

INGO W. HUSSTEDT, MÜNSTER

Moderne Schmerztherapie der HIV-assoziierten Polyneuropathie

Die distal symmetrische HIV-assoziierte Polyneuropathie ist die häufigste neurologische Erkrankung bei HIV-Infektion. Ursachen können die HIV-Infektion selbst, aber auch toxische Effekte der antiretroviralen Behandlung und unentdeckte metabolische Erkrankungen sein. Zur Behandlung der Parästhesien/Schmerzen stehen Antiepileptika und Antidepressiva neuerdings auch hochdosiertes Capsaicinpflaster zur Verfügung.

Seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) 1996 ist die Inzidenz HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen und opportunistischer Infektionen des ZNS wesentlich zurückgegangen. Die Inzidenz und Prävalenz HIV-assoziiierter Polyneuropathien (HIV-PNP) ist jedoch gestiegen. Damit ist die HIV-PNP die häufigste neurologische Manifestation der HIV-Infektion überhaupt.

Weltweit gesehen ist die HIV-Infektion neben Diabetes mellitus und Lepra mit die häufigsten Ursachen einer Polyneuropathie (PNP) überhaupt. Die Wahrscheinlichkeit, eine Polyneuropathie zu entwickeln, ist durch die ver-

längerte Überlebenszeit unter HAART, den Einsatz neurotoxischer Retrovirostatika und deren längere Anwendungsdauer gestiegen. Oft bestehen komplexe Interaktionen zwischen diesen Risikofaktoren. Veränderungen der Funktion peripherer Nerven finden sich bereits bei 20% in Frühstadien der HIV-Infektion, ohne dass nach klinischen Kriterien eine PNP vorliegt.

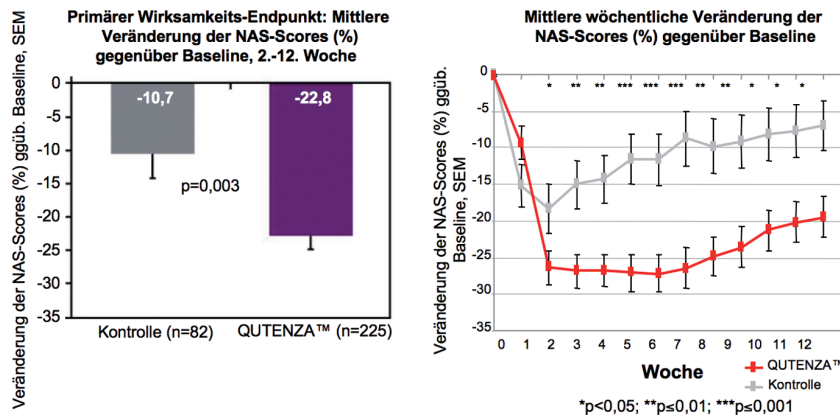
ERST DYSÄSTHESIE, DANN SCHMERZ

Die häufigsten HIV-PNP stellen die distal-symmetrische (HIV-DSP) und die toxische Form (HIV-TOX) dar. Bei beiden handelt es sich um typische längen-

abhängige PNPs mit einem strumpf- und später handschuhförmigen Ausbreitungsmuster. Die Initialsymptome sind meist Missempfindungen in den Zehen, die langsam zu den Knöcheln aufsteigen und häufig einen schmerzhaft brennenden Charakter haben. Im Verlauf berichten Patienten über sensible Negativsymptome, wie Hypästhesien oder Hypalgesien, d.h. verminderte Gefühls- und Schmerzempfindung. Erloschene Achillessehnenreflexe (ASR) finden sich als Frühsymptom in vielen Fällen. Sind die ASR sehr lebhaft, sollte an eine parallel bestehende Myelopathie gedacht werden. Neurophysiologisch findet sich ein sensibles axonales Läsionsmuster mit Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit und der Amplitude des Nervenaktionspotentials. Etwa ein Fünftel der Patienten mit den klinischen Symptomen einer PNP weist normale neurographische Befunde auf, was sich durch den isolierten Befall der kleinkalibrigen Nervenfasern, die die Nozi- und Thermozeption vermitteln, erklärt, die mit normalen neurophysiologischen Methoden nicht zu evaluieren sind.

Wirksamkeit bei HIV-assoziiierter Neuropathie - Studie C107

Schmerzlinderung insgesamt (NAS-Score)
 QUTENZA™ – anhaltende Schmerzlinderung über 12 Wochen



Backonja M, et al. Lancet Neurol 2008;7(12):1106-1112

Abb. 1 Veränderung der NAS-Scores (%) gegenüber Baseline, durchschnittliche Schmerzintensität in den vergangenen 24 Stunden.

SYMPTOMATISCHE THERAPIE

Eine sichere kausale Therapie existiert für die HIV-DSP nicht. Eine prospektive Arbeit über 8 Monate konnte eine Besserung in der quantitativen sensorischen Testung unter HAART zeigen. Bei HIV-



Abb. 2 Typische Lokalisation der HIV-DSP 25 Jahre nach laborchemischer Feststellung der HIV-Infektion. Die schwarze Markierung zeigt die Grenze der schmerzhaften DSP aufsteigend zu den Zehenspitzen in einem typischen Fall. © IWH



Abb. 3 Applikation des Capsaicin-Gels. © IWH

TOX ist die Fortsetzung oder Umstellung der HAART indiziert, neurotoxische Präparate sollten abgesetzt werden. Die Remission kann vier Wochen bis ca. sechs Monate andauern. Im Vordergrund der Behandlung steht die symptomatische Therapie der Schmerzen. Tabelle 1 stellt im Überblick die etablierten Antiepileptika Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin, die Thymoleptika Amitriptylin und Duloxetin bezüglich Dosierung, unerwünschte und Wechselwirkungen dar. Das im Allgemeinen in der Behandlung schmerzhafter Neuropathien ebenfalls zum Einsatz kommende Carbamazepin sollte aufgrund der Interaktionen mit den Proteaseinhibitoren bzw. den nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-

Inhibitoren (NNRTI) nur mit äußerster Zurückhaltung und unter strenger Kontrolle der Viruslast eingesetzt werden. Durch die starke Induktion des hepatischen Cytochrom P450 kann die Serumkonzentration der antiretroviralen Substanzen in einen unwirksamen Bereich gesenkt werden. Eine Kombinationstherapie für Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus ist pathophysiologisch sinnvoll, wie z.B. auch der Einsatz von Duloxetin bei paralleler depressiver Episode.

Eine neue Therapieoption stellt die lokale Behandlung mit Capsaicin dar, z.B. mit Qutenza®, das zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen, bei Erwachsenen, die nicht an Diabetes melli-

tus leiden, zur Monotherapie, oder in Kombination mit anderen Substanzen zugelassen ist. Eine einmalige Applikation von Qutenza® von maximal 1 Stunde bewirkt eine Schmerzlinderung über 3 Monate. Das Pflaster in der Größe von 14 x 20 cm (280 cm²) enthält insgesamt 179 mg trans-Capsaicin, d. h. die Capsaicin-Konzentration beträgt 8% bzw. 640 µg/cm². Das kutane Pflaster („Hautpflaster“, „dermales Pflaster“) ist folienartig („Wirkfolie“) vom Mikroservoir-Typ.

PRAKTISCHE ANWENDUNG

Die Vorbehandlung umfasst die Ermittlung und Markierung der schmerzhaftesten Hautareale, die Applikation eines topischen Lokalanästhetikums



Abb. 4 Applikation der Capsaicin-haltigen Qutenza-Folie. © IWH



Abb. 5 Fixierung der Capsaicin-haltigen Qutenza-Folie mit Mullbinden zur besseren Haftung über die Einwirkdauer von 30 Min. © IWH

(z.B. 4%-iges Lidocain für 60 min) auf den markierten Arealen. Es kommen maximal 4 Pflaster pro Anwendung zum Einsatz, für 30 Minuten an den Füßen und für 60 Minuten an anderen Stellen. Nach der Behandlung soll die behandelte Hautregion großzügig gereinigt werden, das Reinigungsgel muss mindestens 1 Minute einwirken. Die Anwendung ist wiederholbar nach frühestens 90 Tagen. Nebenwirkungen (≥1%) stellen Schmerzen, Rötungen, Juckreiz, Papeln, Bläschen, Ödeme, Schwellungen und Trockenheit der Haut dar.

WIRKMECHANISMUS

Qutenza® als Analgetikum führt zu einer Defunktionalisierung der epidermalen Nervenfasern, die reversibel ist. Die Defunktionalisierung erfolgt abhängig von der Capsaicindosis und der Dauer der Anwendung, sie erfolgt nur im behandelten Areal. Die Behandlung zeigt einen raschen Wirkeintritt nach 2 Tagen, nach 8 Tagen ist es signifikant besser als die Kontrolle. Qutenza® kann als Monotherapie und in Kombination mit den erwähnten Substanzen eingesetzt werden. Die Resultate bisher durchgeführter Studien ergeben, dass auch bei wiederholter Anwendung Inzidenz oder Schwere der Nebenwirkungen konstant auf Niveau der ersten Anwendung blieben. Es wurden keine direkten systemischen Nebenwirkungen, keine Beeinträchtigungen der neurologischen Funktion oder des kardiovaskulären Systems festgestellt. Interaktionen über Cytochrom P 450 Systeme sind nicht beschrieben. Insbesondere Müdigkeit und Erektionsstörungen treten im Vergleich zu den anderen Therapien extrem selten auf.

Prof. Ingo W. Husstedt, Klinik und Poliklinik für Neurologie UK Münster Neuro-Aids Ambulanz, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster, E-Mail: husstedt@uni-muenster.de

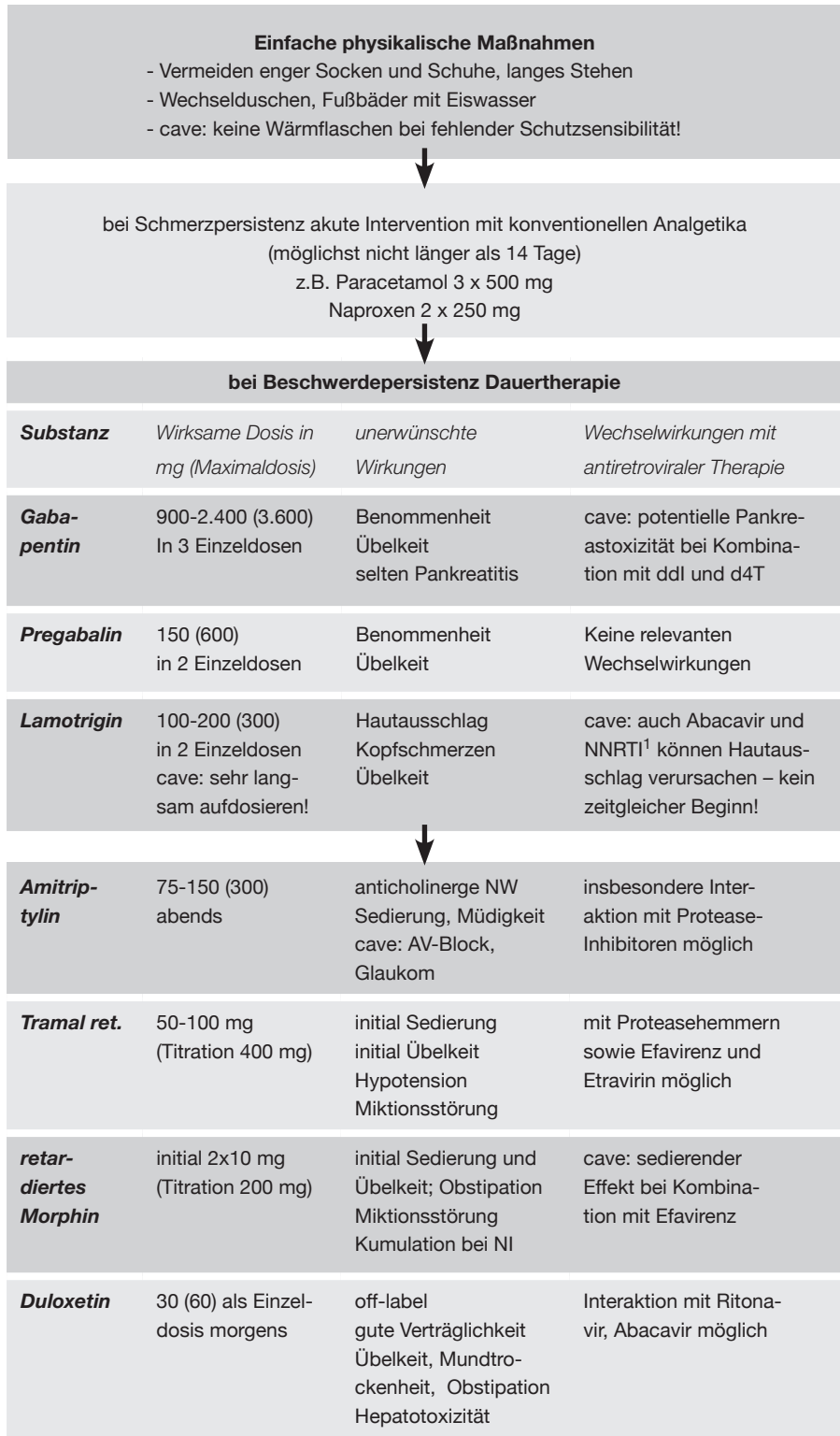


Tabelle 1 Symptomatische Therapie schmerzhafter HIV-Neuropathien

¹ NNRTI: nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Nevirapin, Efavirenz, Delavirdin), NI Niereninsuffizienz (siehe auch: www.hiv-druginteractions.org)

aus Hahn et al. Nervenarzt 2010 4:409-417