichteten über eine Schmerzreduktion um mindestens 30%.

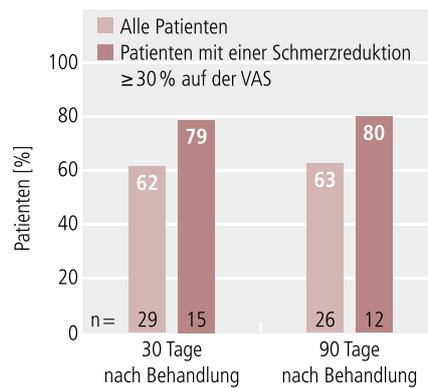
Vor der Behandlung mit dem Capsaicin-Pflaster erhielten 56,9% der Patienten Opioide, 43,1% Antikonvulsiva und 10,3% Antidepressiva zur Schmerzbehandlung. Durch das gute Ansprechen auf die topische Therapie konnte 30 Tage nach Applikation bei 32% der Patienten, die Opioide und bei 16% der Patienten, die Antikonvulsiva erhielten, die Dosis dieser Analgetika reduziert oder sogar ganz auf deren Gabe verzichtet werden. 90 Tage nach Applikation lagen diese Werte bei 32% bzw. 6%. Lediglich bei einem Patienten musste die Dosis der zusätzlichen Analgetika während der Studiendauer erhöht werden.

### Verträglichkeit

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren behandlungsbedingtes Erythem und Brennschmerzen an der Applikationsstelle. 60 Minuten nach Applikation zeigte sich bei 13 Patienten keine Veränderung oder sogar schon eine Verbesserung auf der visuellen Analogskala, während bei den restlichen Patienten ein Anstieg zwischen 1 und 9 Punkten beobachtet wurde. 31 Patienten erhielten zur Behandlung dieser Schmerzen Metamizol 1 bis 2 g und 12 Patienten wurden mit Piritramid 3,75 bis 15 mg behandelt. Mit zunehmender Behandlererfahrung konnte jedoch erreicht werden, dass mittlerweile weniger als 5% der Patienten eine Schmerzbehandlung mit Piritramid benötigen. Die Rötungen und Schmerzen waren jedoch nur vorübergehend. Sechs Stunden nach Applikation erreichten die VAS-Werte wieder Baseline-Niveau.

### Patientenzufriedenheit

Die Patienten wurden 30 bzw. 90 Tage nach der Behandlung mit dem hochdosierten Capsaicin-Pflaster nach ihrer Zufriedenheit befragt (Schulnoten 1 bis 6). Dabei gaben mehr als 60% aller Patienten an, dass sie die Behandlung bei Bedarf wieder wählen würden. Bei den Patienten, die durch die Behandlung



**Abb. 2. Patienten, die die Behandlung mit dem hochdosierten Capsaicin-Pflaster bei Bedarf wieder wählen würden; VAS: visuelle Analogskala**

eine Reduktion ihrer Schmerzen von  $\geq 30\%$  auf der visuellen Analogskala erfahren hatten, waren es 80% (Abb. 2). Für viele der Patienten war es besonders eindrucksvoll, dass mit einer einmaligen Behandlung sowohl die Schmerzen als auch die Dosis ihrer bestehenden Medikation reduziert werden konnten, was in manchen Fällen zusätzlich in einer Abnahme der Nebenwirkungen der bestehenden Medikation resultierte. Durch die Schmerzlinderung sowie das Zurückgehen von Nebenwirkungen wurde die Lebensqualität verbessert.

### Diskussion

Periphere neuropathische Schmerzen sind in der Regel schwer zu kontrollieren. Basis einer erfolgreichen Behandlung sollte das Festlegen realistischer Therapieziele gemeinsam mit dem Patienten sein. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sind realistische Therapieziele bei neuropathischen Schmerzen neben einer Schmerzreduktion um  $> 30$  bis 50% vor allem die Verbesserung von Schlaf- und Lebensqualität sowie der Erhalt sozialer Aktivität und Arbeitsfähigkeit. Als neue topische Therapie steht seit 2010 ein hochdosiertes Capsaicin-Pflaster zur Verfügung, das nach einer einmaligen 30- bzw. 60-minütigen Anwendung eine dreimonatige Schmerzlinderung ermöglicht. Dadurch wird der Patient nicht zusätzlich durch die tägliche Einnahme eines weiteren Arzneimittels belastet, denn meist

besteht die Therapie neuropathischer Schmerzen aus einer Kombination von mehreren Arzneimitteln. Im klinischen Alltag zeigt das hochdosierte Capsaicin-Pflaster seine Wirkung bei vielen Patienten, egal ob es als Monotherapie oder als Begleitmedikation eingesetzt wird, und kann so zum Erreichen der persönlichen Therapieziele und damit zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Einzelne Patienten profitierten sehr durch eine verbesserte körperliche Belastbarkeit (z. B. wieder mögliche Gartenarbeit) oder Reduktion der Schmerzauslösung durch Kleidungsstücke im Alltag. Auch durch möglich gewordene Dosisverringerungen der Begleitmedikation konnten Nebenwirkungen reduziert werden, was einen zusätzlichen Benefit darstellt.

### Interessenkonflikterklärung

Der Autor hat Beraterfunktion bei den Firmen Astellas, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, betapharm, Grünenthal, medi Bayreuth und Mundipharma

### Treatment of peripheral neuropathic pain with capsaicin 8% patch

Eight out of 100 Germans are suffering from neuropathic pain, originating from a primary lesion or disease of the somato-sensory system. Treatment of neuropathic pain is often challenging as benefit and side effects of a therapy have to be balanced. Since 2010, an 8% capsaicin dermal patch is approved in the EU for the treatment of peripheral neuropathic pain in non-diabetic adults. As a topical treatment the active substance capsaicin is acting directly at the origin of the pain. Capsaicin causes a reversible desensitization of the intradermal nerve fibres. Therefore, a single 30 to 60 min application of the patch provides rapid and sustained pain relief for up to three months.

In a daily clinical routine patients report of a significant pain relief and often it is possible to reduce the dose of the concomitant medication, resulting in reduced side effects as well as reduced drug costs. For the patient reduction in pain and side effects mainly means an improvement of quality of life which enables him to reach his personal therapeutic goals such as having a family life again.

**Key words:** Capsaicin dermal patch, neuropathic pain, topical treatment, clinical experience

### Literatur

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–23.
2. Babbar S. Pharmacokinetic analysis of capsaicin after topical administration of a high concentration capsaicin patch to patients with peripheral neuropathic pain. *Ther Drug Monit* 2009;31:502–10.

3. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults (review). *Cochrane Database Sys Rev* 2009;4:CD007393.
4. Jensen Troels S, Madsen Caspar S, et al. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol* 2009;22:467–74.
5. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu S, Tobias J, et al. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain* 2010;11:579–87.
6. Manchikanti L, Fellows B, Singh V. Understanding psychological aspects of chronic pain in interventional pain management. *Pain Physician* 2002;5:57–82.
7. Miller MS, Buck SH, Sipes GI, Yamamura HI, et al. Regulation of substance P by nerve growth factor: Disruption by capsaicin. *Brain Res* 1982;250:193–6.
8. Neuropathic Pain Network. [www.neuropathicpainnetwork.org/english/index.asp](http://www.neuropathicpainnetwork.org/english/index.asp), Stand 23.10.2009.
9. Palazzzo E, Rossi F, Maione S. Role of TRPV1 receptors in descending modulation of pain. *Mol Cell Endocrinol* 2008;286S:S79–83.
10. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, et al. Neuropathic pain – Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630–5.

## PPT – Bücherforum

### Pharmakokinetik kompakt

#### Grundlagen und Praxisrelevanz.

Von Hartmut Derendorf, Thomas Gramatté, Hans Günter Schäfer und Alexander Staab. 3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2011. XIV, 378 Seiten, 196 farbige Abbildungen, 29 farbige Tabellen. Kartoniert. 54,- Euro.

Die Pharmakokinetik ist der Teil der Arzneimittelkunde, der im Studium von Medizinern und Apothekern zunächst noch mit großem Interesse aufgenommen wird. Die Lehrinhalte sind naturwissenschaftlich klar verständlich, die Zusammenhänge logisch miteinander verknüpft und es gibt kein lästiges Lernen einer Vielzahl von zum Teil völlig unverständlichen Namen wie in der Pharmakodynamik. Die Vorlesungen erstrecken sich über wenige miteinander verbundene Stunden, in denen die pharmakokinetischen Grundbegriffe und Kenngrößen vermittelt werden. Damit sind die Grundzüge der Arzneimittelanwendung verstanden. Das erlernte Wissen ist anschließend bis etwa 14 Tage nach Ablegen des Staatsexamens abrufbar, dann gerät es in Vergessenheit. Es wird zu einer theoretischen Abhandlung, zur praktischen Anwendung gelangt es nie. Selbst in hochoffiziellen Schriftstücken der Arzneimittelzulassungsbehörden lassen sich gelegentlich nur schwer die pharmakokinetischen Kenngrößen von Wirkstoffen finden oder sie werden unter mysteriösen, ständig wechselnden Bezeichnungen wiedergegeben.

So ist es sehr verdienstvoll, dass jetzt ein deutschsprachiges Lehrbuch, das sich speziell der Pharmakokinetik widmet, in seiner dritten Auflage erschienen ist: der Derendorf/Gramatté/Schäfer/Staab. Es wurde in die Reihe der Kompakt-Lehrbücher der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart aufgenommen und in diesem Zusammenhang völlig neu bearbeitet und gegliedert. Eine Inhaltsvorschau in den einzelnen Kapiteln, besonders herausgehobene Merksätze und Definitionen und eine Zusammenfassung am Ende der Kapitel sorgen für Übersichtlichkeit. Das Buch überschreitet damit die Grenzen des reinen Lehrbuchs für die Ausbildung. Jetzt ist es möglich, das in Vergessenheit geratene Wissen im Berufsalltag nachzuschlagen. Der eilige Leser erhält die Möglichkeit, ihn besonders interessierende Einzelfragen schnell anhand der neuen Stilelemente und der zahlreichen, übersichtlichen Grafiken zu recherchieren.

Das Buch bespricht die meisten Aspekte, die für die Wanderung eines Wirkstoffs durch den Körper wesentlich sind. Die Anordnung der Kapitel im Buch entlang dieses Wegs erleichtert die schnelle Orientierung. Der Inhalt der Kapitel erschließt die besprochenen Aspekte umfassend. Vor allem werden auch die mathematischen Zusammenhänge besprochen, die für die praktische Umsetzung der Pharmakokinetik in die Therapie am Krankenbett die Grundlage liefern. Wünschenswert wäre bei der Beschreibung der individuellen Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik im Kapitel 7 noch ein Abschnitt über die pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen, die in der praktischen Medizin ein Alltagsproblem darstellen.

Ergänzt wird das Buch durch die ausführliche Beschreibung der Planung, Durchführung und Auswertung von Studien zur Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Medikaments. Dies macht das Buch zu einem sehr wertvollen Werk für Wissenschaftler in der pharmazeutischen Industrie. Aber auch für den Praktiker am Krankenbett wird ein Begriff wie „Bioverfügbarkeit“ sehr viel anschaulicher, wenn er versteht, wie die entsprechenden Daten erhoben wurden. Der Leser sollte aber aus der ausführlichen Beschreibung der Experimente nicht den Eindruck gewinnen, dass Pharmakokinetik lediglich für die Arzneimittelentwicklung in der pharmazeutischen Industrie von Bedeutung ist.

Kritisch ist anzumerken, dass das Buch leider keinen Beitrag zur Reduzierung des Begriffswirrwahrs in der Pharmakokinetik leistet. Anglizismen wie „Steady State“ haben in einem deutschsprachigen Lehrbuch keinen Platz, wenn es dafür gute deutsche Alternativen wie „pharmakokinetisches Gleichgewicht“ gibt. „Drug-Level-Monitoring“ wird international üblicherweise als „therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)“ bezeichnet, oder es bietet sich der vollständig deutsche Begriff „Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen“ an.

So bleiben also auch für eine vierte Auflage noch Aufgaben für weitere Verbesserungen, die ich diesem Buch, das in keiner medizinischen und pharmazeutischen Handbibliothek fehlen sollte, von Herzen wünsche.

Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat. Ekkehard Haen,  
Regensburg