Pirkko Paakkari
LKT, asiantuntijalääkäri
Kustannus Oy Duodecim

Kapsaisiini

Qutenza 179 mg laastari iholle, NeurogesX UK Limited

Kapsaisiinia sisältävä laastari on tarkoitettu perifeerisen neuropaattisen kivun hoitoon aikuisilla, joilla ei ole diabetesta, joko yksittäishoitona tai yhdistelmähoitona muiden kipulääkkeiden kanssa. Yhdessä laastarissa (280 cm^2) on 179 mg kapsaisiinia (640 mikrogrammaa kapsaisiinia/cm^2).

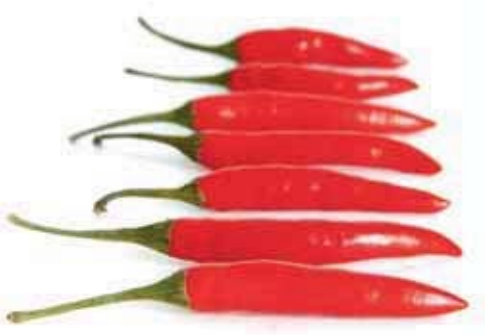
Kapsaisiinin aiheuttama sensoristen neuronien TRPV1-reseptoreiden desensitisaatio eli herkkyyden vähentyminen toimii kroonisen kivun eläinmalleissa kivun lievittäjänä. Ihmisillä käytetyt paikalliset reseptivapaat kapsaisiinivalmisteet eivät ole olleet kovin tehokkaita, mutta tehon vähäisyys on saattanut liittyä pieniin annoksiin, heikkoon ihoon imeytymiseen ja huonoon hoitoon sitoutumiseen. Uudemmilla, suurempia kapsaisiinimääriä sisältävillä laastareilla voidaan saavuttaa parempia tuloksia (1).

Paprikan ja chilipippurin polttavan maun tuottava kapsaisiini sitoutuu vanilloidi 1 -reseptoriin (transient receptor potential vanilloid 1 receptor, TRPV1) ja aktivoi ihon nosiseptiivisiä kipuhermonpäätteitä. Jatkuva TRPV1-reseptoreiden stimulaatio johtaa nosiseptoreiden vasteen heikkenemiseen eli herkkyys kipuaistimukselle vähenee (2, 5).

Laastarin käytöstä

Laastari asetetaan lääkärin määrittämille kivuliaimmille ihoalueille, korkeintaan neljä laastaria kerrallaan. Alue hoidetaan ensin paikallispuudutteella laastarin asettamiseen liittyvän epämukavuuden vähentämiseksi (4 %:nen lidokaiini 60 minuutin ajan). Laastarin annetaan olla paikallaan 30 minuutin ajan jaloissa (esimerkiksi HIV-infektioon liittyvän neuropatian yhteydessä) ja 60 minuutin ajan muissa paikoissa (esimerkiksi postherpeettisen neuralgian yhteydessä). Hoito voidaan toistaa 90 päivän välein, jos kipu ei hellitä tai jos se palaa. Toimenpiteen aikana ja heti sen jälkeen ilmenevää kipua hoidetaan tarvittaessa paikallisesti viilentäen (esimerkiksi kylmäpakkausta käyttäen) ja suun kautta otettavilla kipulääkkeillä.

Laastarin saa asettaa vain lääkäri tai hoitoalan ammattilainen lääkärin valvonnassa. Laastareita käsiteltäessä ja hoidettavia alueita puhdistettaessa käytetään nitriilikäsineitä. Lateksikäsineet eivät suojaa riittävästi.



Farmakodynamiikka ja kinetiikka

Kapsaisiini on selektiivinen TRPV1-agonisti. Kyseisiä reseptoreita on runsaasti kipua aistivissa hermopäätteissä. Kapsaisiini aktivoi reseptorit aiheuttaen vasoaktiivisten neuropeptidien vapautumista ja siitä johtuvaa pistelyä ja punoitusta. Pitkään jatkuva TRPV1-reseptoreiden stimulaatio johtaa desensitisaatioon, herkkyyden vähenemiseen. Tällöin nosiseptoreita ilmentävät hermopäätteet menettävät kykynsä aloittaa sähköinen signaali, ja lisäksi kapsaisiinille altistetut hermopäätteet menettävät kykynsä hermojen kasvutekijöiden (NGF) takaisinottoon ja niiden retrogradiseen kuljettamiseen soluissa. Ilman kasvutekijöitä monet nosiseptorit menettävät hyperaktiivisen fenotyyppinsä. Muutos on palautuva, sillä hermopäätteet toipuvat desensitaatiosta muutamassa viikossa. Ne ihohermot, jotka eivät ilmennä TRPV1-reseptoreita, välittävät normaalisti aistituntemuksia (mekaaninen ärsytys, tärinä).

Noin 1 %:a kapsaisiinista siirtyy laastarista ihoon. Systeeminen imeytyminen on erittäin vähäistä, neljästä laastarista saatavaksi annokseksi on arvioitu noin 0,12 mg/kg. Kapsaisiinin

keskimääräinen saanti ravinnon kautta on Euroopassa 1,5 milligrammaa päivässä (0,025 mg/kg/päivä 60 kiloa painavalla henkilöllä) ja suurin altistuminen ravinnon kautta on 25–200 milligrammaa päivässä (jopa 3,3 mg/kg/päivä 60 kiloa painavalla henkilöllä). Plasmasta löytyi mitattavia kapsaisiinipitoisuuksia 7–30 %:lta laastarilla hoidetuista (3, 5).

Vapaaehtoisilla tutkittiin 60 minuuttia kestäneen kapsaisiinilaastarikäsittelyn vaikutusta ihon hermopäätteiden tiheyteen (epidermal nerve fiber density, ENDF). Viikon kuluttua ENDF oli 80 % alempi kuin käsittelemättömällä alueella, 12 viikon kuluttua 20 % alempi ja 24 viikon kuluttua eroa ei enää ollut. Teräväkivun aistiminen oli alentunut 15 % viikon kuluttua käsittelystä ja se palautui normaaliksi 12 viikossa. Lämmön ja kylmän aistimiskynnykset eivät juurikaan muuttuneet (5).

Teho

Kapsaisiinilaastarin tehon arvioinnissa oli neljä päätutkimusta, kaksi postherpeettisessä kiputilassa (PHN) ja kaksi HIV-potilaiden neuropatiassa. PHN-potilailla arvioitiin yhden 60 minuutin käsittelyn tehoa. HIV-potilailla arvioitiin 30:n, 60:n ja 90:n minuutin hoitojen tehoa. Tärkeimmissä tutkimuksissa oli 418 PHN-potilasta ja 557 HIV-potilasta.

Kaikilla potilailla lähtötilanteen kipu oli yleensä lievää tai kohtalaista (3–9, kun kivun numeerinen arviointiskaala oli 0–10). Kaksoissokkotutkimuksissa vertailuvalmisteena oli matala-annoksinen, 0,04 %:nen kapsaisiinilaastari, jotta paikallinen polttelu mahdollistaisi kaksoissokkotutkimuksen tekemisen.

Päämuuttuja oli kivunarviointiskaalan prosentuaalinen muutos, jota mitattiin viikolla 8 PHN-tutkimuksissa ja viikolla 12 HIV-neuropatiatutkimuksissa (4, 5).

Kipuarvion pistemäärä väheni merkitsevästi (27 %; p=0.0026) 30 minuutin kuluttua laastarin laittamisesta HIV-neuropatiassa ja 60 minuutin kuluttua postherpeettisessä neuropatiassa (29,6 %, p=0.0001). Kivun lievittyminen kesti kaksoissokkotutkimuksissa 12 viikkoa ja PHN-tutkimuksen avoimessa jatko-osassa käsittelyt vähensivät kipua 30–34 % 48 viikon ajan. Myös toissijaisset muuttujat, muun muasssa riittävän vasteen (vähintään 30 % väheneminen kipuarviossa) saaneiden osuus (50–60 %), olivat parempia Qutenza-laastaria kuin pienen kapsaisiinimäärän sisältänyttä vertailulaastaria käyttäneillä.

Turvallisuus

Kahdeksassa kontrolloidussa tutkimuksessa 1 327 henkilöä käytti kerta-annoksen Qutenza-laastaria. Kapsaisiinilaastarin yleisin haitta oli odotetusti paikallinen punoitus, kipu, turvotus ja ihon kuivuminen. Reaktiot olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja lievittyivät viikossa. Laastari aiheutti ohimenevää verenpaineen kohoamista 3 %:lla hoidetuista, minkä arvioidaan johtuvan hoitoon liittyvästä kivusta, sillä paineet palautuivat normaaliksi laastarin poistamisen jälkeen. Paikallinen kipu oli ainoa haitta, joka oli suhteessa hoitoajan (30 minuuttia tai 60 minuuttia) pituuteen.

- Neuropaattisen kivun paikallishoitoon tarkoitettu uusi vaihtoehto, kapsaisiinilaastari, aiheuttaa ensin kipua aistivien TRPV1-reseptoreiden aktivaation ja sen jälkeen niiden määrän ja herkkyyden vähenemisen, jolloin kivun aistiminen vähenee.
- Kaikissa tutkimuksissa ei todettu merkitsevää eroa, kun vertailuvalmisteena oli vähemmän kapsaisiinia sisältävä laastari, mutta kaikkiaan Qutenzalla saatiin aikaan noin 30 % kivun lievittyminen, joka kesti tutkimusten ajan eli 12 viikkoa.
- Laastareita käsiteltäessä tulee varoa kapsaisiinin saamista silmiin, hengitysteihin tai limakalvoille.

Kirjallisuus

1. Knotkova H, Pappagallo M, Szallasi A. Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival? Clin J Pain. 2008 Feb;24(2):142–54.

2. Jancsó G, Dux M, Oszlács O ym. Activation of the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) channel opens the gate for pain relief. Br J Pharmacol. 2008 Dec;155(8):1139–41.

3. Babbar S, Marier JF, Mouksassi MS ym. Pharmacokinetic analysis of capsaicin after topical administration of a high-concentration capsaicin patch to patients with peripheral neuropathic pain. Ther Drug Monit. 2009 Aug;31(4):502–10.

4. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER ym. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurol. 2008 Dec;7(12):1106–12.

5. CHMP assessment report for Qutenza. 2009. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Qutenza/H-909-en6.pdf