

## Penggunaan *Off-label* Drug Pada Pasien Geriatri dengan Penyakit Degeneratif di Apotek Wilayah Surakarta

### Off-label Drug Use For Geriatric Patient with Degenerative Disease at Pharmacy in Surakarta

Nila Darmayanti Lubis, Santi Dwi Astuti

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta, Jln. Letjen Sutoyo-Mojosongo Surakarta-57127

Telp. 0271-852578

Email : [niladelubis@gmail.com](mailto:niladelubis@gmail.com)

Tanggal diterima : 20-10-2020, tanggal disetujui : 5-12-2020

#### INTISARI

Penggunaan obat secara *off-label* pada pasien geriatri dengan penyakit degeneratif berpotensi menimbulkan kesalahan dalam pengobatan (*medication error*) atau menimbulkan reaksi obat yang tidak dikehendaki (*adverse drug reaction*), namun tidak semua *off label* memberikan efek merugikan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi penggunaan obat *off-label* kategori indikasi, dosis, kontraindikasi dan usia pada pasien geriatri dengan penyakit degeneratif.

Penelitian ini menggunakan rancangan deskriptif. Data sekunder dikumpulkan secara retrospektif. Sampel penelitian diambil dengan teknik *purposive* sampling dari beberapa apotek di Surakarta yang melayani resep dengan kriteria inklusi resep pasien yang berumur  $\geq 46$  tahun dengan penyakit degeneratif, resep yang ditulis oleh dokter spesialis, resep ditebus di apotek yang telah melakukan kerja sama dengan dokter spesialis, resep yang memiliki informasi yang lengkap, resep yang masuk ke apotek pada bulan April-Mei 2019. Analisa data dengan mencocokkan indikasi, dosis, usia dan kontraindikasi pada resep dengan *leaflet* obat / IONI.

Hasil penelitian ini didapatkan 77 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, jumlah pasien yang paling banyak terdapat pada rentang umur 60-74 tahun yaitu sebanyak 40 orang, pasien paling banyak berjenis kelamin wanita dengan penyakit yang paling sering terjadi adalah nyeri neuropatik, prevalensi kejadian *off-label drug* kategori indikasi sebesar 7,6%; *off-label drug* kategori dosis sebesar 33,92%; dan *off-label drug* kategori kontraindikasi dan usia sebesar 0%.

**Kata kunci:** Geriatri, Degeneratif, *Off-label*, Apotek Wilayah Surakarta.

#### ABSTRACT

Off-label drug use in geriatric patients with degenerative diseases has the potential to cause medication errors (medication errors) or cause adverse drug reactions (adverse drug reactions), but not all off labels have adverse effects. The purpose of this study was to determine the prevalence of off-label drug use in indications, dosage, contraindications and age categories in geriatric patients with degenerative diseases.

This research uses descriptive design. Secondary data collected retrospectively. The research sample was taken with a purposive sampling technique from several pharmacies in Surakarta that served prescriptions with prescription inclusion criteria for patients aged  $\geq 46$  years with degenerative diseases, prescriptions written by specialist doctors, prescriptions were redeemed at pharmacies that had collaborated with specialist doctors, prescriptions which has complete information, recipes that enter the pharmacy in April-May 2019. Analyze data by matching indications, dosage, age and contraindications to prescriptions with drug leaflets / IONI



The results of this study found 77 patients who according to inclusion criteria, the most number of patients in the age range of 60-74 years, as many as 40 people, the most female patients with the most common disease is neuropathic pain, the prevalence of off-label events drug category indication of 7.6%; off-label drug dosage category by 33.92%; and off-label drugs contraindicated and age categories at 0%.

**Keywords:** Geriatri, Degenerative, Off-label, Community Pharmacies of Surakarta.

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit degeneratif menyebabkan terjadinya kerusakan atau penghancuran terhadap jaringan atau organ tubuh. Proses dari kerusakan ini dapat disebabkan oleh penggunaan seiring dengan usia maupun karena gaya hidup yang tidak sehat. Penyakit degeneratif dapat juga memengaruhi sistem saraf pusat (otak dan sumsum tulang belakang), tulang dan sendi, serta pembuluh darah atau jantung. Beberapa penyakit degeneratif dapat disembuhkan dengan pengobatan yang tepat (1).

Peresepan obat untuk geriatri membutuhkan pertimbangan yang tepat berkaitan dengan pemilihan sesuai dengan indikasi, efek samping dan riwayat penyakit. Obat-obat yang diberikanpun harus terbukti keamanannya sesuai dengan indikasi. Keamanan obat bisa dilihat dari izin edarnya, yang menunjukkan bahwa obat tersebut sudah mengalami proses pengujian keamanan, efikasi dan kualitas. Obat yang beredar di Indonesia memiliki tiga kriteria obat seperti, memiliki informasi mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik obat serta indikasi dan cara penggunaan, keamanan dan informasi lainnya (2).

Obat yang beredar kebanyakan ditujukan untuk takaran orang dewasa, namun ada beberapa obat dewasa yang tidak memiliki izin penggunaan untuk anak namun diresepkan untuk anak hal demikian disebut "*off-label*" (3). Menurut penelitian Amala (4) sebanyak 8.12% penggunaan obat yang termasuk dalam kategori obat *off-label* indikasi pada pasien geriatri. Obat yang termasuk *off-label* indikasi adalah paing banyak adalah ranitidin sebesar (1.36%), lalu lansoprazol (0.88%) dan omeprazol (0.83%), fenitoin (0.24%), deksametason (1.07%). Penggunaan obat secara *off-label* berpotensi menimbulkan kesalahan dalam pengobatan menimbulkan reaksi obat yang tidak dikehendaki (adverse drug reaction) (5).

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka diperlukan adanya penelitian tentang penggunaan obat *off-label* pada pasien geriatri dengan penyakit degeneratif. Penelitian ini dilakukan di beberapa apotek di Surakarta yang melayani resep pasien geriatri dengan penyakit degeneratif dan bekerja sama dengan dokter spesialis.

## 2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yaitu dengan melakukan pengumpulan data sekunder secara retrospektif berupa resep dari beberapa apotek di wilayah Surakarta yang melayani resep dengan usia pasien  $\geq 45$ thn serta memiliki penyakit degeneratif. Dari resep dilihat merek-merek obat yang sering diberikan



dokter kepada pasien lalu mencocokkan informasi penggunaan obat berupa indikasi, kontraindikasi dan dosis dengan *leaflet* obatnya.

Pengambilan sampel dengan metode *purposive sampling*, sampel yang didapat dalam penelitian ini sebanyak 77 dengan lembar resep pasien pra geriatri dengan penyakit degeneratif dari beberapa apotek yang bekerja sama dengan dokter spesialis.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah resep pasien dengan umur  $\geq 46$  tahun yang memiliki penyakit degeneratif, resep yang dituliskan oleh dokter spesialis, resep ditebus di apotek yang telah melakukan kerja sama dengan dokter spesialis, resep yang memiliki informasi yang lengkap berupa nama obat, signa, keluhan pasien, nama dan umur pasien dan resep yang masuk ke apotek pada bulan April-Mei 2019.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan 77 lembar resep, yang berisi 106 jenis obat dan 342 merek obat. Dari 342 merek obat tersebut, dikelompokkan dengan cara melihat merek obat dan isinya yang digunakan pasien lalu digolongkan sesuai dengan buku Informasi Obat Nasional Indonesia 2014 dan dibandingkan dengan *leaflet* masing-masing merek obat.

#### Karakteristik Pasien/ Responden

Berikut adalah karakteristik responden pada penelitian ini.

#### Usia

Pada penelitian ini berikut hasil pengelompokkan umur lanjut usia/ geriatri:

**Tabel 1. Karakteristik pasien berdasarkan umur**

Umur	Ket	Jumlah pasien
46-59 tahun	Middle Age	32
60-74 tahun	Elderly	40
75-90 tahun	Old	5
$\geq 90$ tahun	Very Old	0
Total pasien		77

Klasifikasi pembagian usia geriatri pada penelitian ini berdasarkan penggolongan geriatri menurut WHO. Dari data di atas, jumlah pasien dengan umur 60-74 tahun jumlahnya paling banyak. Hal ini terjadi karena pada umur sekian adalah puncak dari penurunan fungsi organ sehingga memungkinkan munculnya berbagai macam penyakit (Amala, 2018).

Dari **Tabel 2**, jumlah pasien wanita lebih banyak dibandingkan dengan pasien pria. Perbedaan biologis maupun anatomi dan perubahan hormon yang terjadi pada wanita berkontribusi pada kemunculan penyakit. Hal tersebut terjadi karena seiring dengan pertambahan usia wanita mengalami fase menopause terjadi karena pada usia lanjut hormon wanita terutama estrogen akan mengalami penurunan dan beresiko terjadinya beberapa penyakit yang berbahaya seperti jantung, diabetes dan



hipertensi. Hormon estrogen menjaga pembuluh darah agar tidak mudah mengalami sumbatan yang disebabkan oleh plak. Plak yang berupa tumpukan lemak dan gula bisa menyebabkan penyumbatan sehingga beresiko untuk munculnya penyakit diabetes, hipertensi, hiperlipid, stroke dan jantung (6).

### Jenis Kelamin

**Tabel 2. Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin**

Jenis kelamin	Jumlah pasien	Persentase (%)
Wanita	47	61,04
Laki-laki	30	38,96
Total pasien	77	100

Jumlah pasien laki-laki yang lebih sedikit dibanding wanita bukan berarti bahwa laki-laki tidak beresiko terkena penyakit di masa tuanya, namun hal ini bisa juga karena populasi laki-laki lebih sedikit dibanding wanita sehingga saat pengambilan data jumlah laki-laki dengan umur  $\geq 60$  tahun jumlahnya sedikit (4).

### Penyakit Pasien

**Tabel 3. Karakteristik Penyakit Pasien**

Jenis penyakit	Jumlah pasien
Nyeri neuropatik	41
Hipertensi	20
Diabetes	12
Stroke	10
Hiperkolesterol	9
Gastritis	9
Jantung	6
Migrain	4
Asam Urat	3
Hipertiroid	2
Osteoartritis	1
Vertigo	1
Total penyakit	123

Dari data di atas, didapatkan bahwa penyakit yang banyak menjadi keluhan oleh pasien pada penelitian ini adalah nyeri neuropatik. Nyeri neuropatik didefinisikan sebagai nyeri yang disebabkan oleh adanya lesi atau disfungsi primer pada sistem saraf (7). Mekanisme nyeri neuropatik secara garis besar dibagi menjadi mekanisme sentral dan perifer. Nyeri sentral dapat ditemukan pada pasien stroke atau pasca trauma spinal (8). Nyeri neuropatik perifer terjadi akibat adanya kerusakan pada



saraf perifer. Contoh nyeri neuropatik perifer adalah neuralgia postherpetik, neuropati diabetik, neuralgia trigeminal, kausalgia, phantom limb pain, carpal tunnel syndrome, dan radikulopati (9).

Insiden nyeri akan meningkat dengan bertambahnya umur. Terapi farmakologi antara lain dengan pemberian obat-obatan analgesik non opiat, adjuvant, dan opiat (10).

### Prevalensi kejadian *Off-label drug*

Penggunaan obat secara *off-label* adalah penggunaan obat di luar indikasi resmi yang tertulis pada *leaflet/summary of product characteristic* seperti yang diajukan pada saat pendaftaran. Hal ini bisa terjadi karena efek suatu obat kadang tidak spesifik pada satu organ tertentu atau target tertentu, dan satu obat bisa memiliki beberapa mekanisme sehingga dapat digunakan untuk berbagai tujuan pengobatan (11).

*Off-label drug* dikategorikan menjadi empat, yaitu *Off-label* indikasi, *Off-label* dosis, *Off-label* usia dan *Off-label* kontraindikasi. Berikut hasil perhitungan kejadian *off-label drug*:

**Tabel 4 . Persentase *Off Label Drug***

<i>Off-label</i> Indikasi	Jumlah kasus	Persentase
<i>On Label</i>	316	92,4%
<i>Off Label</i>	26	7,6%
Total	342	100%
<i>Off-label</i> Dosis	Jumlah kasus	Persentase
<i>On Label</i>	226	66,08%
<i>Off Label</i>	116	33,92%
Total	342	100%
<i>Off-label</i> Usia	Jumlah kasus	Persentase
<i>On Label</i>	342	100%
<i>Off Label</i>	0	0%
Total	342	100%
<i>Off-label</i> Kontraindikasi	Jumlah kasus	Persentase
<i>On Label</i>	342	100%
<i>Off Label</i>	0	0%
Total	342	100%

### **Off-label kategori indikasi**

Berdasarkan hasil analisis data dari 342 kasus penggunaan obat bermerek pada penyakit degeneratif dan syaraf, didapat 7,6% obat yang *off label* indikasi yaitu sipentin (gabapentin) *on label* sebagai antiepilepsi digunakan secara *off label* sebagai obat neuropati dan osteoarthritis.



*Off label* selanjutnya adalah penggunaan Provelyn (pregabalin) *on label* sebagai antikonvulsan dan antiepilepsi, digunakan secara *off label* sebagai obat stroke. Cevadil (flunarizin) *on label* sebagai obat migrain, digunakan secara *off label* sebagai obat stroke. Repligen, ganin dan galepsi (gabapentin) *on label* sebagai antiepilepsi, digunakan secara *off label* sebagai analgesik. Prolepsi (oskarbazepim) *on label* sebagai antiepilepsi, digunakan secara *off label* sebagai neuropati.. Merek obat tersebut berisi gabapentin yang *on-labelnya* termasuk pada golongan antikonvulsan (10).

Gabapentin itu sendiri berfungsi untuk mengatasi kejang dengan cara memengaruhi sistem saraf dan senyawa kimia di dalam tubuh yang terlibat dalam dalam munculnya kejang dan nyeri (2). Pada penelitian ini gabapentin juga diberikan pada pasien sebagai terapi nyeri neuropati dan nyeri neuropati pasca stroke. Penyebab tersering nyeri neuropatik pada lansia antara lain adalah radikulopati akibat stenosis foramen atau spinal, neuropati diabetik dan neuropati pasca herpes. Manajemen nyeri pada lansia agak berbeda dengan pasien yang lebih muda, baik dalam hal penyebab, penyakit penyerta dan respon terhadap nyeri maupun terapinya (10).

Mekanisme gabapentin pada nyeri neuropati yaitu dalam mengembalikan sistem penghambatan endogen (*endogenous inhibitory systems*) yaitu senyawa yang berperan dalam jalur penghambatan *descending (descending or local inhibitory pathways)* (12). Dibandingkan senyawa opioids, keunggulan dari senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic adalah pada penggunaan berulang/jangka panjang tidak menyebabkan toleransi (13) ataupun ketergantungan (*addiction*).

Pada penelitian ini merek-merek obat yang berisi gabapentin dikatakan sebagai *off-label drug* karena indikasinya tidak sesuai dengan yang tertulis pada *leaflet*. Namun gabapentin selama ini diresepkan oleh dokter spesialis dengan indikasi nyeri neuropati efek yang dirasakan oleh pasien adalah efek positif yaitu efek yang menguntungkan.

### ***Off-label kategori dosis***

Pada penelitian ini juga terjadi *off-label* pada kategori dosis yaitu sebesar 33,92%. Perubahan farmakodinamik yang berhubungan dengan usia sering menyebabkan meningkatnya sensitivitas pasien geriatri terhadap obat-obatan. Penurunan fungsi homeostasis juga dapat memperlambat pemulihan ke arah kondisi basal setelah gangguan fungsi organ (15).

Obat golongan gabapentin yang diresepkan dengan menambah dosis dari dosis penggunaan yang tertera di *leaflet*. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian gabapentin tunggal saat digunakan sampai pada dosis maksimum yang dapat ditoleransi manusia, namun hanya dapat menurunkan nyeri sebesar 26% - 38% dimana hal ini dapat menyebabkan berkurangnya efikasi (*incomplete efficacy*) dan timbulnya efek samping yang terkait dosis (*dose-limiting adverse effects*) (14).

Pada penelitian ini juga terjadi penurunan dosis pada obat golongan ISDN. Secara umum dosis ISDN untuk mengatasi serangan angina pektoris adalah 2.5 - 10



mg dalam bentuk sublingual, dosis untuk pencegahan serangan angina pektoris 2.5 – 10 mg dalam bentuk tablet oral yang bisa diulang tiap 2-3 jam. Sedangkan untuk pengobatan jangka panjang, dosis yang diberikan 10 – 20 mg (range 2.5 – 30 mg) dalam bentuk tablet oral (2). Frekuensi penggunaan ISDN untuk pengobatan angina pektoris menurut standar adalah tiga sampai empat kali sehari dengan dosis 10-20 mg. Disini ditemukan pemberian ISDN hanya satu kali sehari dengan dosis 5 mg. Hal ini menunjukkan bahwa frekuensi penggunaan yang kurang dari terapi akan menyebabkan kurang tercapainya konsentrasi darah terapeutik sehingga kesembuhan pasien akan bertambah lama.

Diltiazem pada penelitian ini frekuensi pemakaiannya juga kurang dari frekuensi yang disarankan, yaitu untuk terapi angina pektoris dan hipertensi pada lansia dosis awal 60 mg dua kali sehari. Dosis dapat ditingkatkan dengan memperhatikan frekuensi denyut jantung (2), namun pada penelitian ini hanya diberikan satu kali sehari. Hasil tersebut menunjukkan bahwa frekuensi penggunaan yang kurang dari dosis terapi dapat menyebabkan tidak tercapainya efek terapeutik sehingga bisa berdampak buruk kesembuhan pasien.

#### **Off-label kategori usia**

Pada penelitian ini tidak terjadi penggunaan obat *off-label* kategori usia, semua obat yang dikumpulkan dari resep-resep yang masuk dalam kriteria inklusi adalah obat-obatan yang digunakan untuk dewasa sampai usia lanjut.

#### **Off-label kategori kontraindikasi**

Berdasarkan hasil analisis data pada penelitian ini didapat 342 merek obat, tidak didapat penggunaan obat *off-label* kategori kontraindikasi. Semua jenis obat yang diresepkan oleh dokter, tidak ada yang kontraindikasi dengan pasien, karena dokter menyesuaikan dengan keadaan pasien. Pada umumnya alasan penggunaan obat *off-label* dikarenakan oleh kurangnya respon klinis pada pengobatan sebelumnya, intoleransi atau kontraindikasi dengan alternatif dan alasan lain seperti tersedianya obat yang disetujui sesuai indikasi atau pasien dengan pengobatan alternatif karena alasan klinis atau logistik hal tersebut juga menjadi alasan dokter pada penelitian ini dalam meresepkan obat untuk pasiennya. Selain itu karena tidak terjadi efek negatif atau efek samping, maka para dokter lebih memilih alternatif *off-label* drug yang dirasa lebih membuat pasien nyaman dan berkurang keluhannya (16).

#### **4. KESIMPULAN**

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa prevalensi terjadinya penggunaan obat *off-label* kategori indikasi pada pasien geriatri dengan penyakit degeneratif di apotek wilayah Surakarta sebesar 7,6%; prevalensi terjadinya penggunaan obat *off-label* kategori dosis pada pasien geriatri dengan penyakit degeneratif di apotek wilayah Surakarta sebesar 33,92%; prevalensi terjadinya penggunaan obat *off-label* kategori kontraindikasi pada pasien geriatri dengan penyakit degeneratif di apotek wilayah Surakarta sebesar 0%; prevalensi terjadinya penggunaan obat *off-label*



kategori usia pada pasien geriatri dengan penyakit degeneratif di apotek wilayah Surakarta sebesar 0%.

## 5. UCAPAN TERIMAKASI

Penelitian ini terlaksana atas dana dari Program Hibah Penelitian dari Universitas Setia Budi Surakarta.

## 6. DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Amelia, R 2010, *Dahsyatnya Terapi Herbal untuk Tujuh Penyakit Degeneratif*, Pinang Merah, Yogyakarta, hal. 67-73.
- [2]. Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2014. Buku Informasi Obat Nasional Indonesia, Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- [3]. Purba, A. V. 2007, Penggunaan Obat Off-label Pada Pasien Anak. Buletin Penelitian Kesehatan, 35.
- [4]. Amala, Dona 2018. Identifikasi Penggunaan Obat Off-label Indikasi Pada Pasien Geriatri Rawat Inap di RSUP Dr. Sardjito. <http://repository.umy.ac.id/handle/123456789/22031>
- [5]. Dell'Aera M et all. 2007, Unlicensed and Off-label Use of Medicines at A Neonatology Clinic in Italy. *Pharm World Sci*; 361-7
- [6]. Hamzah, R. (2016). Hubungan usia dan jenis kelamin dengan kualitas hidup pada penderita gagal jantung di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta
- [7]. International Neuromodulation Society Public Education, 2016, Neuropathy, Neuropathic Pain, and Painful Peripheral Neuropathy: Many Kinds, Causes, and Treatments, Victoria Pain Specialists, Richmond, Australia: [https://www.neuromodulation.com/fact\\_sheet\\_painful\\_peripheral\\_neuropathy](https://www.neuromodulation.com/fact_sheet_painful_peripheral_neuropathy)
- [8]. Soeroso J, Kertia N, Susanti VY. Nyeri neuropatik. In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-6. Jakarta: InternaPublishing; 2014. h. 3541-8. *Jurnal e-Clinic (eCl)*, Volume 4, Nomor 2, Juli-Desember 2016
- [9]. Meliala L, Alexander J, Hartanto YB. 2011, Update in acute neuropathic pain. In : Gofir A, Karema W, Runtuwene T, Kembuan M, Khosama H, Mawuntu A, editors. *Konas Perdossi ke-7*; Manado. Pustaka cendikia press;
- [10]. Thomas E.P, Widyadharma P.E, Wijayanti I.A, 2016. Management of Neurophatic Pain in Elderly Focus on Pregabalin. *Bagian/SMF Neurologi FK.Universitas Udayana/RSUP Denpasar Bali*.
- [11]. Rahajeng, Bangunawati, Zullies Ikawati, Tri Murti Andayani, and Iwan Dwiprahasto. 2018. A Retrospective Study: The Off-Label Use of Anticonvulsants at A Private Hospital in Indonesia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 10 (5): 119. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2018v10i5.25388>.



- [12]. Chen H. 2004, Contemporary Management of Neuropathic Pain for the Primary Care Physician, *Mayo Clin Proc*, Vol. 79: 1533-1545, [cited 2019 June 18], available at: [www.mayoclinicproceedings.com/inside.asp?AID](http://www.mayoclinicproceedings.com/inside.asp?AID)
- [13]. Gilron, I., 2005, Morphine, Gabapentin or Their Combination for Neuropathic Pain, *N Engl J Med*, Vol. 352., No. 13
- [14]. Gota, V., & Divatia, J. V. (2015). Off-label use of drugs: An evil or a necessity *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, 59(12): 767–768.
- [15]. American Geriatric Society. 2012. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians *American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults*. In *J Am Geriatr Soc* (Vol. 60, pp. 1–26). <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x>
- [16]. Pratiwi, A. A dkk, 2013. Pereseapan Obat-obat Off Label pada Pasien Anak Usia 0 Hingga 2 Tahun di Apotek Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 2(2), 39-50.

