

Identifikasi Penggunaan Obat *Off-Label* Dosis Pada Pasien Dewasa Rawat Inap Di Rumah Sakit Pku Muhammadiyah Yogyakarta Periode Januari-Desember Tahun 2014

The Identification Of Off-Label Dose Drug Usage On Inpatient Adult Patients At Pku Muhammadiyah Yogyakarta Hospital January-December 2014

Nadira Alvi Syahrina

Pharmacy Study Programme, Faculty of Medical and Health Sciences, Muhammadiyah University of Yogyakarta
nadiraalvis@gmail.com

ABSTRACT

Off-label drug emerges after doctors and other researches find other indications and doctors have prerogative right to prescribe the drugs for the new indications, Pharmacists are responsible to oversee prescriptions used by patients and make sure that all drugs including that the off-label drugs prescribed are safe, then handed correctly. Off-label dose drug is administered at a dose that not comply with the doses licensed on marketing authorization. The objective of the research was to find out the amount of off-label dose drugs used on inpatient adult patients at PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital.

This research is an observational research using descriptive cross-sectional design. The research was conducted from August 2014 to May 2015 at PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital. The data collecting of off-label drug prescription was conducted retrospectively. The method used in the sample collecting was systematic random sampling the data was collected from medical record in January-December 2014. The data was analyzed descriptively. The research was conducted from August 2014 to May 2015.

The total number of the sample that met the inclusion criteria was 356. The usage of drug at PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital was 864 on-label dose drug (94.12%) and 54 was off-label dose drug (5.88%), the off-label dose use of the highest is digestive system (42.59%).

Key word: Off-label drug, off-label dose, Yogyakarta

ABSTRAK

Munculnya obat *off-label* terjadi setelah dokter dan peneliti lainnya menemukan indikasi lain dan dokter mempunyai kebebasan (prerogatif) untuk meresepkan obat untuk indikasi baru tersebut. Apoteker bertanggung jawab untuk mengawasi resep obat yang digunakan pasien dan memastikan bahwa semua obat-obatan, termasuk obat *off-label* yang diresepkan aman, kemudian diserahkan dengan tepat. *Off-label* dosis adalah obat yang diberikan dengan dosis yang tidak sesuai dengan dosis yang tercantum pada izin edar. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui banyaknya penggunaan obat secara *off-label* dosis pada pasien dewasa rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional, dengan menggunakan desain *cross-sectional* deskriptif. Penelitian ini dilakukan selama bulan Agustus 2014 hingga Mei 2015 di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Pengumpulan data resep obat *off-label* dilakukan secara retrospektif. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *systematic random sampling* pada data pemberian obat pada rekam medik periode Januari sampai Desember tahun 2014. Pengolahan data dilakukan secara analisis deskriptif.

Dari penelitian ini diperoleh total sampel yang memenuhi kriteria inklusi 356 pasien. Persentase penggunaan obat *off-label* dosis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta sebesar 864 daftar obat *on-label* dosis (94,11%) serta 54 daftar obat *off-label* dosis (5,88%), dengan penggunaan *off-label* dosis tertinggi yaitu pada obat golongan sistem pencernaan (42,59%).

Kata Kunci : Obat *off-label*, *off-label* dosis, Yogyakarta

PENDAHULUAN

Obat *off-label* adalah obat yang diresepkan tetapi tidak sesuai dengan informasi resmi obat seperti indikasi obat yang tidak sesuai dengan yang dinyatakan oleh izin edar serta dosis, umur pasien dan rute pemberian yang tidak sesuai (Klein dan Tabarrok, 2004).

Sebuah studi di wilayah Paris, ditemukan bahwa dari 2.522 resep yang diberikan selama 1 hari untuk 989 pasien dengan usia 15 tahun, terdapat sebanyak 56% pasien anak-anak menerima setidaknya satu resep *off-label*. Beberapa obat yang diresepkan secara *off-label* antara lain, obat topikal sebanyak 78,6% dan obat dermatologis sebanyak 57,9% (Lenk dan Duttge, 2014).

Pada perkembangan pola terapi selanjutnya muncul obat-obat *off-label* baru yang mulai banyak diresepkan dokter, misalnya metformin dan pioglitazon untuk sindroma polisistik ovary (PCOS = *Polycystic Ovary Syndrome*), levamisol dan mebendazol untuk imunomodulator. Berdasarkan penelusuran pustaka baru ternyata banyak

obat *off-label* baru yang dilaporkan penelitiannya menggunakan uji klinik pada pasien. Sumber informasi dapat ditelusuri di beberapa sumber ilmiah seperti *Hospital Pharmacy*, *NEJM* atau lewat penelusuran *Medline*, *Medscape*.

Studi terbaru menemukan bahwa lebih dari 20% resep rawat inap yang dikeluarkan adalah untuk *off-label* indikasi dan mayoritas dari mereka menggunakannya tanpa *Evidence Based Medicine* yang cukup. Penggunaan resep obat *off-label* adalah legal dan telah ditemukan dalam kasus-kasus tertentu berbasis bukti, tetapi juga memiliki potensi sehingga menjadi terapi yang berbahaya dan tidak efisien. Sebuah studi mengatakan bahwa terdapat 73% penggunaan obat *off-label* tidak memiliki bukti yang cukup mengenai keamanan dan khasiat. Penggunaan obat *off-label* seharusnya dilakukan berdasarkan uji klinis terkontrol yang telah dilakukan dengan tujuan, metode dan ukuran sampel yang jelas (Khamar, 2007; S.M. Walton, 2011).

Apoteker bertanggung jawab untuk mengawasi pemasukan resep obat yang digunakan oleh pasien dan memastikan bahwa

semua obat-obatan, termasuk obat *off-label* yang diresepkan aman, kemudian diserahkan dengan tepat. Selain itu apoteker akan selalu menghubungi dokter yang menuliskan resep untuk memeriksa dosis, kemudian apoteker memiliki peran untuk menginformasikan kepada pasien bahwa obat yang diresepkan adalah obat *off-label* (Stewart, *et al.*, 2007).

Berdasarkan SK IAI tahun 2014 dalam praktek asuhan kefarmasian, menyebutkan bahwa apoteker wajib memberikan konseling kepada pasien sehingga pasien memahami manfaat dan risiko yang terkait dengan penggunaan obat *off-label*, sehingga farmasis juga perlu mengenali dan memahami penggunaan obat *off-label*. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi penggunaan obat *off-label* dosis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dikarenakan belum ada yang pernah melakukan penelitian mengenai penggunaan obat *off-label* dosis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan

menggunakan data rekam medik periode 1 tahun dari bulan Januari sampai Desember tahun 2014. Waktu pengambilan data dilaksanakan pada bulan Februari sampai April 2016.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan menggunakan desain *cross-sectional* deskriptif. Pengumpulan data resep obat *off-label* dilakukan secara retrospektif. Sampel yang digunakan diambil dengan metode *systematic random sampling*.

Perhitungan data untuk mengetahui jumlah penggunaan obat *off-label* yang sesuai dosis atau tidak sesuai dosis dalam bentuk persentase. Berikut rumus untuk pengambilan sampel:

$$n = \frac{N Z^2_{1-\alpha/2} P (1 - P)}{(N - 1) d^2 + Z^2_{1-\alpha/2} P (1 - P)}$$

di mana n = besar sampel minimum

$Z_{1-\alpha/2}$ = nilai distribusi

normal baku (tabel Z) pada α tertentu

P = harga proporsi di populasi

d = kesalahan (absolut) yang

dapat ditolerir

N = besar populasi

$$n = \frac{2586 \times 4 \times 0.5 \times 0.5}{(2586 - 1) 0.0025 + 4 \times 0.5 \times 0.5}$$

= 346,53 dibulatkan menjadi 347 sampel.

Bahan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah rekam medik pasien rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari sampai Desember tahun 2014. Alat yang digunakan adalah website BPOM PIONAS dan komputer yang dilengkapi program Microsoft Excel.

Pada tanggal yang sudah ditetapkan dilakukan proses pengambilan data di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Adapun proses cara pengambilan data sebagai berikut:

1. Membuat surat izin dan mengajukan proposal penelitian untuk proses pengambilan data di rumah sakit dengan tujuan ingin melakukan penelitian tentang penggunaan obat *off-label* dosis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.
2. Setelah disetujui oleh pihak rumah sakit, dilakukan analisis dan pengambilan data yang ada pada rekam medik.

3. Data yang diambil harus memenuhi kriteria inklusi yang sudah ditentukan, yaitu pada pasien dewasa di rawat inap dengan menggunakan rekam medik. Data yang diambil meliputi: nama pasien, nomer rekam medik, tanggal masuk pasien, diagnosa penyakit dan catatan pemberian obat.
4. Data yang didapat kemudian direkapitulasi dalam tabel dan diagram.

HASIL

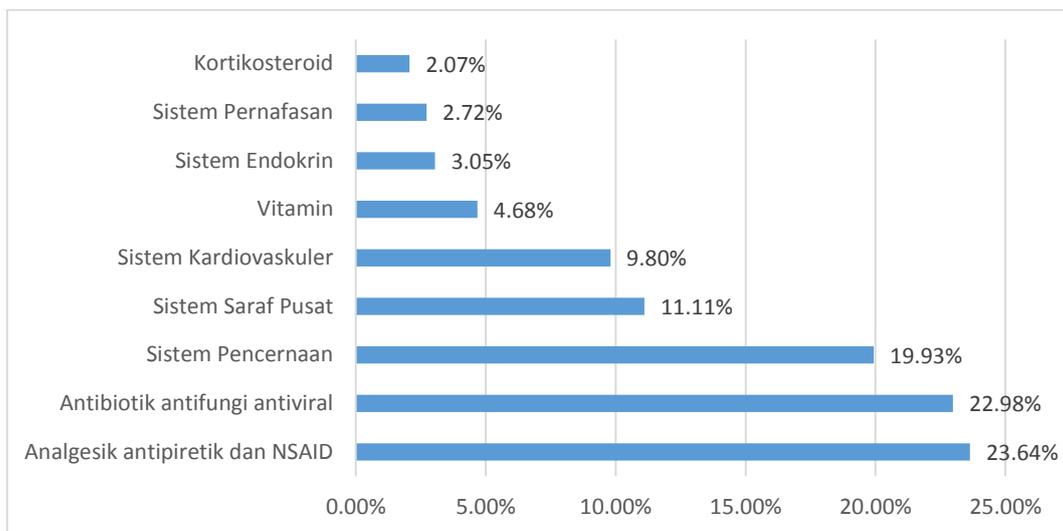
Penelitian ini mengidentifikasi penggunaan obat *off-label* dosis pada pasien dewasa rawat inap di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari-Desember tahun 2014 dengan melihat catatan pemberian obat pada rekam medis pasien. Sebanyak 2586 data rekam medis pasien dewasa yang terkumpul terdapat 356 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel yang digunakan diambil dengan metode *systematic random sampling* menggunakan data proporsi dengan populasi finit.

Setelah mendapatkan 356 data pasien dewasa periode Januari sampai Desember

tahun 2014, kemudian diklasifikasikan berdasarkan golongan obat. Klasifikasi yang dilakukan berdasarkan golongan obat untuk mengetahui apakah peresepan obat tersebut masuk kedalam kategori *on-label* atau *off-label* dosis. Selain itu pengambilan sampel tersebut dimaksudkan juga untuk mengetahui peresepan obat *off-label* dosis yang paling banyak digunakan pada periode Januari sampai Desember 2014.

Jenis obat yang diresepkan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta

berasal dari golongan obat yang berbeda, ada obat yang diresepkan dengan nama generik, ada juga dengan merek dagang. Pada penelitian ini, dilakukan juga perhitungan persentase obat berdasarkan klasifikasi golongan obat yang ada di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta yang dihitung dengan menggunakan Persamaan 1. Data hasil perhitungan peresepan obat berdasarkan klasifikasi golongan obat di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta, dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Penggunaan Obat berdasarkan Golongan Obat

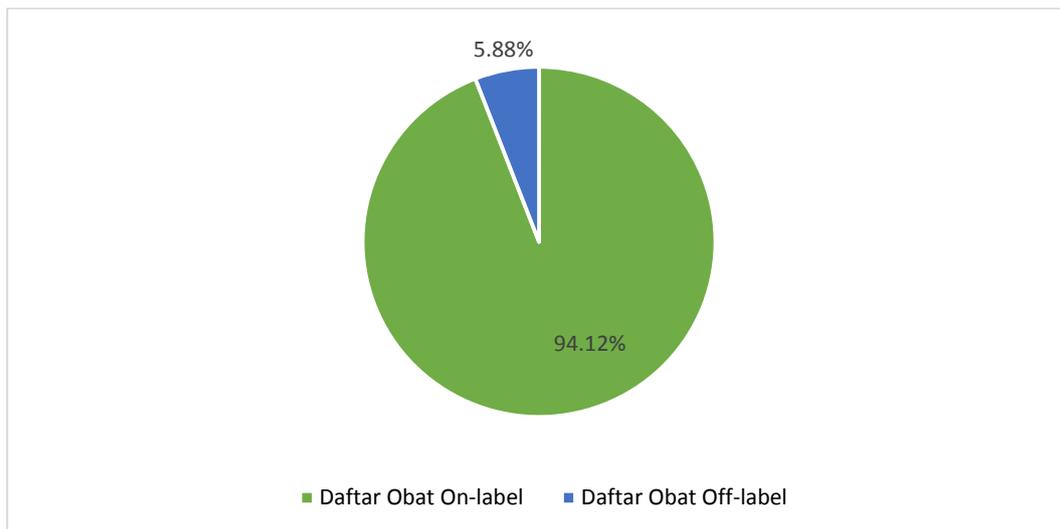
Data dari penelitian menunjukkan bahwa analgesik antipiretik dan NSAID memiliki persentase peresepan paling banyak untuk pasien dewasa yaitu sebesar 23,64%.

Persentase golongan obat yang diresepkan *off-label* dosis yaitu golongan sistem pencernaan (sukralfat, pantoprazol, esomeprazol, ranitidin, rebamipid, lansoprazol) sebesar 42,59%, antibiotik,

antifungi dan antiviral (*clindamycin*, metronidazol, ciprofloxacin, levofloxacin, ampicilin, meropenem, vankomisin, sefpirom, moksifloksasin) sebesar 27,78%, sistem saraf pusat (betahistin, metoklopramid, diazepam, alprazolam, domperidon) sebesar 12,96%, sistem kardiovaskuler (furosemid, kandesartan, valsartan, etamsilat, klonidin) sebesar 11,11%, sistem pernafasan

(salbutamol dan kodein) sebesar 3,70% dan kortikosteroid (metilprednisolon) sebesar 1,85%.

Distribusi obat *on-label* dosis dan obat *off-label* dosis pada periode Januari sampai Desember 2014 yang diresepkan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta dihitung dengan menggunakan Persamaan 2 terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Persentase Obat *On-label* Dosis dengan *Off-label* Dosis

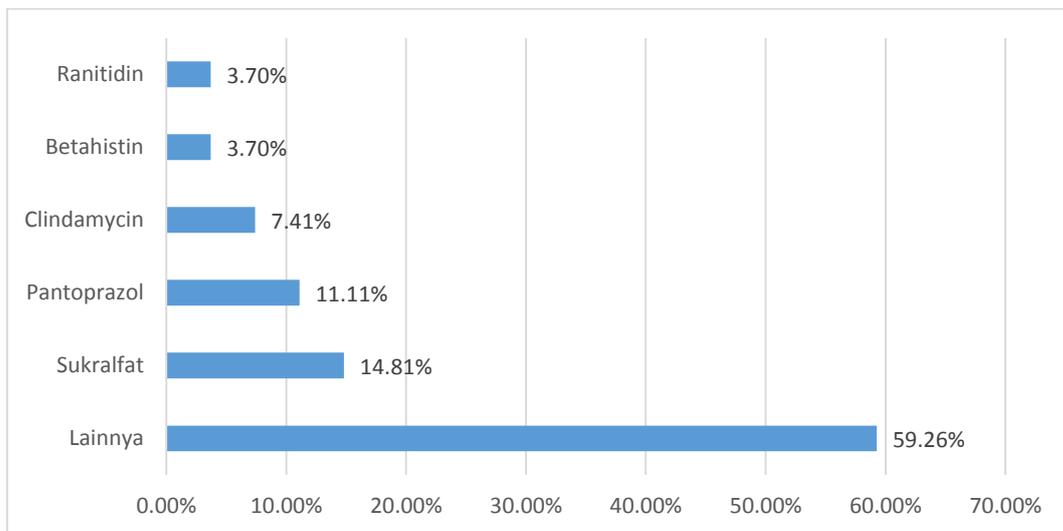
Pada Gambar 2 terdapat 54 daftar obat yang digunakan oleh 356 pasien secara *off-*

label (5,88%) dan sejumlah 864 daftar obat yang digunakan secara *on-label* (94,12%).

DISKUSI

Informasi dosis merupakan hal penting dalam pengobatan karena profil farmakokinetik dan farmakodinamik setiap individu berbeda-beda. Obat yang diberikan dengan dosis berbeda dari yang tercantum pada izin edar disebut dengan *off-label* dosis.

Berdasarkan data-data di atas selanjutnya dilakukan identifikasi penggunaan obat *off-label* dosis. Persentase penggunaan obat *off-label* dosis di Rumah Sakit Muhammadiyah Yogyakarta dihitung dengan menggunakan Persamaan 3 dan terdapat pada Gambar 3.



Gambar 3. Persentase Penggunaan *Off-label* Dosis

Pada hasil perhitungan penggunaan *obat off-label* dosis, terdapat sebanyak 14,81% penggunaan sukralfat dari golongan sistem pencernaan sebagai *off-label* dosis yang tertinggi penggunaannya. Obat-obat lainnya yang ada pada Gambar 3 digolongkan berdasarkan klasifikasinya yaitu golongan sistem pencernaan (esomeprazol, fosfomisin dan rebamipid), sistem saraf pusat (alprazolam, domperidon dan diazepam), sistem kardiovaskuler (kandesartan, klonidin dan furosemid), kortikosteroid (metilprednisolon), sistem pernafasan (kodein fosfat dan salbutamol) serta antibiotik, antifungi dan antiviral (ampisilin, moksifloksasin, sefoperazon, dll).

Berikut penjelasan beberapa obat-obatan *off-label* dosis:

1. Sukralfat

Sukralfat mempunyai persentase tertinggi sebesar 14,81% dari keseluruhan daftar obat *off-label* dosis. Sukralfat termasuk golongan obat sistem pencernaan yang dapat digunakan untuk mengurangi nyeri pada lambung. Pada penelitian ini ditemukan

bahwa penggunaan sukralfat pada pasien dewasa dosisnya di bawah dosis dari yang tercantum di PIONAS. Dosis yang tercantum pada PIONAS untuk penggunaan tukak lambung dan duodenum serta gastritis kronis pada pasien dewasa 2 gram 2 kali sehari atau 1 gram 4 kali sehari, sedangkan dalam catatan pemberian obat pada rekam medik untuk pasien dewasa diberikan dosis 1 gram 3 kali sehari. Selain itu, tidak ditemukan indikasi penggunaan sukralfat 1 gram 3 kali sehari di *Drug Information Handbook* (Lacy, *et al.*, 2008) dan tidak ditemukan bukti pada penelitian atau jurnal lainnya. Hasil tersebut dapat menunjukkan bahwa sukralfat yang digunakan merupakan *off-label* dosis yang belum disetujui secara klinik. Efek dari penggunaan *underdose* pada penggunaan suatu obat yaitu tidak dapat tercapainya efek terapi yang diharapkan, sedangkan efek samping yang terjadi pada penggunaan sukralfat adalah konstipasi (Abdullah, *et al.*, 2015).

2. Pantoprazol

Pantoprazol mempunyai persentase sebesar 11,11% dari keseluruhan daftar obat *off-label* dosis. Obat ini mempunyai mekanisme kerja proton pump inhibitor (PPI) yang digunakan untuk tukak duodenum, tukak lambung dan refluks gastroesofagal. Dosis penggunaan obat ini untuk pasien dewasa yaitu 40 mg sehari pada pagi hari, sedangkan pada penelitian ini ditemukan pemberian pantoprazol dosisnya melebihi dosis yang telah ditetapkan yaitu 40 mg 2 kali sehari. Pada penelitian yang dilakukan oleh *VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel* yang berjudul *Criteria for Use of Intravenous Pantoprazole* pada pasien dewasa ditemukan bahwa pantoprazol intravena telah digunakan secara *off-label* dengan dosis 80 mg i.v, diikuti oleh 8 mg/jam selama 72 jam untuk penggunaan jangka pendek perdarahan gastrointestinal, tetapi jika pasien

mengalami resiko tinggi perdarahan pada lambung akibat penggunaan *off-label* dosis tersebut, pantoprazol harus segera dihentikan dan terapi PPI oral dosis standar dapat dimulai setelah 72 jam dan pada pasien dewasa ditemukan juga bahwa pantoprazol dengan dosis 40 mg 2 kali sehari dapat digunakan untuk indikasi *Hypersecretory disorders* (termasuk Zollinger-Ellison) (Goodman, 2003).

3. *Clindamycin*

Clindamycin merupakan antibiotik yang digunakan untuk pengobatan infeksi stafilokokus pada sendi dan tulang, peritonitis, infeksi saluran kelamin dan pengobatan akne vulgaris disertai lesi inflamasi. *Clindamycin* mempunyai persentase sebesar 7,41% dari keseluruhan daftar obat *off-label* dosis. Pada penelitian ini ditemukan bahwa *clindamycin* diresepkan dengan dosis dibawah dari dosis yang telah ditetapkan. Pasien dewasa diresepkan 150-300 mg 3 kali sehari, sedangkan dosis yang tertera pada PIONAS yaitu

150-300 mg tiap 6 jam. Menurut *Drug Information Handbook* penggunaan *clindamycin* dengan dosis 150-450 mg tiap 6-8 jam termasuk dosis lazim yang biasa digunakan sebagai antibiotik oral. *Clindamycin* dapat digunakan secara *off-label* untuk pneumonia dengan dosis 600 mg i.v tiap 8 jam, profilaksis terhadap infeksi endokarditis dengan dosis oral 600 mg 1 jam sebelum prosedur tanpa tindak lanjut dosis yang dibutuhkan dan toksoplasmosis secara oral dan i.v dengan dosis 600 mg setiap 6 jam dengan pirimetamin dan asam folinic, tetapi belum ada bukti penggunaan dosis *clindamycin* 150-300 mg 3 kali sehari sebagai *off-label* dosis (Loughin dan Generali, 2006; Lacy, *et al.*, 2008).

4. Ranitidin

Ranitidin merupakan antagonis reseptor H₂ dan sebagian besar digunakan untuk penyakit ulkus peptik dan refluks gastroesophageal. Obat ini mempunyai persentase sebesar 3,70% dari keseluruhan daftar obat *off-label* dosis.

Pada penelitian ini ranitidin ditemukan dalam sediaan injeksi dengan dosis berlebih yaitu 150 mg 3 kali sehari untuk indikasi tukak lambung. Dosis seharusnya untuk indikasi tukak lambung yaitu 150 mg 2 kali sehari. Pada penelitian yang dilakukan oleh Tomassetti P., *et al.*, 2005 ditemukan bahwa ranitidin dengan dosis 150 mg 3 kali sehari dapat digunakan untuk terapi sindrom Zollinger-Ellison. Pada kondisi ini menunjukkan bahwa ranitidin dengan dosis tersebut dapat digunakan untuk indikasi lain, hanya saja dosis tersebut tidak tercantum pada PIONAS dan *Drug Information Handbook* (Lacy, *et al.*, 2008).

5. Betahistin

Betahistin atau betahistin dihidroklorida biasanya digunakan untuk keluhan vertigo. Obat ini mempunyai persentase sebesar 3,70% dari keseluruhan daftar obat *off-label* dosis. Dosis yang digunakan untuk pasien dewasa yaitu 16 mg setiap 3 kali sehari. Namun ditemukan dalam penelitian ini dosis

yang diberikan untuk pasien dewasa adalah *underdose* yaitu 16 mg 2 kali sehari. Dosis lazim betahistin yang tertera pada *Drug Information Handbook* adalah 8-16 mg tiap 3 kali sehari dan belum ada penelitian atau bukti klinis pada pemakaian betahistin dengan dosis 16 mg 2 kali sehari. Pada kondisi ini pada suatu penelitian, terdapat sebuah data yang menunjukkan bahwa terapi betahistin menawarkan hasil yang sangat baik ketika diberikan pada dosis tinggi yaitu 24-48 mg per hari dan lebih efektif dalam pengendalian jangka panjang vertigo dengan durasi pengobatan setidaknya tiga bulan, tetapi tidak tercantum penggunaan betahistin dengan dosis 16 mg 2 kali sehari atau dengan kata lain dosis tersebut belum dibuktikan untuk penggunaan pada pengobatan vertigo (Gnerre, *et al.*, 2015).

Obat-obat *off-label* sebagian tidak ditemukan jurnalnya, dikarenakan masih sedikit penelitian mengenai obat *off-*

label, terutama *off-label* dosis pada pasien dewasa. Selain itu, terdapat banyak penggunaan obat *off-label* dosis yang tidak terdaftar dalam PIONAS. Jika ditemukan obat-obatan yang tidak sesuai dengan indikasi, dosis atau cara pemberian bukan berarti obat-obatan tersebut tidak rasional, karena bisa jadi ada bukti-bukti klinis baru mengenai penggunaan obat tersebut yang belum disetujui oleh lembaga yang berwenang, seperti BPOM.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penggunaan obat *off-label* dosis pada pasien dewasa rawat inap di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta, maka dapat ditarik kesimpulan hasil penelitian berikut ini:

Persentase penggunaan obat *off-label* dosis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta sebesar 864 daftar obat *on-label* dosis (94,11%) serta 54 daftar obat *off-label* dosis (5,88%), dengan penggunaan *off-label* dosis tertinggi yaitu pada obat golongan sistem pencernaan (42,59%).

DAFTAR PUSTAKA

- ¹Abdullah., Ramatillah D, L., Eff, R, A. (2015). Drug Related Problems that Occurred in Patient Sepsis Macrovascular Disease Complications General Hospital Treatment Room Central of the Army (Army Hospital) Gatot Subroto. *Global Journal of Medical Research: B*, Volume 15 Issue 3 Version 1.0.
- ²Alikhania, A. S. (2012). An Unreported Clindamycin Adverse Reaction: Wrist Monoarthritis. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, 11(3): 959–962.
- ³*Anatomical Therapeutical Chemical*. (2011). Dipetik May 24, 2015, dari World Health Organization: <http://www.who.int/>
- ⁴Anonim. (2005). *AHFS Drug Information*. Dipetik May 27, 2015, dari American Society of Health System Pharmacists Inc, USA.
- ⁵Anonim. (2007). "Off-label" Drug Use. Dipetik May 23, 2015, dari <http://www.CRBestBuyDrugs.org>
- label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Archives of Internal Medicine*.
- ⁶Anonim. (2014). *Profil RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta*. Dipetik May 31, 2015, dari <http://www.rspkujogja.com>
- ⁷Charles F. Lacy, L. L. (2008). *Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals*. America: Lexi-Comp.
- ⁸*Clinical Practice Guidelines Vertigo in Adults – 2nd Edition*. (2014). Diambil kembali dari PHILIPPINE SOCIETY OF OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY, INC.
- ⁹Danes , I., Agusti, A., Vallano, A., Alerany, C., Martinez, J., Bosch, A. J., . . . Bonafont, X. (2014). Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, 70(11): 1385–1393.
- ¹⁰David C. Radley, MPH; Stan N. Finkelstein, MD; Randall S. Stafford, MD, PhD. (2006). Off-