



Artemed
Kliniken

Benedictus Krankenhaus
Tutzing

Schmerzzentrum
am Starnberger See

Zentrum für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie & Palliativmedizin

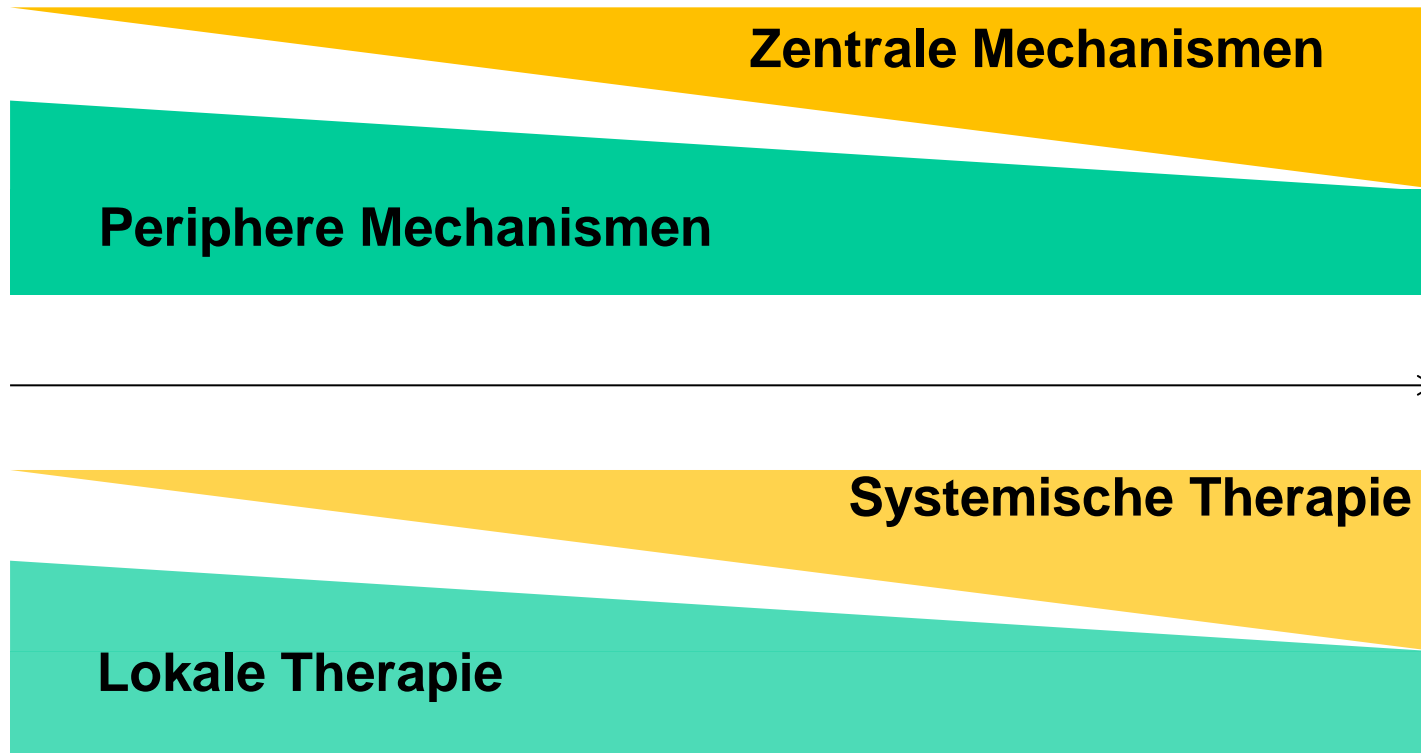
Capsaicin 8% Pflaster

Anwendungen im Gesicht

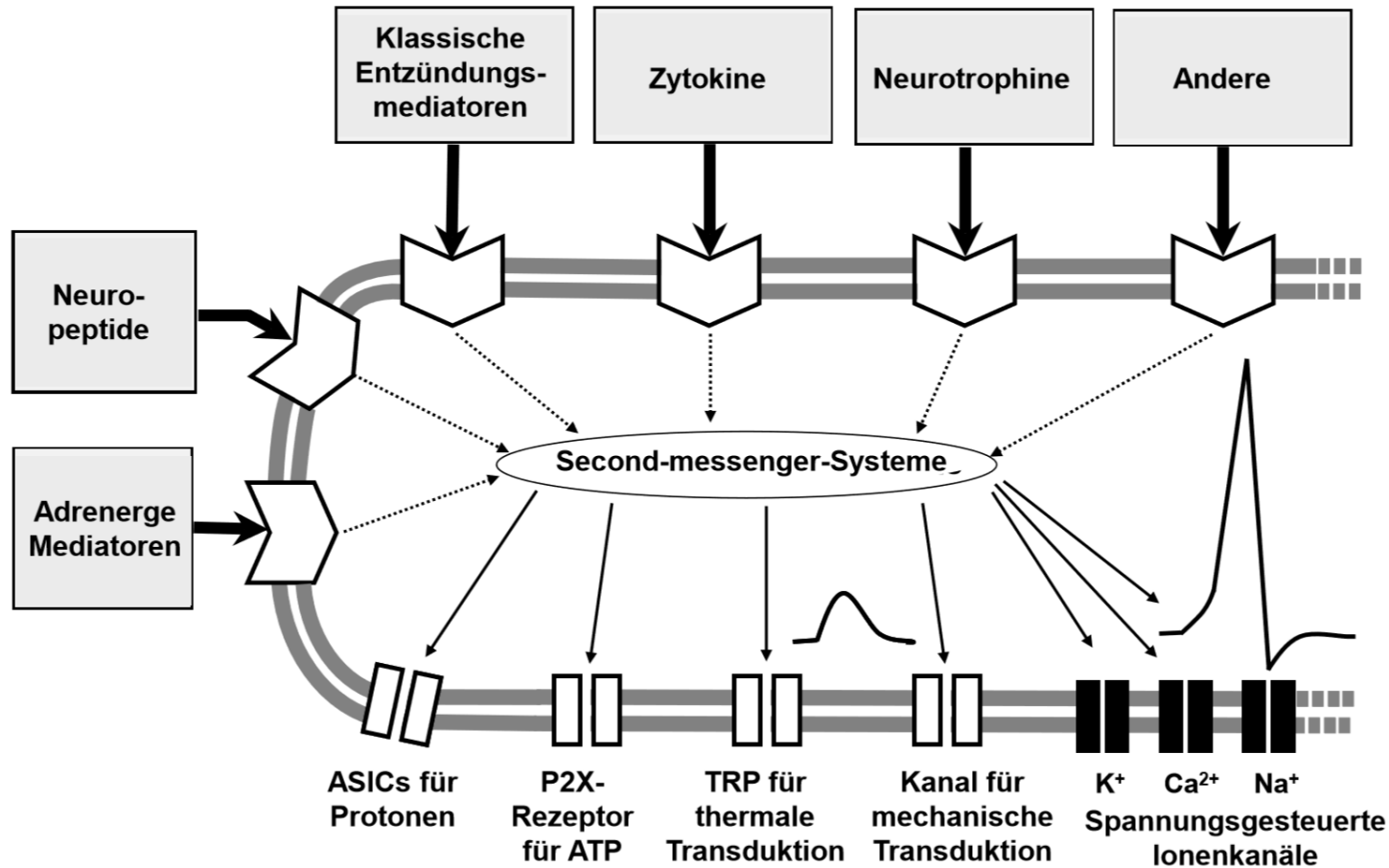
Tutzingener Schmerztage 21./22. September 2019

Dr. Carolin Bühler-Göpfert

Lokale Therapie für periphere Prozesse: Mechanismen-basierte Therapie

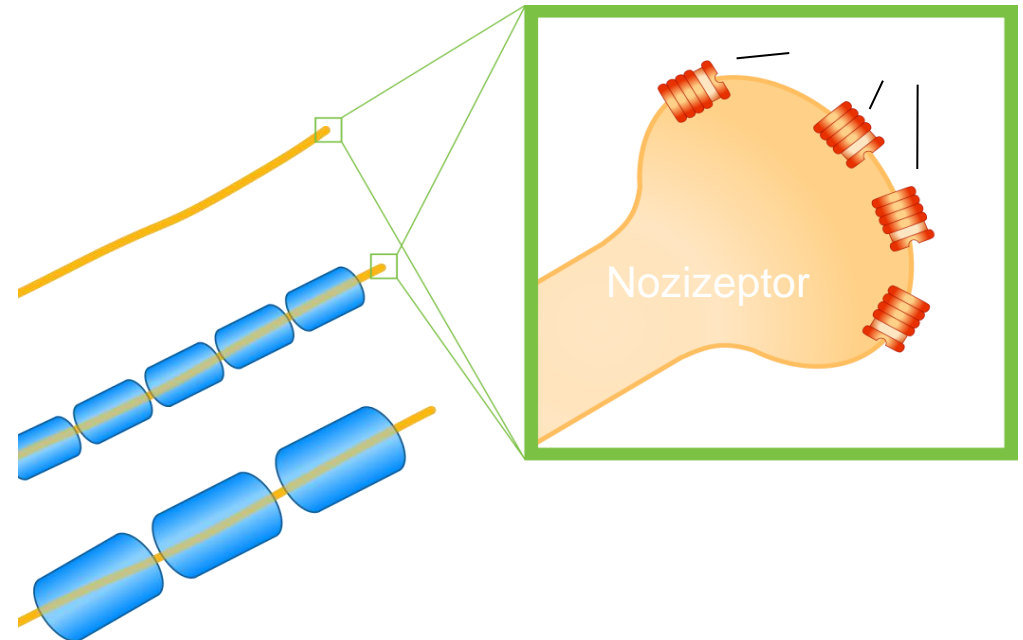


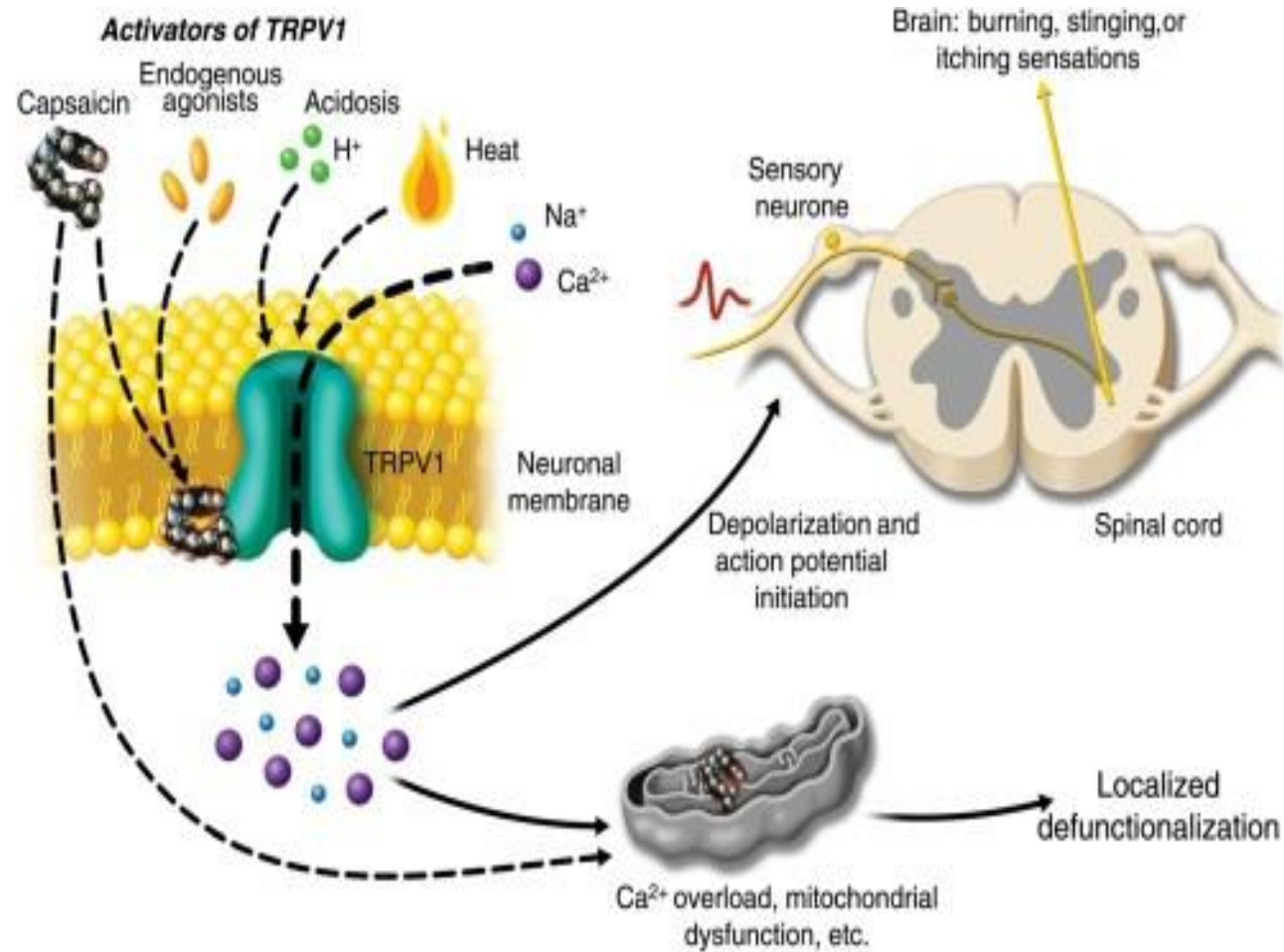
Sensorische Endigung eines Nozizeptors



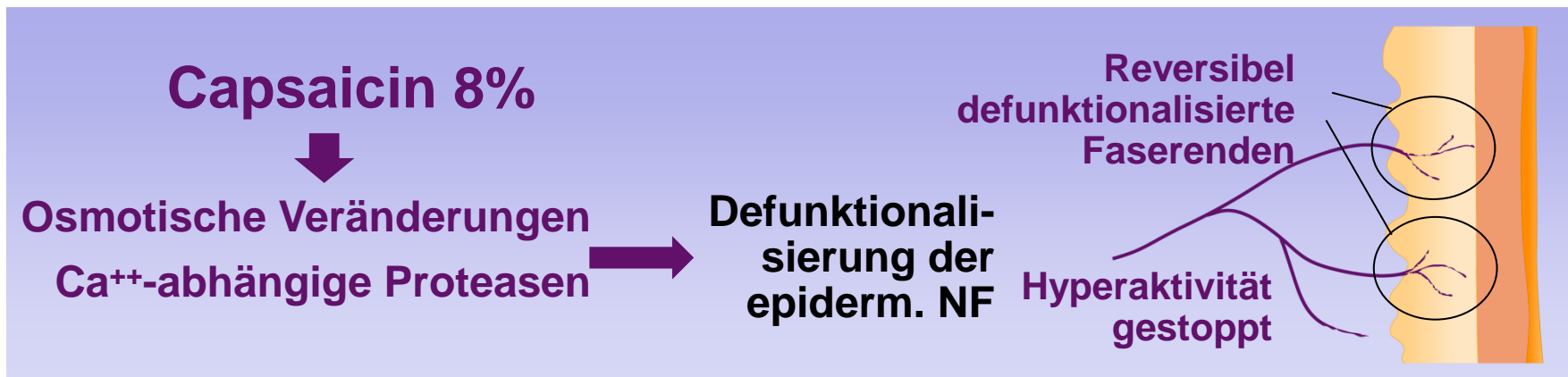
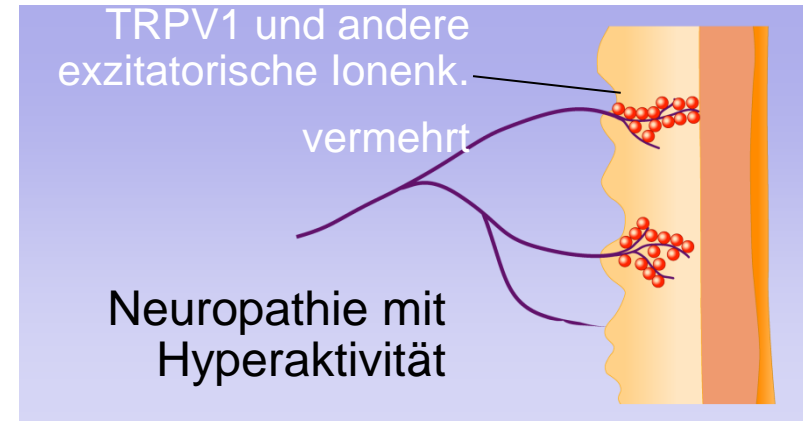
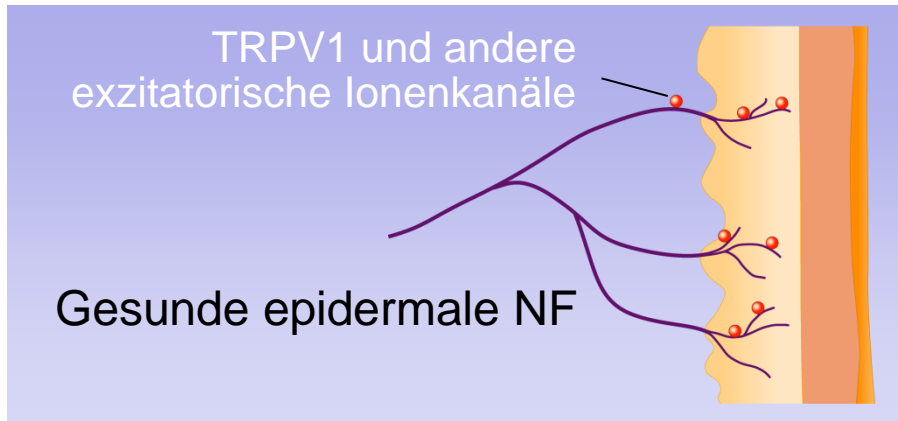
Schaible et al., Arthritis Res Ther 13: 210 (2011)

- **TRPV1** = transienter Rezeptor-Potenzialkanal vom Vanilloid-Rezeptortyp, Subtyp 1
- Befindet sich an zahlreichen Stellen im Körper, vor allem auf **Nozizeptoren** in **C- und A δ -Fasern**
- Wird z.B. durch **Capsaicin** (selektiver Agonist) aktiviert

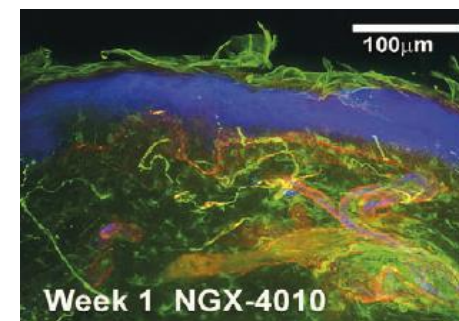
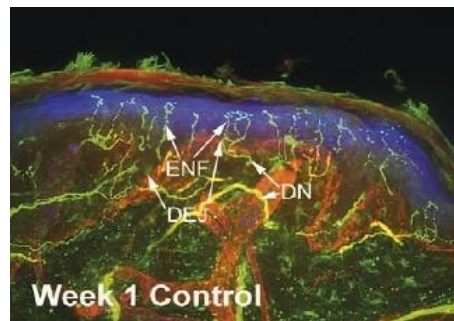




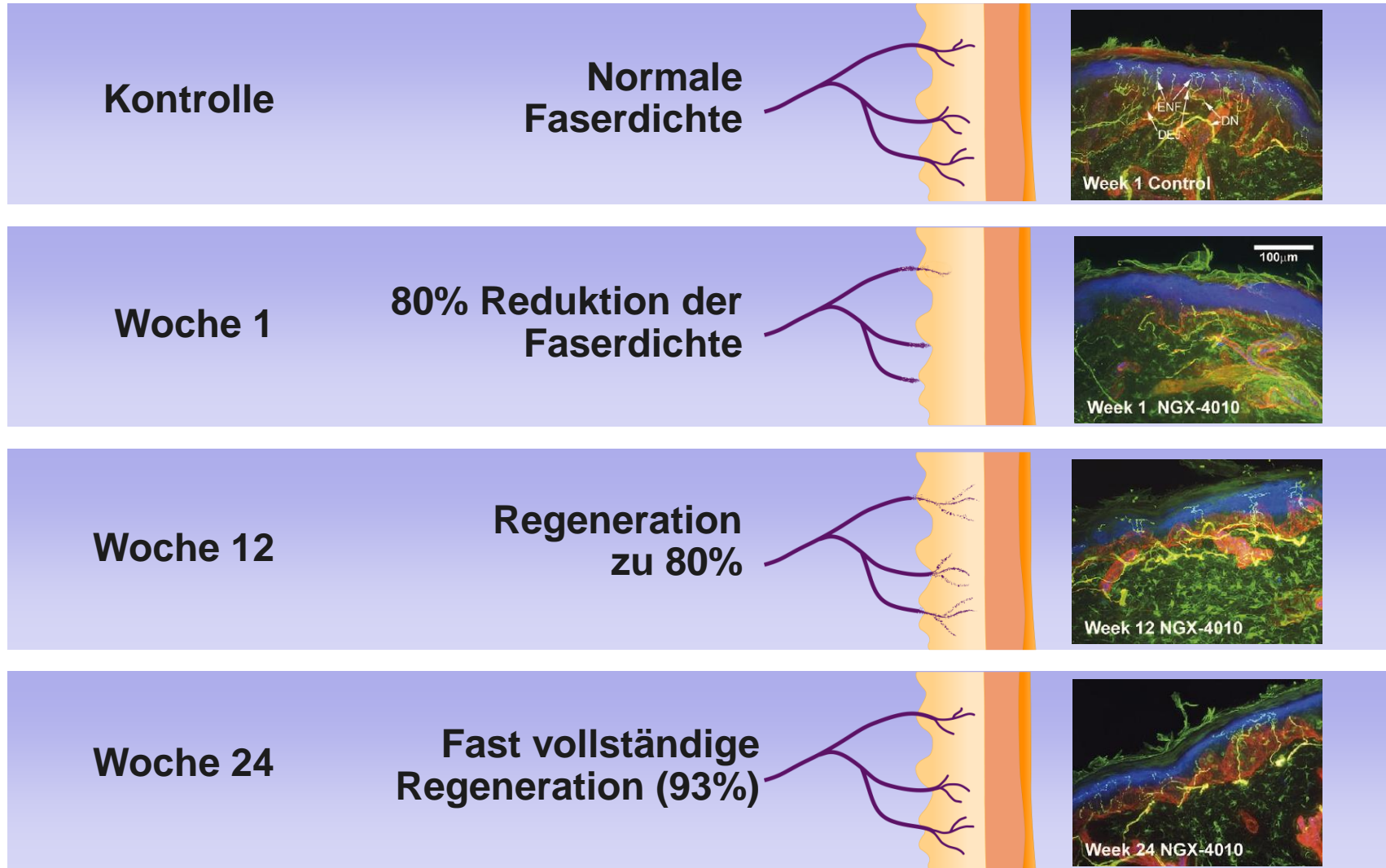
- Azidose $\text{pH} < 6$, Hitze $> 42^\circ\text{C}$, Agonisten wie Capsaicin (Vanilloid) und endogene Aktivatoren binden am Rezeptor
- Lösen einen Natrium- und Calcium- Einstrom aus
- Depolarisation der sensorischen Neurone der dorsalen Schmerzafferenzen im Rückenmark
- Calcium-Überschuss im Mitochondrium führt zu einer Dysfunktion
- **die Folge:**
Lokale Defunktionalisierung des Neurons für Hitze, sauren pH und mechanische Noxen



- Erste Reaktion: akuter Nocizeptorschmerz
„**Sensibilisierung**“ verbunden mit Brennschmerz und ggf. Hautrötung
- Zweite Reaktion:
„**Desensibilisierung**“ des TRPV1-Kanals verbunden mit Schmerzlinderung
- Dritte Reaktion
„**Defunktionalisierung**“ (Funktionsverlust der Nozizeptoren)
verbunden mit nachhaltiger Schmerzlinderung über mehrere Monate



Veränderung der epidermalen Nozizeptoren-Dichte



Capsaicin 8% Zulassung in Deutschland seit 2010

Indikationen: **Periphere Neuropathien und Mixed Pain:**

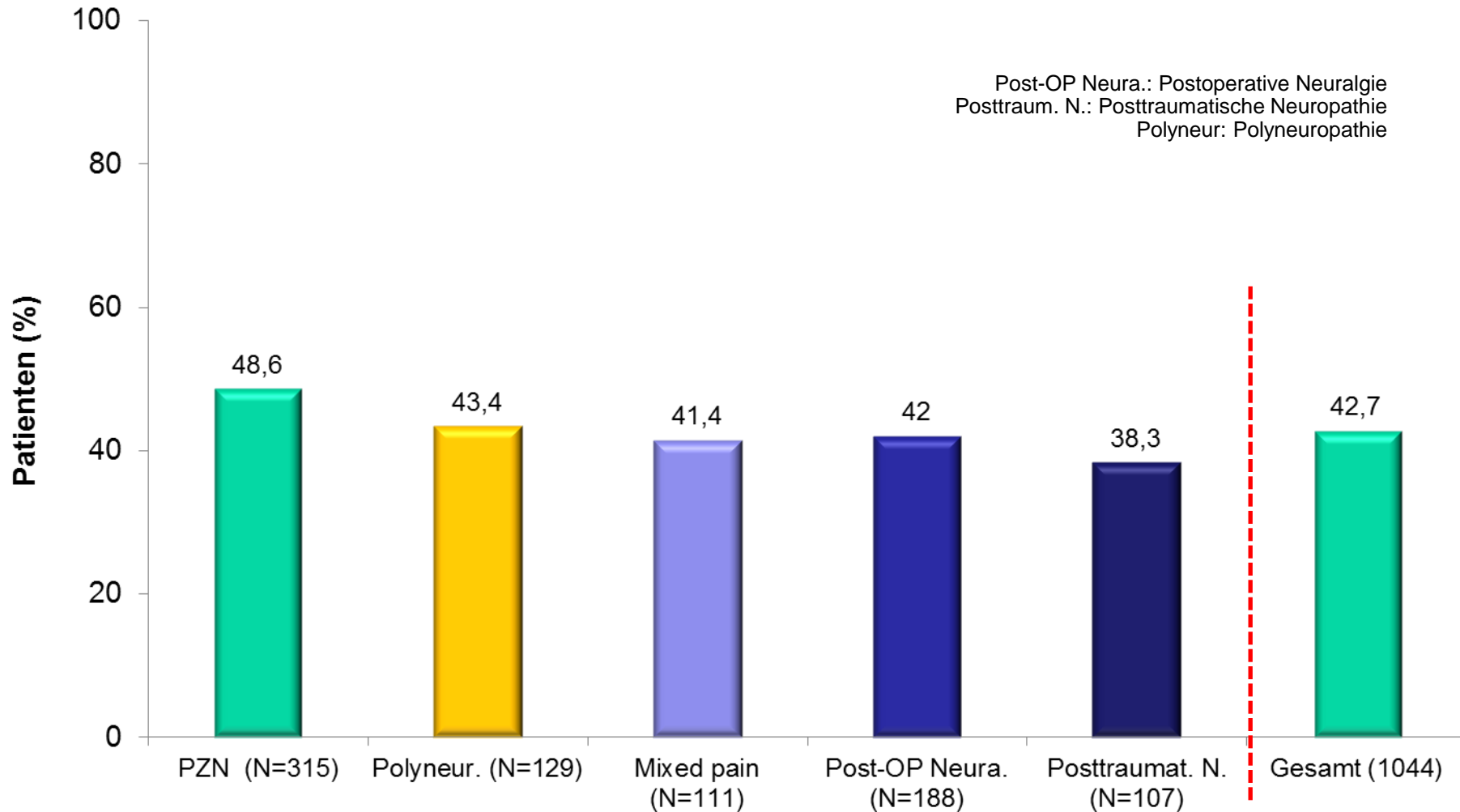
- a. **Postzosterische Neuralgie/Neuropathie**
- b. **Alle nicht-diabetischen Polyneuropathien (z.B. CIPN, HIV-assoz. NP, äthyltox. NP)**
seit 08/2015 auch Zulassung für diabetische Polyneuropathie
Small Fiber Neuropathie
- c. **Post-operative, post-traumatische Neuropathien,**
- d. **Phantom-und Stumpfschmerz, Engpass-Syndrome**
- e. **CRPS**
- f. **Mixed Pain: Radikulopathie, Low back Pain**

- Studientitel: **Q**utenza- Safety and **E**fficacy in **P**eripheral neuropathic **P**ain

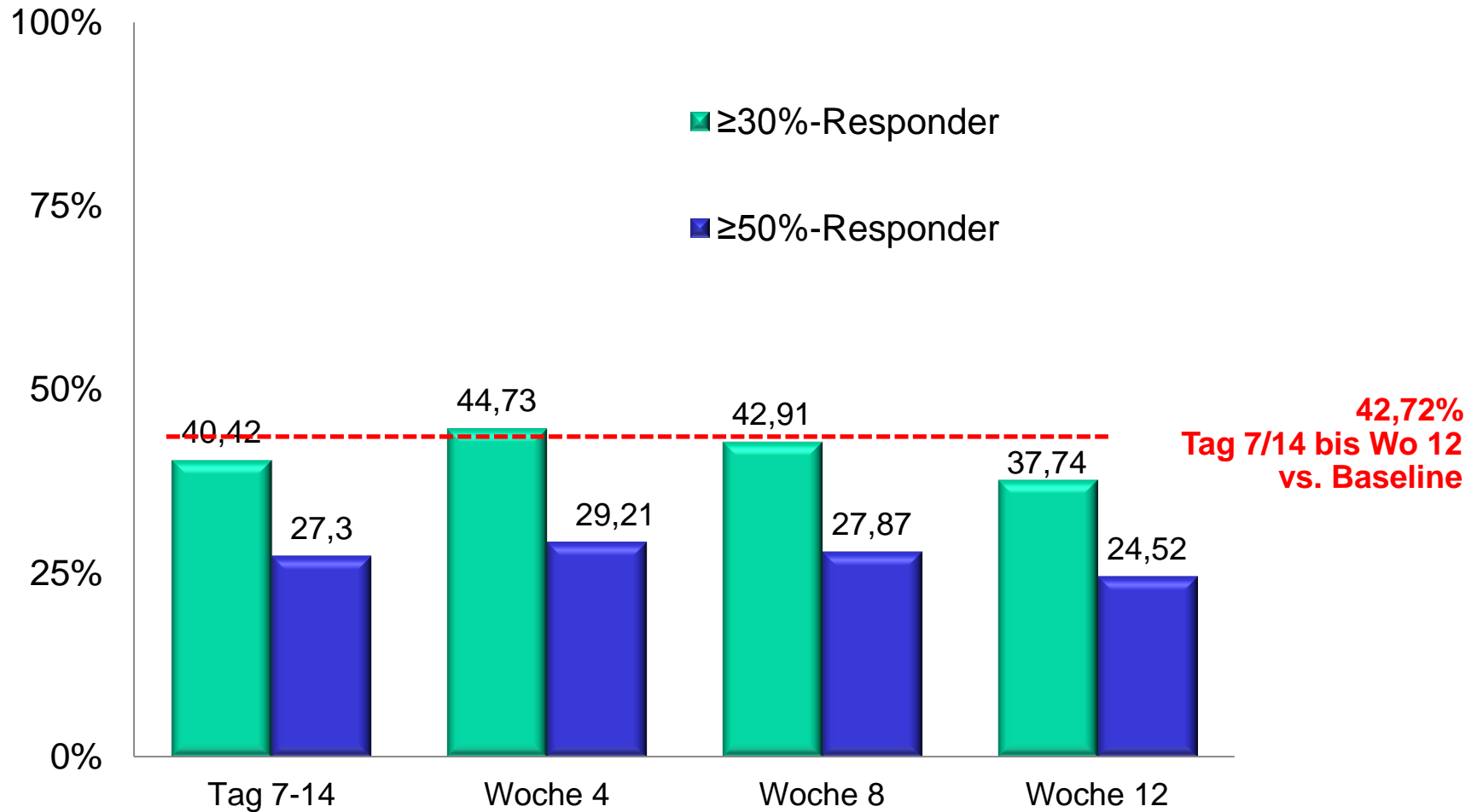
Verträglichkeit und analgetische Wirkung nach einer einmaligen, maximal 1-stündigen Applikation von Capsaicin 8% kutanes Pflaster bei nicht diabetischen Erwachsenen mit peripheren neuropathischen Schmerzen, beobachtet über 12 Wochen

- Die Studie erfaßte 1044 Patienten mit Neuropathien unterschiedl. Ätiologie

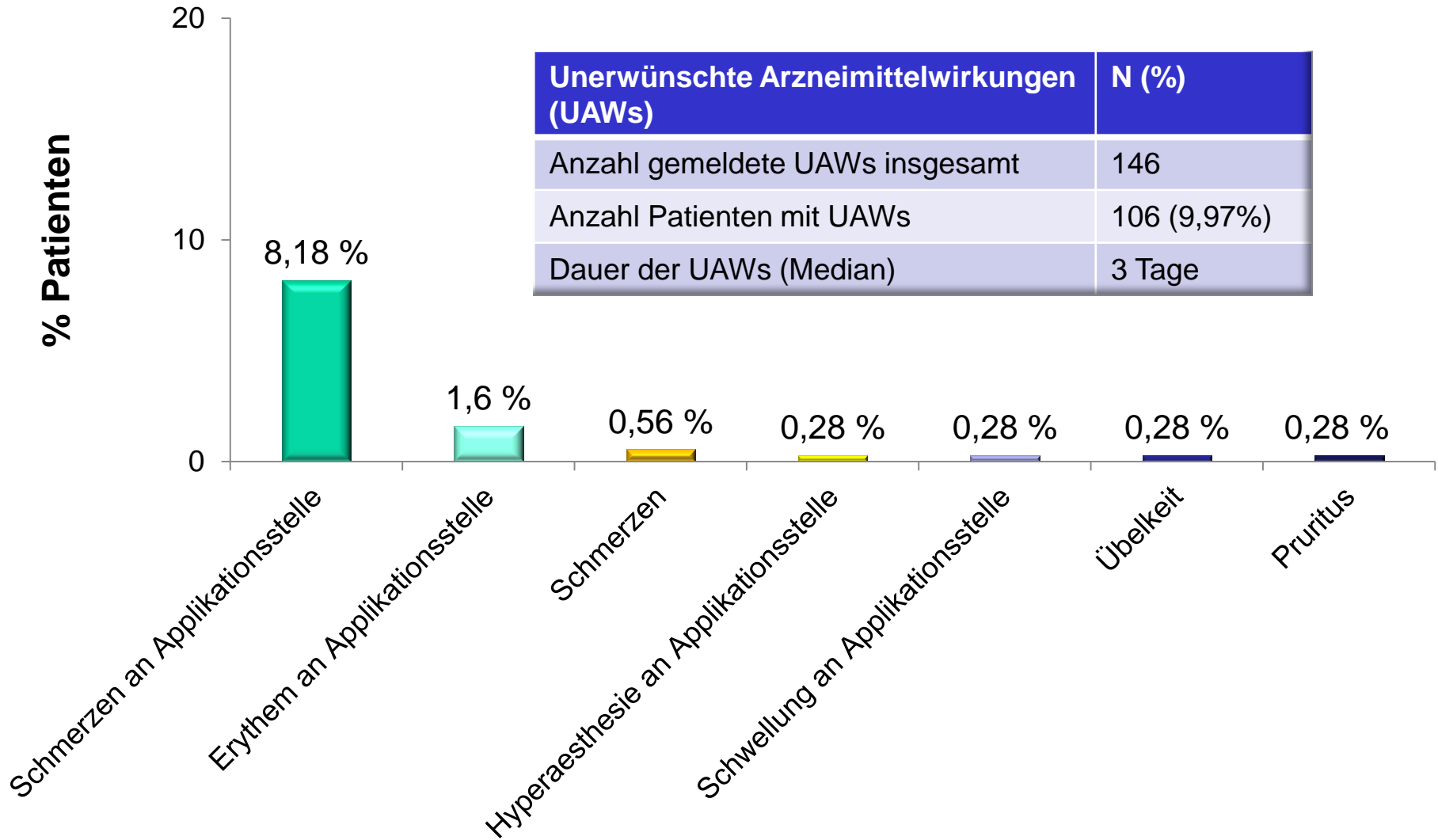
QUEPP-Studie (nicht-interventionell): Patienten mit mind. 30% Schmerzlinderung



Husstedt IW, "Opening new doors: Early treatment of peripheral neuropathic pain with 8% capsaicin (QUEPP study results)", Oral presentation on the Biannual International Multidisciplinary Pain Congress, Eindhoven (NL), Oct 1st-4th, 2014

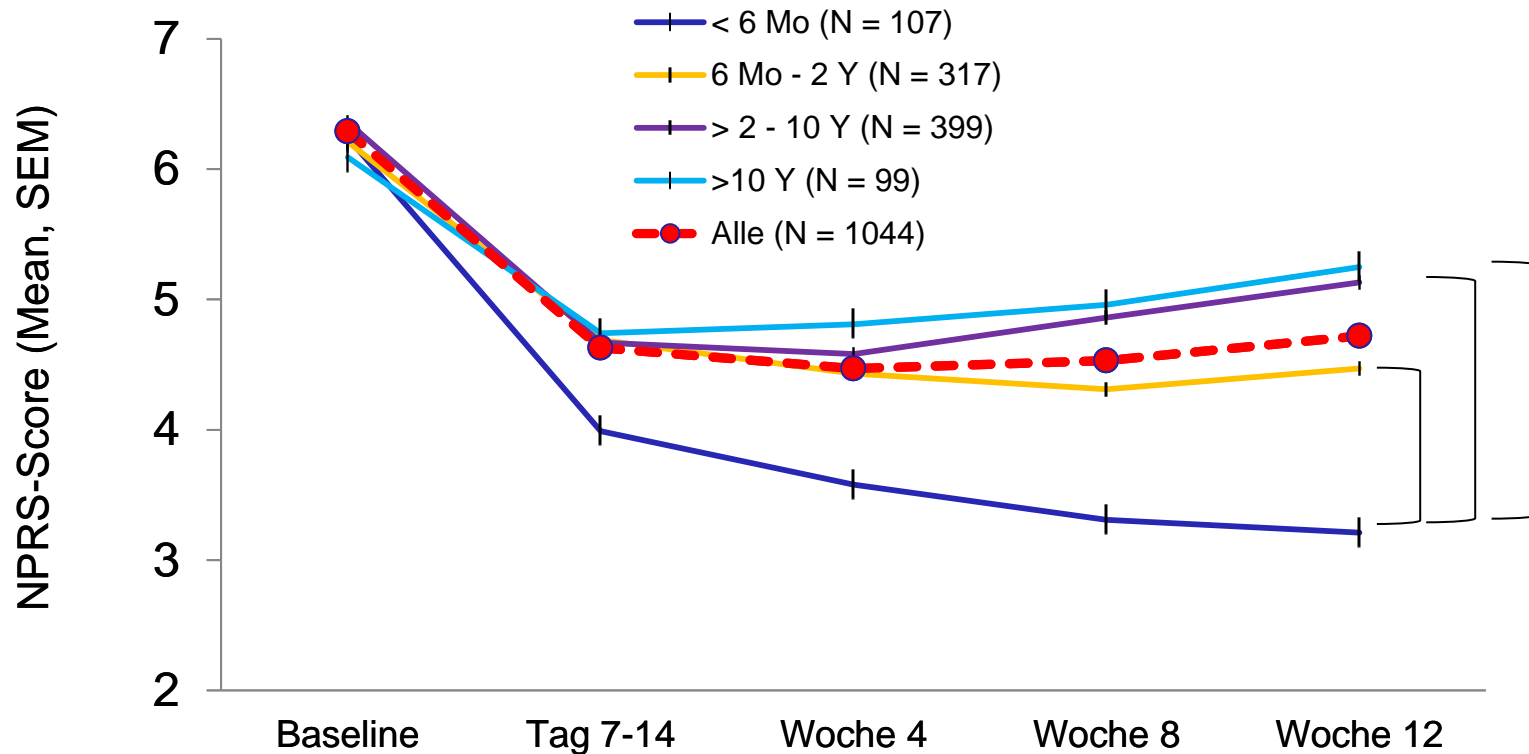


Nebenwirkungen > 0,1%



Maihofner C, Heskamp ML. Curr Med Res Opin 2013;29(6):673-83. Basis: Safety-Kollektiv N = 1063

QUEPP-Studie*: Abhängigkeit von der Dauer des vorbestehenden Schmerzes



Maihöfner CG and Heskamp ML, Eur J Pain, 2014, 18(5):671-679

* QUEPP-Studie = nicht-interventionelle Studie, NPRS = Numeric Pain Rating Scale

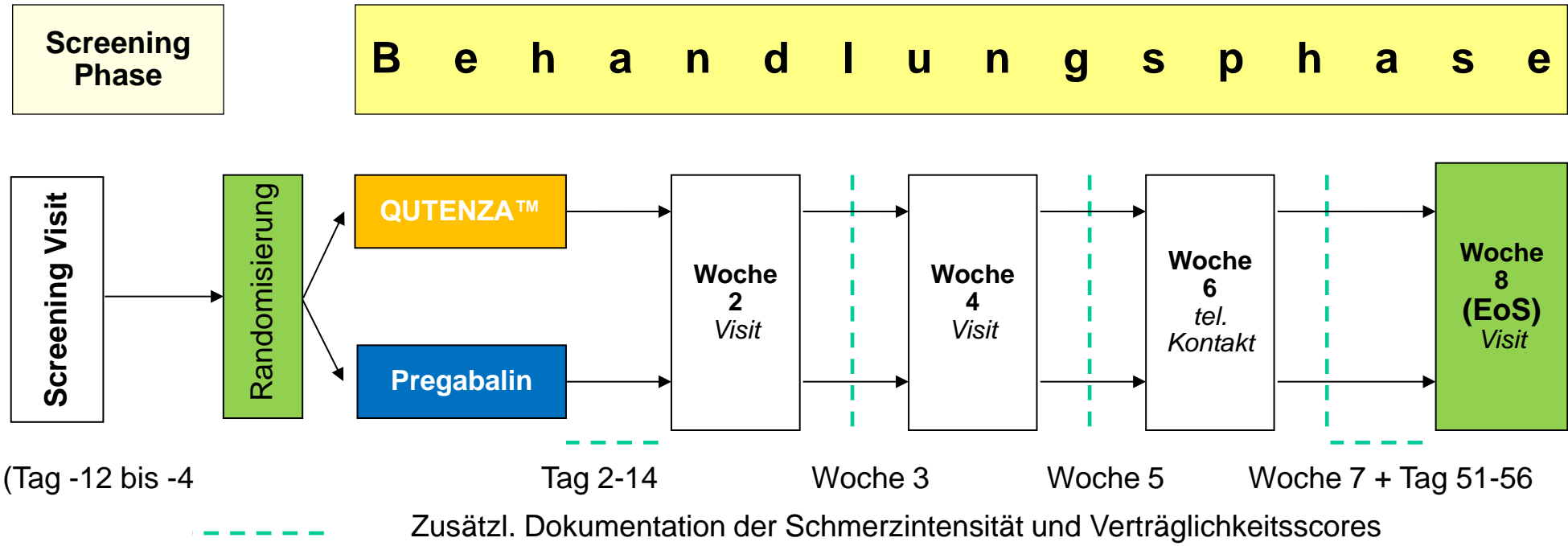
- Hochsignifikanter Zusammenhang des Ansprechens mit der **Schmerzdauer** (nicht die Ätiologie der pNP ist entscheidend, sondern die Schmerzdauer).
- **Gute Verträglichkeit**, keine unerwarteten oder systemischen Nebenwirkungen.
- Keine Unterschiede in der Schmerzreduktion hinsichtlich Mononeuropathien gegenüber Polyneuropathien.

Schlußfolgerung für die Therapie:

- Schnelle Diagnose des pNP-Syndroms ist wichtig, gerade auch postoperativ
- Die Wirkung ist überdurchschnittlich gut und lange anhaltend bei einem frühen Therapiebeginn

- **Studienziel:**
 - „Nicht-Unterlegenheit“ („*Non-Inferiority*“) von QUTENZA™ für den primären Endpunkt
- **Primärer Endpunkt:**
 - Anteil an 30%-Respondern
 - Woche 8 gegenüber der anfänglichen Baseline
 - durchschnittliche Schmerzintensität der letzten 24 Stunden, NPRS 0-10
 - jeweils dokumentiert für die letzten 7 Tage
 - je Behandlungsarm

Studienabbrecher: Pregabalin 16%, Qutenza 3%



Behandlung



Haanpaa M, Ernault E, Siciliano T. Time to onset of pain relief in Elevate: an open-label, randomised, multicenter non-inferiority efficacy and tolerability study, poster, WIP, Maastricht, 7-10 May 2014, poster WIP-0366; Pain Pract 2014;14(S1):69; Nurmikko T. ELEVATE – results of a randomized study of oral versus topical treatment in PNP. Oral presentation. 9th May 2014, Auditorium 2; WIP, Maastricht, The Netherlands, 7-10 May 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01713426?term=ELEVATE&rank=7>

⇒ Dosierungsanleitung entspricht der Fachinformation

Titrationsschema:

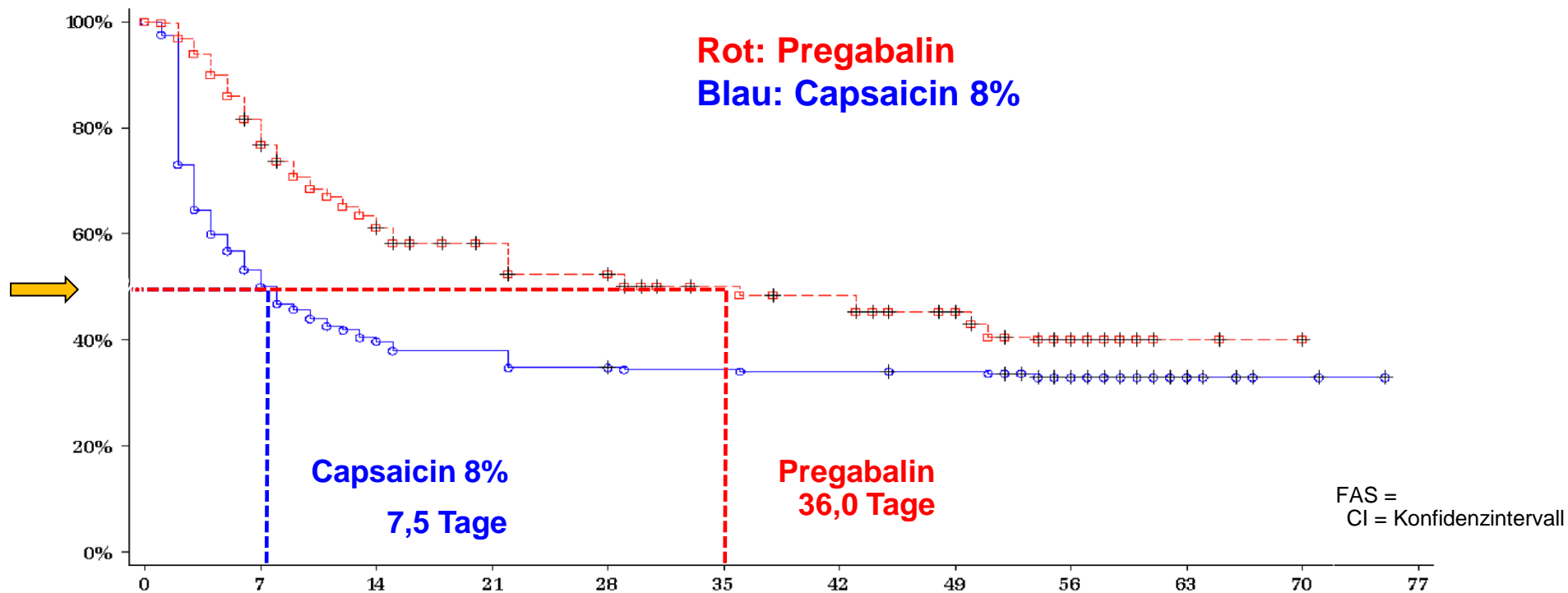
- Start mit 75mg/Tag
 - Erhöhung um 75mg/Tag alle 3-4 Tagen
 - **Minimal** erforderliche Dosis: 150mg pro Tag
 - **Maximal** erlaubte Dosis: 600mg pro Tag
 - Rücktitration war erlaubt, wenn NW zu stark wurden
- **Dosis verteilt auf 2 oder 3 x/Tag**
 - **Zeitraum für Dosisfindung: 4 Wochen**

ELEVATE-Studie: Zeit (Median) bis zum Einsetzen einer 30%igen Schmerzlinderung



Zeitpunkt, ab wann 50% der Patienten je Behandlungsarm eine 30%ige Schmerzreduktion erreicht haben

Capsaicin 8%	Pregabalin
7,5 Tage	36 Tage
p < 0,0001 (Hazard Ratio)	



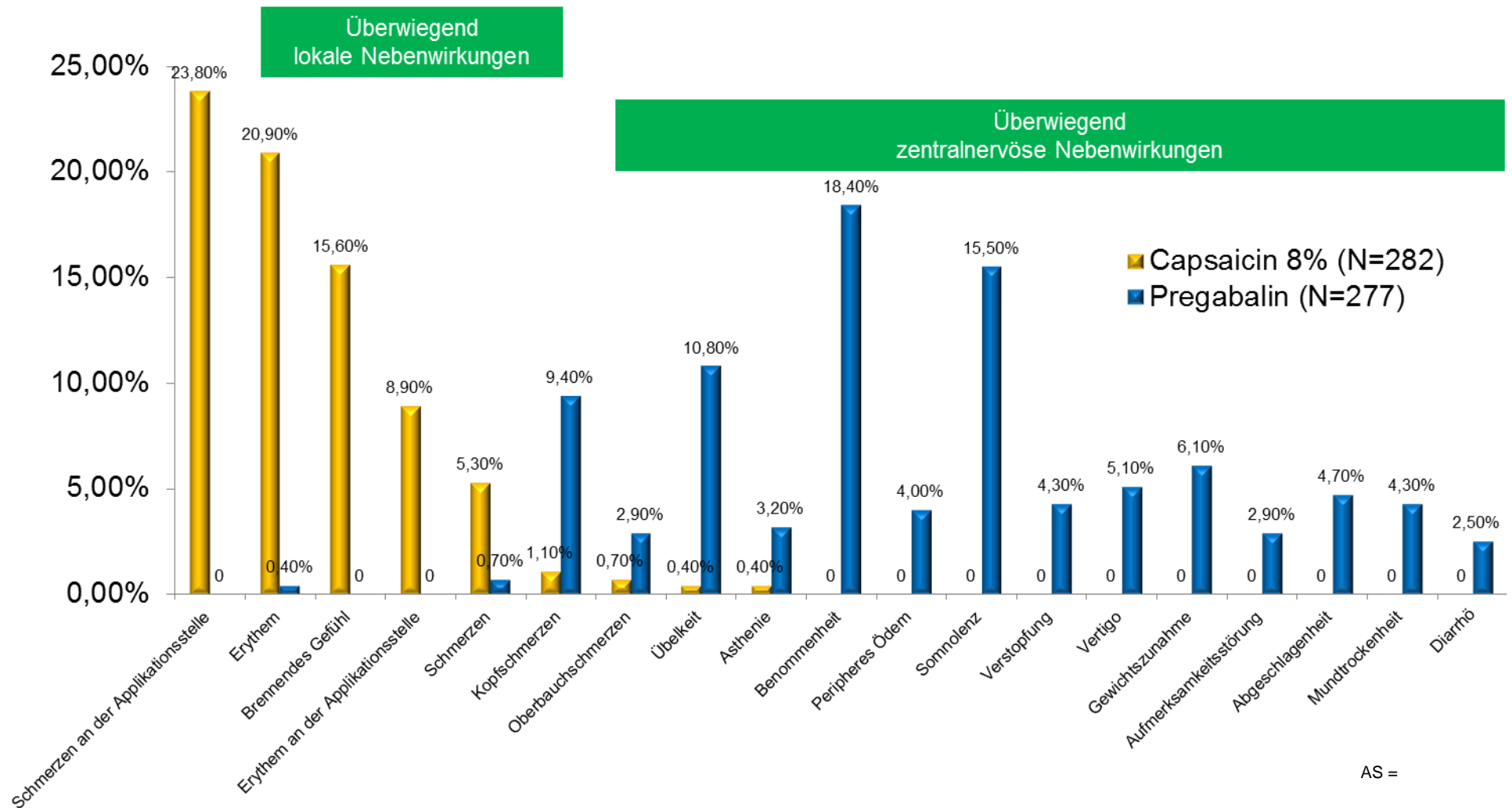
Anzahl verbleibender Patienten at risk (FAS)

Capsaicin 8%	202	141	112	107	97	96	95	94	65	0	3	0
Pregabalin	277	211	165	161	132	117	112	97	65	4	0	0

ELEVATE-Studie: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)



UAWs für $\geq 2,5\%$ Patienten aus mindestens 1 Behandlungsarm berichtet (SAF)



Schlussfolgerung ELEVATE-Studie

- **Capsaicin 8% und Pregabalin**
 - zeigen eine **vergleichbare Response** bei peripheren neuropathischen Schmerzen (am Beispiel von PZN, PNI und schmerzhaften Polyneuropathien bei nicht-diabetischen Erwachsenen)
 - sind **gut verträglich**;
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren bei:
 - Capsaicin 8% überwiegend lokal/anwendungsbezogen
 - Pregabalin überwiegend zentralnervös
- **Capsaicin 8% daher z.B. besonders für Patienten geeignet, die unter zentralnervösen Nebenwirkungen leiden oder diese nicht tolerieren**
- **Die Response setzt mit Capsaicin 8% signifikant früher ein als mit Pregabalin**

PZN = Postzosterische Neuralgie; PNI = Periphere Nervenverletzung

Nurmikko T. ELEVATE – results of a randomized study of oral versus topical treatment in PNP. Oral presentation. 9th May 2014, Auditorium 2; WIP, Maastricht, The Netherlands, 7-10 May 2014.

Derry S, Rice ASC, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD007393.

DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub4

There is moderate quality evidence that high-concentration (8%) capsaicin patches can give **moderate pain relief**, or better, **to a minority of people with postherpetic neuralgia**, and very low quality evidence that it benefits those with HIV-neuropathy and peripheral diabetic neuropathy.

Number needed to treat for an additional beneficial outcome (**NNTs**) were **8.8** (95% confidence interval (CI) 5.3 to 26) **at 8 weeks** and **7.0** (95% CI 4.6 to 15) **at 12 weeks** (2 studies, 571 participants; moderate quality evidence)

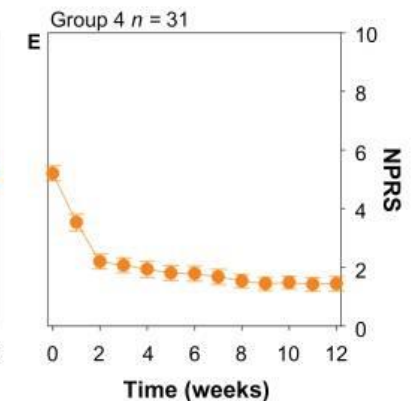
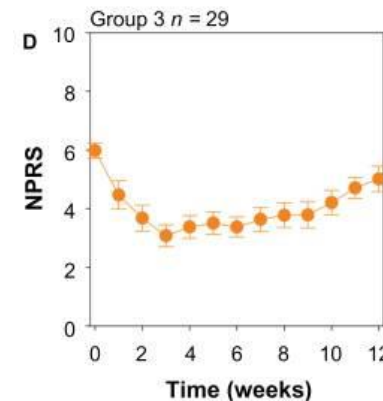
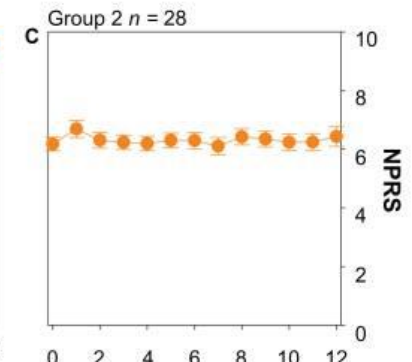
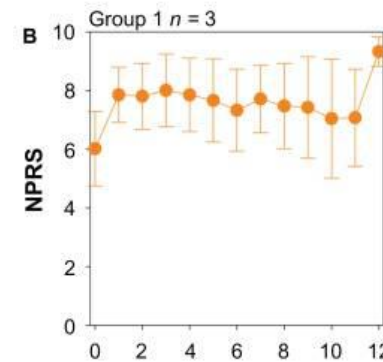
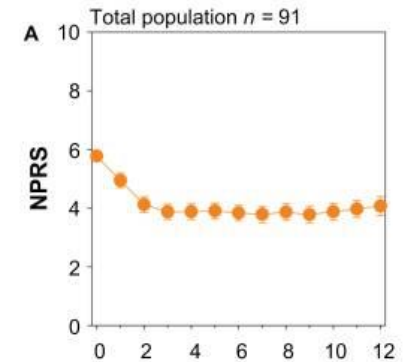
2 to 12-week pain intensity reductions over baseline of at least 30% and at least 50% with capsaicin than control, with **NNT** values **between 10 and 12** (2 to 4 studies, 571 to 1272 participants; very low quality evidence).

Pharmacodynamic analysis of the analgesic effect of capsaicin 8% patch (Qutenza™) in diabetic neuropathic pain patients: detection of distinct response groups

[Christian Martini](#),^{1,*} [Ashraf Yassen](#),^{2,*} [Erik Olofsen](#),¹ [Paul Passie](#)
[Malcom Stoker](#),³ and [Albert Dahan](#)¹, [J Pain Res.](#)

2012; 5: 51–59. Published online 2012 Mar 15.

doi: [10.2147/JPR.S30406](https://doi.org/10.2147/JPR.S30406)





Current Medical Research and Opinion



ISSN: 0300-7995 (Print) 1473-4877 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/icmo20>

Treatment of painful radiculopathies with capsaicin 8% cutaneous patch

R. Baron, R.D. Treede, F. Birklein, T. Cegla, R. Freynhagen, M.L. Heskamp, K.U. Kern, C. Maier, R. Rolke, S. Seddigh, C. Sommer, S. Ständer & C. Maihöfner

To cite this article: R. Baron, R.D. Treede, F. Birklein, T. Cegla, R. Freynhagen, M.L. Heskamp, K.U. Kern, C. Maier, R. Rolke, S. Seddigh, C. Sommer, S. Ständer & C. Maihöfner (2017) Treatment of painful radiculopathies with capsaicin 8% cutaneous patch, Current Medical Research and Opinion, 33:8, 1401-1411, DOI: [10.1080/03007995.2017.1322569](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1322569)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1322569>



Capsaicin 8% patch treatment for amputation stump and phantom limb pain: a clinical and functional MRI study

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Pain Research
13 July 2017
Number of times this article has been viewed

Rosario Privitera¹
Rolfe Birch¹
Marco Sinisi²
Jordan R Mihaylov³
Robert Leech⁴
Praveen Anand¹

¹Peripheral Neuropathy Unit, Centre for Clinical Translation, Hammersmith Hospital, Imperial College London, London, UK; ²Peripheral Nerve Injury Unit, Royal National Orthopaedic Hospital, Stanmore, Middlesex, UK; ³Department of Pain Medicine, Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Stanmore, UK; ⁴Computational, Cognitive and Clinical Neuroimaging Laboratory, Division of Brain Sciences, Imperial College London, Hammersmith Hospital Campus, London, UK

Purpose: The aim of this study was to measure the efficacy of a single 60 min application of capsaicin 8% patch in reducing chronic amputation stump and phantom limb pain, associated hypersensitivity with quantitative sensory testing, and changes in brain cortical maps using functional MRI (fMRI) scans.

Methods: A capsaicin 8% patch (Qutenza) treatment study was conducted on 14 patients with single limb amputation, who reported pain intensity on the Numerical Pain Rating Scale ³/₄/10 for chronic stump or phantom limb pain. Pain assessments, quantitative sensory testing, and fMRI (for the lip pursing task) were performed at baseline and 4 weeks after application of capsaicin 8% patch to the amputation stump. The shift into the hand representation area of the cerebral cortex with the lip pursing task has been correlated with phantom limb pain intensity in previous studies, and was the fMRI clinical model for cortical plasticity used in this study.

Results: The mean reduction in spontaneous amputation stump pain, phantom limb pain, and evoked stump pain were -1.007 ($p=0.028$), -1.414 ($p=0.018$), and -2.029 ($p=0.007$), respectively. The areas of brush allodynia and pinprick hypersensitivity in the amputation stump showed marked decreases: -165 cm², -80% ($p=0.001$) and -132 cm², -72% ($p=0.001$), respectively. fMRI analyses provided objective evidence of the restoration of the brain map, that is, reversal of the shift into the hand representation of the cerebral cortex with the lip pursing task ($p<0.05$).

Conclusion: The results show that capsaicin 8% patch treatment leads to significant reduction in chronic pain and, particularly, in the area of stump hypersensitivity, which may enable patients to wear prostheses, thereby improving mobility and rehabilitation. Phantom limb pain ("central" pain) and associated brain plasticity may be modulated by peripheral inputs, as they can be ameliorated by the peripherally restricted effect of the capsaicin 8% patch.

Keywords: amputation, phantom limb pain, capsaicin, fMRI

Introduction

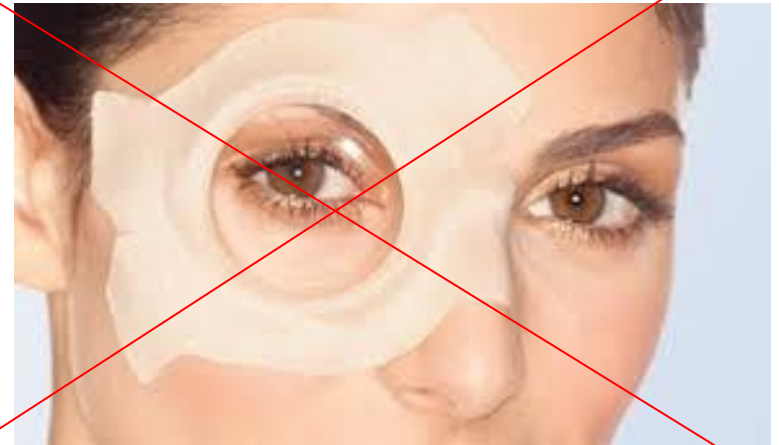
Following limb amputation, more than 50% patients complain of hypersensitivity in the amputation stump and chronic pain, which may be reported in both the residual limb and the area referred to the body part removed.¹⁻³ The pain referred to a missing limb⁴

or an organ⁵⁻¹² is termed phantom pain. Chronic pain has a negative impact on quality of life, aggravating psychologic distress following the amputation¹³ and increasing

Allodynie und Hyperalgesie am **Stumpf** kann deutlich reduziert werden und eine bessere Anpassung von Prothesen ermöglichen

Zentraler Phantomschmerz kann über eine Reduktion des peripheren Input moduliert werden.

- **Gesicht: Augenregion aussparen und mit trockener Kompresse abdecken, (falls ausgedehntes Areal im Gesicht evtl. Dormicumsedierung)**
- **Keine Rasur direkt vor der Qutenzaklebung, mind. 24 Stunden zeitlicher Abstand, störende Behaarung nur abschneiden**
- **Schleimhäute aussparen, ebenso Lippen**
- **Gleich mit Kühlung beginnen, ggf. NSAR/Novaminsulfon**
- **Allgemein: kein Rückschluß möglich von Ausmaß der Rötung und Brennschmerz auf die therapeutische Wirkungstärke und umgekehrt**
Wirkungbeginn teils auch später als die erwarteten 3-7 Tage



Tipps für den Patienten

Vor der Anwendung:

- nicht rasieren
- keine Creme/Lotion auftragen

Während der Anwendung:

- bequeme, lockere Kleidung tragen
- Buch oder anderen Zeitvertreib mitbringen

Nach der Anwendung:

- Applikationsareal kühlen!
(mit kühschrankkalten Kompressen)
- Wärme (Sonne, heiße Dusche, usw.)
meiden

Tipps für den Anwender

Vor der Anwendung:

- angemessene Patientenaufklärung
- Behandlung in täglichen Ablauf integrieren
(Routine)

Während der Anwendung:

- Folie gut und luftblasenfrei fixieren (z.B. mit
Fixomull stretch)
- an den Füßen Folie um die Zehen umschlagen
(nicht einzeln umwickeln)
- frühe Kühlung, Analgetikagabe

Nach der Anwendung:

- ggf. auftretenden Brennschmerz durch örtliche
Kühlung oder mit oralem Analgetikum behandeln
- Auf gute Raumlüftung achten!

- **Patienten mit höhergradiger Depression, Somatisierungsstörung, allg. Somatisierungstendenz, Angststörung, GAD**
 - > **Klebung nicht am Nachmittag oder vor dem Wochenende ☺**
- **Patienten mit Demenz**
 - > **Schwierige Evaluation, aber günstig bei häufigem Vergessen der Medikamenteneinnahme und kognitiven NW der zentral wirksamen Analgetika**
- **Patienten mit Asthma bronchiale**
 - > **Mundschutz empfehlenswert (Capsaicin-Aerosole reizen Atemwege)**
- **Schwangere Patienten**
 - > **keine Daten zu fetaler/embryonaler Unbedenklichkeit**
- **Patienten mit Hauterkrankungen, Allergien, Akuter Herpes zoster**
 - > **Keine Klebung auf offene Hautstellen, auf Bläschenausschlag**
 - > **Pflasterallergie meist kein Problem da Polyester-Trägerfolie, Silikon-Klebstoffe i.A. nicht problematisch**
- **Patienten mit manifester Hypertension**

**Allgemein schwierige Vorhersage bzgl. Wirksamkeit auf die
Schmerzerkrankung**

**positive Prädiktoren: umschriebene periphere Neuropathie/
Radikulopathie mit Allodynie, Hyperalgesie**

**i.A. keine gute Wirksamkeit bei
Trigeminusneuralgie, Plexusausriß**

Keine spez. Abrechnungsziffer für den ambulanten Bereich

