



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Tatalaksana Nyeri Neuropatik Perifer dengan Sediaan *Patch*

Lupita Wijaya

Departemen Medical, PT Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Obat-obat oral seperti antidepresan trisiklik, antikonvulsan (gabapentin dan pregabalin), dan SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*), masih menjadi pilihan pertama yang direkomendasikan oleh pedoman internasional dan Eropa untuk terapi nyeri neuropatik. Namun, penurunan nyeri hanya sebesar 30-40% dan sering disertai efek samping sistemik. Obat topikal sediaan *patch* menjadi salah satu terapi alternatif.

Kata kunci: Nyeri neuropatik, *patch*, tatalaksana

ABSTRACT

Oral drugs like tricyclic antidepressant, anticonvulsants (gabapentin and pregabalin), and SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors), still become first choice as recommended by international and Europe therapy guidelines for neuropathic pain. However, the regimen is effective in only about 30-40% cases and often has undesirable systemic adverse effects. Topical drugs in patch form can be one of alternative therapy for neuropathic pain. **Lupita Wijaya. Patch for Management of Peripheral Neuropathic Pain**

Keywords: Management, neuropathic pain, patch

PENDAHULUAN

Saat ini terapi pilihan pertama yang direkomendasikan oleh pedoman internasional dan Eropa untuk nyeri neuropatik perifer dan sentral adalah obat-obat oral seperti antidepresan trisiklik, antikonvulsan (gabapentin dan pregabalin), dan SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*).¹ Namun, terapi oral ini hanya memberikan kepuasan penurunan nyeri pada 30-40% pasien, dan sering disertai efek samping sistemik.¹ Pada keadaan demikian, terapi topikal menjadi pilihan kedua, sebagai alternatif pertama terapi nyeri neuropatik.¹

Manajemen Terapi Nyeri Neuropatik Terkini

Menurut panduan klinis EFNS (*European Federation of Neurological Societies*) revisi 2010,² IASP/NeuPSIG (*International Association for the Study of Pain/Neuropathic Pain Special Interest Group*) 2011,³ dan CPS (*Canadian Pain Society*) 2014,⁴ pilihan terapi dalam manajemen nyeri neuropatik baik sentral maupun perifer, dibagi

ke dalam 3 lini, meliputi:

- Lini pertama: Amitriptilin, gabapentin, pregabalin, *duloxetine*
- Lini kedua: Tramadol, tapentadol, lidokain plaster topikal 5%, *capsaicin patch* topikal 8%
- Lini ketiga: Morfin, *oxycodone*, toksin botulinum tipe A

Saat ini posisi sediaan topikal adalah sebagai lini kedua terapi nyeri neuropatik.

ANALGESIK TOPIKAL

Klasifikasi

Analgesik topikal dibagi menjadi 2 tipe:⁵

1. Lokal: *lidocaine patch* 5%, *capsaicin patch* 8%, *morphine water solution gel*, NSAID *patch/gel*, krim antidepresan trisiklik, nitrat *patch*, dan krim kanabinoid.
2. Sistemik: *fentanyl patch* dan *buprenorphine patch*
3. Namun, menurut studi klinis yang terpublikasi,^{1,9,10} hanya ada 4 pilihan

obat topikal saat ini dalam manajemen nyeri neuropatik, yaitu *capsaicin patch* 8% dan *lidocaine patch* 5% (sesuai lini kedua manajemen nyeri neuropatik tahun 2019¹), serta *fentanyl patch* dan *buprenorphine patch* (sesuai studi klinis terpublikasi^{9,10} yang menunjukkan efikasi).

Farmakologi Obat-obat Topikal pada Manajemen Terapi Nyeri Neuropatik

1. *Capsaicin Patch* 8%⁵

Capsaicin adalah komponen aktif utama dari cabai merah, poten dan sangat selektif agonis terhadap TRPV-1 (*Transient receptor potential vanilloid-1*).^{5,6} TRPV-1 merupakan nosiseptor (reseptor saraf nosiseptif lokal pada organ target) termal yang berperan penting dalam mendeteksi stimulus nyeri seperti panas, asam, dan zat kimiawi yang iritatif.⁵ *Capsaicin* mengaktifasi TRPV-1 kulit secara terus-menerus, sehingga sensitivitas nosiseptor termal ini menurun dan tidak respons terhadap *capsaicin* ataupun stimulus lainnya.

Alamat Korespondensi email: lupita_nd16@yahoo.com



Capsaicin highly expressed pada serabut saraf nosiseptif, terutama serabut C dan A-delta.⁵

Capsaicin patch 8% sudah mendapat persetujuan resmi dari Eropa dan USA sejak tahun 2009 untuk terapi neuralgia post herpetikum dewasa, baik penggunaan tunggal maupun kombinasi.¹¹

Pada penggunaan *capsaicin 8% patch*, 1% *capsaicin* diabsorpsi mulai dari lapisan kulit epidermis hingga dermis, namun tidak berdampak sistemik. Bioavailabilitasnya tidak terpengaruh oleh durasi penggunaan atau perubahan suhu ruangan.¹¹ Rerata konsentrasi plasma maksimum tercapai dalam 60 menit sebesar 2,5 ng/mL, dengan waktu paruh eliminasi (T1/2) 1,64 jam. Konsentrasi plasma akan menurun setelah 90 menit penempelan *patch*, menjadi 1,86 ng/mL.¹¹

Efek samping yang sering pada penggunaan obat ini adalah nyeri dan eritema lokal.⁵

Studi Klinis Capsaicin 8% Patch Berulang pada Neuropatik Perifer Non-diabetikum⁶

Studi fase IV, terbuka, tunggal, observasional, multisenter (63 lokasi di Eropa) pada 306 pasien usia 18-90 tahun dengan neuralgia post herpetikum, post-trauma, atau bedah saraf, polineuropati HIV. Skor awal ADPS (*Average Daily Pain Score*) > 4. Intervensi selama 52 minggu, berupa *capsaicin 8% patch* selama 30 menit pada kaki dan 60 menit pada bagian lainnya, maksimal 6 *patch/visit*, sebanyak 12 *visit*. Hasil studi menunjukkan *capsaicin 8%* selama 52 minggu efektif menurunkan skor ADPS nyeri (dari angka 6,6 ke 4,7) dan perbaikan saraf sensorik (sebesar 25,2 - 32%) pada 306 pasien neuropatik perifer non-diabetikum.

Studi Klinis Capsaicin 8% Patch vs Oral untuk Nyeri Neuropatik Perifer Diabetikum (PDPN)⁷

Studi *Network meta-analysis* dari 25 studi RCT membandingkan efikasi dan tolerabilitas antara *capsaicin 8% patch* dengan pregabalin, gabapentin, duloksetin, dan amitriptilin oral pada terapi PDPN. Hasil studi menunjukkan bahwa *capsaicin 8%* memiliki efikasi setara dengan obat oral dan tolerabilitas lebih tinggi.

2. Lidocaine Patch 5%⁵

Bekerja lokal pada *voltage-gated sodium channels* (VGSC) saraf yang rusak. Diketahui bahwa VGSC memicu eksitasi ektopik berulang.⁵ Lidokain menempel pada dinding dalam VGSC (tempat saraf terminal, keratinosit), sehingga eksitasi terhambat, namun tidak memblokir saraf aferen (saraf penerima stimulus pertama kali). Selain itu, lidokain menghambat pelepasan mediator nosiseptif dari keratinosit.⁵

Aplikasi *lidocaine patch* pada 1 kali penggunaan maksimal 3 *patch*, 1 kali sehari dengan durasi 12 jam. Efek samping yang sering berupa iritasi lokal kulit.⁵

Studi meta-analisis pada PHN (neuralgia post herpetikum) menunjukkan bahwa *lidocaine 5% patch* mampu menurunkan rasa nyeri sebesar 13,6% dengan perbaikan kualitas tidur sebesar 10,8% pada pasien PHN.⁸

Berdasarkan kategori GRADE (*Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation*), *lidocaine 5% patch* memiliki kualitas kekuatan studi klinis lebih rendah daripada *capsaicin 8% patch*.¹

Tabel 1. Perbandingan berdasarkan kategori GRADE.¹

Summary of GRADE Recommendations for Capsaicin 8% Patch and Lidocaine 5% Mediated Plaster ^a		
GRADE Category	Capsaicin 8% Patch	Lidocaine 5% Medicated Plaster
Quality of evidence	High	Low
Balance between desirable and undesirable effects		
Effect size	Low	Unknown
Tolerability and safety ^a	Moderate-high	High
Values and preferences	High	High
Cost and resource allocation	Moderate-high	Moderate-high

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation.

^aCommon side effects: lidocaine 5% mediated plaster: local irritation; capsaicin patches: local pain, edema, and erythema.

Tabel 2. Acuan dosis harian penggunaan transdermal *fentanyl patch*⁵

Dose (µg/h)	Daily Dose (mg/24 h)	Amount of Drug in One Patch (mg)	Duration of Analgesic Action
12.5	0.3	2.1	72 h (3 days)
25	0.6	4.2	
50	1.2	8.4	
75	1.8	12.6	
100	2.4	16.8	

Tabel 3. Acuan dosis harian penggunaan transdermal *buprenorphine patch*⁵

Dose (µg/h)	Daily Dose (mg/24 h)	Amount of Drug in One Patch (mg)	Period of Analgesic Action
5	0.1	5	138 h (7 days)
10	0.2	10	
20	0.4	20	
35	0.8	20	96 h (4 days)
52.5	1.2	30	
70	1.6	40	

3. Transdermal Fentanyl Patch⁵

Obat ini bekerja sebagai agonis reseptor μ opioid;⁵ merupakan obat transdermal pertama untuk nyeri. Demam dan kulit berkeringat mengganggu absorpsi obat ini. Puncak efek analgetiknya dicapai dalam 12 jam, dan efek tersebut bertahan selama 72 jam, 90% zat ini akan dimetabolisme di hati oleh enzim CYP3A4 dan diekskresikan oleh ginjal.⁵

Posisi pelekatan meliputi lengan atas, bagian rata pada tulang iga, kulit yang tidak mengalami iritasi/luka. Dosis harian 0,3 mg ini dapat ditingkatkan setiap 3 hari, hingga 2,4 mg; sesuai acuan Tabel 2.⁵

Studi RCT Transdermal Fentanyl Patch pada PHN (Neuralgia post Herpetikum).⁹

Studi Fase III, acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo, dilakukan pada 163 pasien PHN. Intervensi selama 12 minggu, kelompok 1 (84 pasien) diberi *fentanyl* dititrisasi dari 12,5 µg/h, 1 kali per minggu. Kelompok 2 (79 pasien) diberi plasebo. Hasil studi menunjukkan bahwa *fentanyl* 12,5 µg/h selama 12 minggu memiliki efek analgetik lebih tinggi dan menetap



daripada plasebo ($p < 0,001$).

4. Transdermal *Buprenorphine Patch*⁵

Merupakan obat transdermal sistemik dengan efek analgetik sekitar 12-24 jam. Sejumlah 96% obat ini berikatan dengan protein plasma, dimetabolisme di hati oleh enzim CYP3A4, dan 1/3-nya diekskresikan melalui ginjal dan feses. Obat ini bekerja sebagai parsial agonis reseptor μ opioid dan menghambat nosisepsi. Dosis harian 0,1 mg ini dapat ditingkatkan setiap 4 hari hingga 0,4 mg dan dosis harian 0,8 mg dapat ditingkatkan; sesuai acuan tabel 3.⁵

Dosis maksimum yang direkomendasikan adalah 140 $\mu\text{g}/\text{jam}$. Pada pasien lanjut usia, dimulai dari dosis 8,75 $\mu\text{g}/\text{jam}$ atau umumnya diberikan 17,5 $\mu\text{g}/\text{jam}$ (4,5 *patch*).⁵

Studi RCT Transdermal *Buprenorphine Patch* pada DPNP (Neuropatik Perifer Diabetikum)¹⁰

Studi multisenter, acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo, pada 125 pasien DPNP. Intervensi selama 12 minggu, yaitu kelompok 1 (56 pasien) diberi *buprenorphine* dititrasikan dari 5 $\mu\text{g}/\text{h}$, 1 kali per minggu. Kelompok

2 (69 pasien) diberi plasebo. Hasil studi menunjukkan bahwa *buprenorphine* 5 $\mu\text{g}/\text{h}$ selama 12 minggu efektif menurunkan skor nyeri NRS dan intensitas nyeri di malam hari ($p < 0,001$).

SIMPULAN

Pada manajemen nyeri neuropatik perifer, dapat dipertimbangkan penggunaan terapi alternatif lini kedua, yakni obat topikal (*lidocaine* 5% dan *capsaicin* 8% *patch*) dengan efek samping non-sistemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sommer C, Cruccu G. Topical treatment of peripheral neuropathic pain: Applying the evidence. *J Pain Symptom Management*. 2017;53:3
2. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS et al. EFNS Guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113-23.
3. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152:14-27.
4. Mu A, Weiberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain. Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Canad Fam Phys*. 2017;63:844-52.
5. Leppert W, Milewska MM, Zajackowska R, Wordliczek J. Transdermal and topical drug administration in the treatment of pain. *Molecules*. 2018;23:681.
6. Galves R, Navez ML, Moyle G, Maihofner C, Stoker M, Ernault E et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment in nondiabetic peripheral neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2017;33:921-31
7. Nooten Fv, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Therapeut*. 2017;39:4
8. Pergolizzi JV, Lequang JA. Lidocaine topical systems in the treatment of postherpetic neuralgia. *EC Anaesthesia*. 2019:239-51
9. Arai T, Kashimoto Y, Ukyo Y, Tominaga Y, Imanaka K. Two placebo-controlled, randomized withdrawal studies to evaluate the fentanyl 1 day patch in opioid-naïve patients with chronic pain. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2207-18
10. Simpson RW, Wlodarczyk JH. Transdermal buprenorphine relieves neuropathic pain: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care*. 2016;39:1493-500
11. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth*. 2011; 107(4): 490-502.