Capsaicina transdermica

Qutenza ***Astellas Pharma Europa***	***Indicazioni registrate:*** *Trattamento del dolore neuropatico periferico negli adulti non diabetici da solo o in associazione ad altri medicinali per il trattamento del dolore.*
Cerotto 14 cm x 20 cm (280 cm^2) contenente 179 mg di capsaicina (8% peso/peso) + 50 g gel detergente € 289,20 (prezzo ex-factory)	***Dosaggio:*** *il cerotto deve essere applicato alle zone cutanee più dolenti e lasciato in sede per 30 minuti per i piedi (es. neuropatia associata all'infezione da HIV) e per 60 minuti per le altre sedi (es. nevralgia post-erpetica). Il trattamento può essere ripetuto ogni 90 giorni, in caso di persistenza o ricomparsa del dolore, usando sino ad un massimo di 4 cerotti.*
Il SSN rimborsa al massimo 4 cerotti per paziente. Farmaco H (solo ospedaliero).	

Capsaicina transdermica

Proprietà farmacologiche

Qutenza è una preparazione di capsaicina in cerotti registrata tramite procedura centralizzata europea il 15 maggio 2009 nel trattamento della nevralgia posterpetica[1].
La capsaicina, un alcaloide contenuto nel peperoncino rosso, è un agonista altamente selettivo del recettore vanilloide 1 TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) presente sui nocicettori cutanei[2].
All'inizio, l'applicazione di capsaicina causa una sensazione di puntura ed eritema dovuti al rilascio di neuropeptidi vasoattivi; in seguito, i nocicettori cutanei diventano meno sensibili ad una varietà di stimoli. Questo effetto di "desensibilizzazione" delle fibre nocicettive è sempre stato attribuito alla deplezione della sostanza P (neuropeptide implicato nella percezione sensitiva e trasmissione nocicettiva), ma i veri determinanti dell'analgesia indotta dal farmaco sembrano essere fattori quali la riduzione del potenziale di membrana, l'incapacità di trasporto di fattori neurotrofici con alterata fenotipizzazione e la retrazione delle terminazioni nervose epidermiche e dermiche[3].
Le sensazioni mediate dai nervi cutanei che non esprimono il TRPV1 rimangono inalterate, compresa la capacità di avvertire stimoli meccanici. Le alterazioni indotte dalla capsaicina sui nocicettori cutanei sono reversibili e la normale funzionalità (percezione di sensazioni nocive) viene ripristinata nel giro di settimane[2].
Secondo la scheda tecnica, durante l'applicazione di 1 ora nello strato epidermico e dermico viene assorbito l'1% di capsaicina[2]. Poiché la quantità di capsaicina rilasciata dal cerotto ogni ora è proporzionale alla superficie di applicazione, si calcola che l'esposizione potenziale massima di capsaicina sia circa 0,12 mg/kg una volta ogni 3 mesi (la dose alimentare massima è 3,3 mg/kg/die)[2].

Efficacia clinica

Nevralgia post-erpetica
L'efficacia di una singola applicazione di 60 minuti del cerotto di capsaicina all'8% è stata valutata in 4 studi controllati, randomizzati, in doppio cieco, condotti in pazienti con nevralgia post-erpetica[4-7]. I pazienti, di età compresa tra 18 e 90 anni, con nevralgia da almeno 6 mesi, sono stati trattati con un cerotto di capsaicina all'8% o con un cerotto di capsaicina a ridotta concentrazione (0,04% per mantenere una adeguata cecità) e sono stati osservati per 8 settimane. In tutti gli studi, l'applicazione del cerotto è stata preceduta dal trattamento con un anestetico locale (lidocaina al 4% per 60 minuti). La misura di esito principale era rappresentata dalla variazione del punteggio NPRS (Numeric Pain Rating Scale, una scala di 11 punti dove 0 corrisponde ad assenza di dolore e 10 a dolore massimo) rispetto al basale (NPRS compreso tra 3 e 9). Era consentito il proseguimento di tutti i trattamenti analgesici in corso purché stabilizzati da almeno 3 mesi e non superiori a dosi equivalenti a 60 mg/die di morfina.
Nel primo studio, i pazienti trattati col cerotto di capsaicina (n=206) hanno ottenuto un miglioramento significativamente maggiore del dolore rispetto ai controlli (n=196) dalla 2ª alla 8ª settimana[4]. La riduzione media del punteggio NPRS rispetto al basale è risultata 29,6% vs 19,9%, con una differenza del 9,7% a favore della capsaicina. La percentuale di pazienti che hanno riportato una riduzione del dolore ≥ 30% è stata più alta nel gruppo capsaicina che nel gruppo di controllo, ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica.
Nel secondo studio, dal giorno 8 al giorno 28 dopo l'applicazione del cerotto, la riduzione media del punteggio NPRS è stata 32% nei pazienti trattati con capsaicina (n = 214) e 24,4% nel gruppo di controllo (n = 204), pari ad una differenza (statisticamente significativa) di 8,1%[5].
Nel terzo studio, condotto su 155 pazienti, non sono emerse differenze significative tra il gruppo capsaicina e il gruppo di controllo nella attenuazione del dolore nel periodo compreso tra la 2ª e l'8ª settimana (-36,5% vs -29,9% nel punteggio NPRS)[6].
Un altro RCT, con estensione in aperto, ha valutato gli effetti di ripetute applicazioni del cerotto[7]. Ha incluso 44 pazienti suddivisi in 3 gruppi: 6 pazienti sono stati trattati in aperto col cerotto di capsaicina, 38 sono stati randomizzati al cerotto di capsaicina (n=26) o al cerotto "placebo" (n=12). I pazienti sono stati osservati per 4 settimane e sono state confrontate le variazioni dei punteggi medi mattutini e serali dell'NPRS a partire dal giorno 8 sino al giorno 28. I risultati della fase in doppio cieco hanno visto prevalere la capsaicina che ha ridotto significativamente il punteggio NPRS del 32,5% rispetto al gruppo di controllo che ha fatto registrare una diminuzione del 4,4%. 24 pazienti hanno partecipato alla estensione in aperto (sino ad un massimo di 48 settimane) durante la quale potevano utilizzare un secondo cerotto di capsaicina dopo almeno 12 settimane dal primo e di seguito altri 2 cerotti a distanza di 6 settimane l'uno dall'altro. La riduzione media del punteggio NPRS è stata del 30%-34% indipendentemente dal numero di cerotti applicati.

Nevralgia HIV-correlata
La capsaicina topica è stata valutata nel trattamento della neuropatia distale associata ad infezione da HIV in 2 RCT in doppio cieco aventi come misura di esito principale le variazioni del punteggio NPRS e un follow up di 12 settimane[8-9].
Nel primo studio, realizzato su 307 pazienti, il cerotto di capsaicina all'8% applicato sul piede dolente ha ridotto il dolore in misura statisticamente significativa rispetto al cerotto di controllo solo quando l'applicazione è durata 30 e 90 minuti, non 60 minuti[8].
Nel secondo studio, 332 pazienti sono stati trattati con una singola applicazione ai piedi della durata di 30 o 60 minuti del cerotto all'8%, mentre 162 sono stati trattati col cerotto a bassa concentrazione (0,04%)[9]. Dalla settimana 2 alla settimana 12, la differenza tra i due gruppi nella riduzione del dolore secondo il punteggio NPRS non è risultata statisticamente significativa dopo l'applicazione di

30 minuti (-26,2% vs –19,1%) né dopo l'applicazione di 60 minuti (-32,8% vs -30,0%).

Effetti indesiderati

Negli studi controllati, il 67% dei pazienti sottoposti a trattamento col cerotto di capsaicina ha manifestato eventi avversi associati al farmaco[2]. Gli effetti indesiderati più frequenti sono stati dolore, bruciore, eritema, prurito, edema, nella sede di applicazione. Queste reazioni sono state per lo più di carattere transitorio e di intensità lieve-moderata, ma hanno reso spesso necessario un trattamento analgesico di salvataggio e il raffreddamento locale durante l'ora di applicazione del cerotto e nei 5 giorni successivi[10].
In alcuni pazienti, l'aumento del dolore durante e dopo il trattamento ha causato un incremento della pressione arteriosa (in media <10 mmHg) ritornata nella norma due ore dopo l'applicazione del cerotto. Per i pazienti con ipertensione non controllata o con storia recente di eventi cardiovascolari è necessario tenere conto del rischio di reazioni indesiderate cardiovascolari indotte dal potenziale stress della procedura[2].
In seguito alla somministrazione di capsaicina sono state segnalate alterazioni minori e temporanee della funzione sensoriale (es. della percezione del calore)[2].

Avvertenze

I cerotti di capsaicina devono essere applicati da un medico o da un operatore sanitario sotto il controllo di un medico. Per maneggiare i cerotti e pulire le zone da trattare vanno utilizzati esclusivamente guanti in nitrile (i guanti in lattice non garantiscono una protezione adeguata)[2]. Il cerotto deve essere impiegato solo sulla pelle asciutta e intatta e non sul viso. L'area dolente deve essere pretrattata (oltrepassandola di 1-2 cm) con un anestetico locale (es. lidocaina al 2,5% o 4%) per ridurre i fastidi associati all'applicazione. Il cerotto va lasciato in sede per 30 minuti se si tratta di un piede (neuropatia associata ad infezione da HIV) e per 60 minuti per altre sedi (nevralgia post-erpetica). Il cerotto deve essere staccato con delicatezza e lentamente arrotolandolo verso l'interno per ridurre al minimo i rischi di aerosolizzazione della capsaicina (l'inalazione può provocare tosse, dispnea o starnuti). Dopo aver staccato il cerotto, sulla zona trattata va applicato abbondantemente il gel detergente (allegato alla confezione) e lasciato in sede per almeno un minuto. Il gel detergente contiene butilidrossianisolo che può causare reazioni cutanee locali (dermatite da contatto) o irritazione degli occhi e delle mucose. Dopo aver rimosso il gel con una garza asciutta per togliere eventuali residui di capsaicina dalla pelle, l'area va lavata con acqua e sapone.

Costo

Una singola applicazione di capsaicina in cerotto ha un costo di 289,20 euro; le 4 applicazioni massime a carico del SSN superano i 1.156 euro.

Il cerotto di capsaicina all'8% ha dimostrato di ridurre il dolore in misura clinicamente poco significativa in pazienti con neuropatia post-erpetica o associata a infezione da HIV. L'irritazione locale causata dal farmaco è tale da richiedere che l'applicazione avvenga sotto stretto controllo specialistico. Oltre che scarsamente efficace, mal tollerato e poco maneggevole, ha un costo elevato.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Qutenza. Procedure N0. EMEA/H/C/000909. www.emea.europa.eu.
2. Qutenza. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Anand D and Bley K. Topical capsaicin for pain management: Therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anest* 2011; *107*:490-502.
4. Backonja M 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. Irvin GA et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2011; *12*:99-109.
6. Webster LR et al. Effect of duration of postherpetic neuralgia on efficacy analyses in a multicenter, randomized, controlled study of NGX-4010, an 8% capsaicin patch evaluated for the treatment of postherpetic neuralgia. *BMC Neurol* 2010; *10*:92.
7. Backonja M et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med* 2010; *11*:600-8.
8. Simpson DM et al. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; *70*:2305-13.
9. Clifford DB et al. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; *59*:126-33.
10. Simpson DM et al. Long-term safety of NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, in patients with peripheral neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2010; *39*:1053-64.