

## **Gambaran Penggunaan Obat *Off-Label* Pada Pasien Pediatrik Rawat Jalan Di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Januari-Desember 2013**

\*Antung Lisa Ariati, Nani Kartinah, dan Difa Intannia  
 Prodi Farmasi FMIPA Universitas Lambung Mangkurat  
 \*Email: antung.lisa91@gmail.com

### **Abstrak**

**Off-label adalah penggunaan obat di luar ketentuan dari izin penjualan (marketing authorisation = MA), berkaitan dengan dosis, usia, rute pemberian, dan indikasi yang berbeda. Pemakaian obat off-label adalah akibat dari kurangnya penelitian obat khususnya pada anak-anak. Faktor yang mengakibatkan kurangnya penelitian obat pada anak-anak adalah rumitnya uji klinis pada anak-anak dan data farmakokinetik yang tidak mencukupi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui persentase pasien pediatrik di Poliklinik Anak RSUD Ulin Banjarmasin yang mendapatkan obat off-label, mengetahui golongan obat dengan tingkat kejadian obat off-label tertinggi dan mengetahui persentase obat off-label berdasarkan kriteria usia, dosis, rute pemberian dan indikasi. Penelitian ini menggunakan metode observasional dengan pengambilan data secara retrospektif. Berdasarkan hasil analisis terhadap 348 pasien, persentase pasien yang menerima obat off-label sebesar 60,1% (n = 348 pasien). Jumlah obat yang dianalisis sebanyak 947 obat. Hasil analisis menunjukkan bahwa tingkat kejadian obat off-label tertinggi adalah golongan obat batuk dan pilek yaitu sebesar 23,7% (n = 947 obat). Persentase penggunaan off-label pada kriteria dosis sebesar 98,9% (n = 446 obat), pada kriteria usia sebesar 24,8% (n = 112 obat), pada kriteria indikasi sebanyak 1,3% (n = 6 obat) dan pada kriteria rute pemberian tidak ada kasus off-label.**

**Kata kunci: *off-label* rawat jalan, usia, dosis, rute pemberian, indikasi**

### *Abstract*

*Off-label is a use of drugs that is beyond the terms of the license sales (marketing authorization = MA), related to dose, age, route of administration, and different indications. Off-label use of drugs is a result of the lack of drug research, especially in children. Factors that lead to lack of drug research in children is the complexity of clinical trials in children and pharmacokinetic insufficient data. The purposes of this study were to determine the percentage of pediatric patients at Children's Polyclinic in Ulin Banjarmasin Hospital who get the off-label drug, determine the drug classes with an incidence rate of off-label drugs and determine the highest percentage of off-label drug based on the criteria of age, dose, route of administration and indications. This study was an observational study with retrospective data collection. Based on the analysis of 348 patients, the percentage of patients who received the off-label drug for was 60,1% (n = 348 patients). The number of drugs that were analyzed were 947 drug. The analysis shows that the highest incidence rate of off-label drug is cough and cold medicines was 23.7% (n = 947 drug). The percentage of off-label use in the dose criterion about 98.9% (n = 446 drug), the age criteria about 24.8% (n = 112 drug), the indication criteria as much as 1.3% (n = 6 drug), and on the the route of administration criteria no cases of off-label found.*

**Keywords: *off-label, outpatients, age, dose, route of administration, indications***

## I. PENDAHULUAN

Pemakaian obat untuk anak-anak belum diteliti secara luas, sehingga hanya sebagian kecil jumlah obat yang telah diberikan ijin untuk digunakan pada anak-anak (Aslam, 2003). *Off-label* adalah penggunaan obat di luar ketentuan dari izin penjualan (*marketing authorisation* = MA), berkaitan dengan dosis, kelompok usia, rute pemberian, indikasi yang berbeda atau kontraindikasi pada anak-anak. Sebetulnya obat yang tidak diberi izin untuk penggunaan yang tidak dicantumkan pada labelnya tidak berarti obat tidak aman (belum dibuktikan keamanannya), kadang-kadang penggunaan *off-label* hanya dianggap sebagai ketidakpatuhan produsen obat terhadap izin yang diberikan (Purba, 2007). Pada tahun 1960an di Amerika Serikat dan Inggris mulai melakukan perizinan untuk memastikan obat baru telah diuji dan aman untuk anak-anak. Setelah terjadi tragedi besar yang mengakibatkan reaksi merugikan pada anak-anak yaitu saat menerima obat kloramfeniko pada bayi baru lahir menyebabkan terjadinya *grey baby syndrome* (Jain *et al*, 2008). Di Swedia untuk pasien rawat jalan penggunaan obat *off-label* adalah sebanyak 13,5% (Olsson *et al*, 2011). Penelitian ini dilakukan pada pasien pediatrik rawat jalan untuk mengetahui gambaran penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatrik di RSUD Ulin Banjarmasin. Tujuan penelitian mengetahui persentase pasien pediatrik di Poliklinik Anak RSUD Ulin Banjarmasin yang mendapatkan obat *off-label*.

## II. METODE PENELITIAN

### A. Model Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian non eksperimental dengan rancangan analisis deskriptif yang bersifat retrospektif.

### B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Maret sampai Mei di Poliklinik Anak, Depo Umum, dan Instalasi Farmasi RSUD Ulin Banjarmasin.

### C. Populasi dan Sampel

Populasi harus memenuhi kriteria pemilihan, meliputi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini, yaitu:

- 1) Pasien pediatrik yang berobat di Poliklinik Anak RSUD Ulin Banjarmasin pada bulan Januari sampai Desember tahun 2013 dan mengambil obat di Depo Umum.
- 2) Pasien pediatrik yang terdapat dalam buku registrasi pasien dan terdapat dalam resep.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini, yaitu:

- (1) Pasien pediatrik yang berobat di Poliklinik Anak RSUD Ulin Banjarmasin pada bulan Januari sampai Desember tahun 2013 dan mengambil obat di Depo Askes dan Jamkesmas.
- (2) Pasien pediatrik yang terdapat dalam buku registrasi pasien dan tidak terdapat dalam resep.

#### D. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian ini berupa buku registrasi pasien pediatrik di Poliklinik Anak RSUD Ulin Banjarmasin dan resep di Depo Umum periode Januari sampai Desember 2013, data yang diperoleh dibandingkan dengan buku-buku resmi seperti Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI) 2008, dan brosur obat, serta jurnal-jurnal terkait penggunaan obat off-label pada anak-anak.

#### E. Definisi Operasional

Definisi operasional yang terdapat dalam penelitian yaitu:

- 1) Obat *off-label* mengacu kepada penggunaan obat diluar ketentuan dalam hal usia, dosis, rute pemberian dan indikasi berdasarkan brosur obat atau buku dari Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI) 2008.
- 2) Pediatrik adalah pasien yang berusia 1 bulan-18 tahun.
- 3) *Off-label* kriteria usia adalah obat digunakan diluar rentang usia yang telah disetujui berdasarkan definisi operasional *off-label*.
- 4) *Off-label* kriteria dosis adalah obat digunakan tidak sesuai dengan dosis yang telah disetujui berdasarkan definisi operasional *off-label*.
- 5) *Off-label* kriteria rute pemberian adalah obat diberikan melalui cara yang tidak sesuai berdasarkan definisi operasional *off-label*.
- 6) *Off-label* kriteria indikasi adalah obat digunakan diluar khasiat yang telah disetujui berdasarkan definisi operasional *off-label*.

#### F. Pengumpulan Data

Pengambilan data dilakukan berdasarkan obat yang diterima pasien yang dilihat dari buku registrasi pasien dan resep.

#### G. Analisis Data

Analisis data untuk mengetahui bahwa resep pasien memuat obat *off-label* diketahui dengan cara menilai dan menganalisa obat tersebut dan dicatat ke dalam tabel analisis data kemudian dievaluasi. Persentase untuk setiap kriteria usia, dosis, indikasi, serta rute pemberian menggunakan cross-tabulation dan frequencies dalam SPSS.

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Penentuan jumlah sampel

Jumlah pasien pediatrik di Poliklinik Anak selama tahun 2013 sebanyak 2.657 pasien. Berdasarkan perhitungan sampel yang sudah ditentukan yaitu pasien pediatrik yang berobat di Poliklinik anak, sampel dalam penelitian ini berjumlah 348 pasien, dimana setiap bulan pada bulan Januari sampai Desember masing-masing diambil sebanyak 29 pasien.

#### B. Persentase Pasien yang Mendapat Obat Off-label

Hasil analisis jumlah pasien yang mendapatkan obat *off-label* adalah sebesar 60,1% dari 348 pasien yang masuk dalam kriteria inklusi.

**Tabel I.** Persentase pasien yang mendapat obat *off-label*

Bulan	Jumlah Pasien	% <i>off-label</i> (n = 348)
Januari	18	8,6
Februari	16	7,7
Maret	20	9,6
April	17	8,1
Mei	22	10,5
Juni	11	5,3
Juli	15	7,2
Agustus	13	6,2
September	18	8,6
Oktober	19	9,1
November	18	8,6
Desember	22	10,5
<b>Total</b>	<b>209</b>	<b>60,1</b>

Persentase pasien yang mendapatkan obat *off-label* dari bulan Januari sampai Desember 2013 terbesar adalah pada bulan Mei dan Desember yaitu sebesar 10,5% dan terkecil adalah pada bulan Juni yaitu sebesar 5,3%. Persentase obat *off-label* yang diberikan kepada pasien yang berobat di Poliklinik Anak pada bulan Desember lebih besar. Pada bulan tersebut penyakit yang paling sering terjadi adalah infeksi saluran pernapasan akut (ISPA).

### C. Persentase Obat *Off-label* berdasarkan Kriteria Usia, Dosis, Rute Pemberian dan Indikasi

Obat yang dinyatakan *off-label* pada penelitian ini dikategorikan menjadi *off-label* usia, *off-label* dosis, *off-label* indikasi dan *off-label* rute pemberian yang tidak sesuai dengan informasi resmi obat.

**Tabel II.** Persentase obat *off-label* berdasarkan kriteria usia, dosis, rute pemberian dan indikasi

Kriteria	Jumlah Obat	% <i>off-label</i> (n = 451)
Dosis	446	98,9
Usia	112	24,8
Indikasi	6	1,3
Rute pemberian	0	0

Kasus *off-label* berdasarkan kriteria dosis paling banyak terjadi pada penggunaan obat golongan obat batuk dan pilek serta obat asma. Obat yang banyak digunakan sebagai obat *off-label* dosis adalah ambroxol sebagai obatbatuk dan pilek, dan salbutamol sebagai obat asma. Dosis salbutamol untuk anak dibawah 2 tahun tidak dicantumkan dan tidak ditemukan informasi obat pada brosur. Menurut BNF for Children dosis salbutamol untuk anak usia 1 bulan - 2 tahun sudah tercantum. Kasus *off-label* kriteria usia terjadi pada cetirizin. Pada brosur obat cetirizin tidak dilisensikan digunakan pada anak dibawah 2 tahun. Sedangkan menurut BNF for Children sudah tertera aturan pakai untuk anak usia 1-2 tahun. *Off-label* ada rute pemberian menunjukkan tidak ada kejadian karena obat sudah diberikan sesuai dengan cara yang telah disetujui.

Obat yang termasuk dalam *off-label* indikasi adalah asam ursodeoxycholic, lactulose dan nystatin. Keduanya digunakan pada penyakit rhinitis yang dilihat pada brosur obat tidak diindikasikan untuk rhinitis, dan untuk lactulose digunakan pada pasien ISPA dan sehat setelah dilihat pada brosur obat tidak diindikasikan untuk penyakit tersebut. Selain obat asam ursodeoxycholic, lactulose dan nystatin obat yang

termasuk dalam off-label indikasi adalah jenis obat diazepam dan domperidon yang digunakan untuk terapi ISPA. Penentuan kriteria *off-label* indikasi pada penelitian ini hanya membandingkan antara diagnosa yang tertulis dalam buku registrasi dengan brosur obat, kurang lengkapnya data pada buku registrasi menyebabkan terjadinya *off-label* indikasi.

#### D. Persentase Obat *Off-label* Berdasarkan Golongan Obat

Sampel penelitian yang dianalisis berdasarkan perhitungan sampel sebanyak 947 obat. Hasilnya 47,6% atau sebanyak 451 obat dinyatakan *off-label*. Langerova (2004) melakukan penelitian mengenai penggunaan *off-label* di rumah sakit Olomouc Republik Ceko berdasarkan golongan obat menyebutkan bahwa penggunaan obat off-label yang menempati urutan pertama yaitu obat kardiovaskular 60%, disusul dengan antiinfeksi 42%, obat pada sistem pernapasan 30%, obat dari saluran pencernaan dan metabolisme 25% dan analgesikantipiretik 3%. Menurut penelitian tersebut menyatakan bahwa obat kardiovaskuler yang paling banyak terjadi. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di RSUD Ulin Banjarmasin *off-label* yang terbesar menempati urutan pertama terjadi pada obat batuk dan pilek sebesar 23,7%, dan terbesar kedua pada golongan antibiotik sebesar 20,2%. Hasil persentase obat off-label berdasarkan golongan obat dapat dilihat pada tabel.

Pada golongan obat batuk dan pilek mempunyai persentase terbesar karena dilihat dari buku registrasi pasien yang berobat di Poliklinik Anak RSUD Ulin Banjarmasin terbesar adalah penyakit ISPA yaitu sebesar 148 pasien dengan jumlah laki-laki sebesar 93 pasien dan perempuan 55 pasien. Obat batuk dan pilek yang termasuk kategori off-label adalah ambroxol, dan pseudoephedrine HCl. Pada obat salbutamol dan pseudoephedrine HCl dilihat pada brosur obat untuk anak dibawah usia 2 tahun tidak tercantum aturan pakai yang harus diberikan, sedangkan menurut British National Formulary (BNF) for Children 2011-2012 obat salbutamol untuk anak usia 1 bulan sudah dapat diberikan karena sudah tercantum aturan pakai, sedangkan untuk obat pseudoefedrin HCl tidak tercantum. Obat tablet ambroksol lebih banyak *off-label* dibandingkan dengan obat.

**Tabel III.** Persentase obat *off-label* berdasarkan golongan obat

Golongan obat	Jumlah Obat <i>Off-Label</i>	% <i>off-label</i> (n = 451)
Obat batuk dan pilek	107	23,7
Antibiotik	91	20,3
Antihistamin	84	18,6
Antiasma	55	12,2
Analgetik/antipiretik	41	9,1
Antiinflamasi	32	7,1
Vitamin, mineral dan suplemen makanan	9	2
Antiemetik	6	1,3
Antikonvulsi	6	1,3
Antitukak	5	1,1
Antidiare	4	0,9
Antituberkulosis	4	0,9
Antihipertensi	2	0,4
Pencabar	2	0,4
Obat jantung	1	0,2
Antijamur	1	0,2
Hepatoprotektor	1	0,2
<b>Total</b>	<b>451</b>	<b>100</b>

Kasus *off-label* tertinggi kedua adalah golongan obat antibiotik yaitu sebesar 91 kasus (20,3%) dari 2 jumlah obat yang digunakan. Antibiotik yang digunakan secara *off-label* adalah cefixim dan cefadroxil. Pada obat golongan antibiotik didalam brosur tidak tercantum untuk anak usia dibawah 1 tahun. Untuk itu penggunaan antibiotik pada anak memerlukan perhatian khusus karena absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat termasuk antibiotik pada anak berbeda dengan orang dewasa, serta tingkat maturasi organ yang berbeda sehingga dapat terjadi perbedaan respon terapeutik dan efek sampingnya. Meningkatnya prevalensi penggunaan antibiotik yang tidak rasional di bidang kesehatan terutama kesehatan anak merupakan penyebab timbulnya resistensi (Ami *et al*, 2013).

Studi yang telah dilakukan di Indonesia selama 1990–2010 mengenai resistensi antibiotik diperoleh data bahwa resistensi terjadi hampir pada semua bakteribakteri patogen penting. Hal tersebut merupakan dampak negatif dari pemakaian antibiotik yang irasional, dengan indikasi tidak jelas, dosis atau lama pemakaian tidak sesuai, cara pemakaian kurang tepat, status obat tidak jelas, serta pemakaian antibiotik secara berlebihan. Dampak lainnya dapat meningkatkan toksisitas dan efek samping dari antibiotik tersebut. Oleh karena itu diperlukan penggunaan antibiotik berdasarkan diagnosis yang tepat oleh tenaga medis profesional, monitoring dan regulasi penggunaan antibiotik untuk meningkatkan penggunaannya secara rasional (Ami *et al*, 2013).

Menurut Purba (2007) dalam praktek medis biasanya bila produk yang diberi izin tidak mencantumkan keterangan untuk anak kecil, dokter memperkirakan dosis yang harus diberikan berdasarkan dosis orang dewasa atau anak yang lebih besar. Penentuan dosis terapi ini pun berdasarkan jurnal ilmiah dan pengalaman medisinal yang ada.

#### IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis terhadap 348 pasien persentase pasien yang menerima obat *off-label* sebanyak 60,1 %. Persentase penggunaan *off-label* pada kriteria dosis sebanyak 98,9%, kriteria usia sebanyak 24,8%, kriteria indikasi sebanyak 1,3% dan kriteria rute pemberian tidak ada kasus *off-label*. Berdasarkan hasil analisis di dapatkan golongan obat dengan tingkat kejadian *off-label* tertinggi di Poliklinik Anak adalah golongan obat batuk dan pilek dengan persentase sebesar 23,7%.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Ami A. P., M. A. Khairinnisa, S. D. Alfian, A. Priyadi, I. S. Pradipta, & R. Abdulah. 2013. Peresepan Obat *Off-Label* pada Pasien Anak di Apotek Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 2: 41-54
- Aslam, M., C. K. Tan, & A. Prayitno. 2003. *Farmasi Klinik (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Elex Media Komputindo. Kelompok Gramedia, Jakarta.

- Jain, S. S., S.B. Bavdekar, N. J. Gogtay, P. A. Sadawarte. 2008. Off-Label Drug Use in Children. *Indian J Pediatr.* 75: 1133-1136.
- Langerova, P., J. Vrtal, & K. Urbanek. 2014. Incidence of unlicensed and offlabel prescription in children. *Italian Journal of Pediatrics.*40:12
- Olsson, J., E. Kimland, S. Pettersson<sup>1</sup>, & V. Odling. 2011. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care – a nationwide study. *Acta Pædiatrica.* 0803–5253.
- Purba A. V. 2007. Penggunaan Obat Off-label pada Pasien Anak. *Bul. Penel. Kesehatan.* 35: 90-97.