

REVIEW: PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* PADA ANAK-ANAK

Febby Valentine Purwadi, Rano Kurnia Sinuraya

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km.21 Jatinangor 45363

febbyvp@gmail.com

ABSTRAK

Hingga saat ini pengujian klinis pada populasi pediatrik masih terbilang sedikit dibandingkan dengan pengujian klinis pada populasi dewasa. Hal ini berdampak pada ketersediaan informasi mengenai efikasi dan keamanan obat untuk populasi pediatrik. Dokter dengan terpaksa harus mengambil keputusan untuk memberikan obat secara *off-label*. Penggunaan obat *off-label* dapat meningkatkan insiden terjadinya *Medication error* dan *Adverse drug reaction* (ADR), sehingga penggunaannya memunculkan kekhawatiran sebagaimana risiko tersebut dapat terjadi. Review ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai penggunaan obat *off-label* dan keamanan penggunaan obat *off-label* pada populasi pediatrik.

Kata Kunci: Obat *Off-label*, Pediatrik, Keamanan obat *off-label*, *Medication error* dan *Adverse drug reaction* (ADR)

ABSTRACT

Until now, the number of clinical studies in pediatric population are relatively smaller than in adult population. This affect the availability of information in regards to drug-efficacy and drug-safety in pediatrics population. As a result, doctors are forced to prescribe off-label drug. The use of off-label drugs may increase the incidence of medication error and Adverse drug reaction (ADR), so its use raises concern as the risk may occur to the extent that it can harm the child. This review aims to provide an overview on the use of off-label drugs and its safety in pediatric population.

Keywords: *Off-label drugs, pediatrics, Off-label drug safety, medication error. Adverse drug reaction (ADR)*

Diserahkan: 18 Mei 2018, Diterima 23 Juni 2018

PENDAHULUAN

Obat *Off-label* adalah obat-obat legal yang digunakan baik untuk indikasi, dosis, rute administrasi dan untuk golongan umur diluar spesifikasi produk yang telah disetujui (Tefera, et al., 2017). Salah satu contohnya adalah penggunaan obat desloratadin yang diresepkan untuk batuk meskipun indikasi obat tersebut adalah untuk mengurangi gejala akibat urtikaria dan

rhinitis alergi (Palmaro, et al., 2014). Penggunaan obat secara *off-label* ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Pertama penggunaan obat untuk keadaan yang secara patologi dan fisiologi mirip ataupun obat yang berada pada satu golongan yang sama. Kedua, keadaan yang mengancam jiwa atau kondisi medis yang mendorong dokter untuk memberikan pengobatan yang logis dan tersedia tanpa memandang persetujuan FDA dan ketiga obat belum diteliti dan

disetujui untuk populasi spesifik (pediatrik, geriatrik, atau wanita hamil) (Wittich, et al., 2012). Tidak tersedianya label obat untuk kelompok umur khusus pada keadaan tertentu tidak berarti bahwa obat tersebut tidak sesuai untuk umur atau penyakit tersebut. Hal itu berarti bukti untuk efikasi dan keamanan obat pada populasi pediatrik belum diajukan ke FDA untuk pengkajian ataupun belum sesuai dengan standar regulasi untuk mendapatkan persetujuan FDA (Neville et al., 2014).

Kurangnya uji klinik pada kelompok pediatrik, ditambah dengan batasan etik dan pertimbangan lain dapat menghambat penggunaan obat yang mungkin penting dalam pengobatan anak-anak. Sehingga pilihan yang dapat dipilih oleh dokter adalah dengan menggunakan obat *off-label*. Meskipun penggunaan obat *off-label* dapat diberikan pada anak, namun masalah keamanan dan efikasi dari obat tersebut mengundang banyak kekhawatiran. Menimbang adanya perbedaan respon farmakokinetik antara anak dan dewasa akibat faktor keasaman asam lambung, aktivitas enzim, fungsi ginjal dan ekspresi reseptor obat (Czarniak, et al., 2015), yang mana respon ini berubah seiring dengan pertumbuhan dan pematangan anak (Kimland dan Odland, 2012). Maka dari itu review ini merangkum baik systemic review

maupun penelitian yang menjelaskan penggunaan dan keamanan obat *off-label* pada anak.

METODE

Metode yang digunakan adalah studi literatur. Studi literatur dilakukan menggunakan browser dan situs pencarian dengan kata kunci “Obat *Off-label*”, “Pediatrik”, “Keamanan obat *off-label*”, “*Medication error*”, “*Adverse drug reaction*”. Pencarian dengan kata kunci ini dilakukan dalam Bahasa Inggris. Hasil temuan dari artikel dan jurnal penelitian disajikan secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penggunaan Obat *Off-label*

Prevalensi penggunaan obat *off-label* di populasi anak berdasarkan hasil dari beberapa studi yang dilakukan berkisar antara 3%-75%. Data prevalensi penggunaan obat *off-label* pada anak-anak dapat dilihat pada **Tabel. 1**. obat-obatan yang sering digunakan *off-label* pada populasi *pediatrik* dapat dilihat pada **Tabel 2**. Dari hasil penelitian-penelitian diatas juga diketahui bahwa alasan paling umum yang mendasari pemilihan obat *off-label* untuk pengobatan anak-anak adalah terkait indikasi obat untuk populasi anak dan dosis. Hal ini dikarenakan oleh tidak tersedianya informasi yang lengkap mengenai obat tersebut pada populasi *pediatrik*. Terdapat dilemma dalam

mencari keseimbangan antara kewajiban untuk melakukan penelitian demi melindungi anak-anak dari risiko yang ditimbulkan oleh penggunaan obat yang sebelumnya belum dilakukan pengujian dengan melindungi anak-anak dari risiko dan bahaya yang mungkin dapat terjadi selama penelitian, maka dari itu pengujian pada populasi anak menjadi lebih ketat, yaitu dengan menekankan monitoring keselamatan oleh para ahli *pediatrik* yang mampu mengerti keunikan dan respon yang tidak terduga dari anak (Bavdekar, 2013).

Alasan lain yang mendorong penggunaan obat *off-label* pada anak

adalah terkait dosis. Belum banyak obat dengan label khusus untuk populasi *pediatrik* sehingga penentuan dosis dilakukan dengan melakukan ekstrapolasi dari dosis dewasa, yang mana dapat menghasilkan dosis yang kurang (*underdose*), tepat ataupun dosis berlebih (*overdose*). Keadaan *under*- ataupun *overdose* dapat menjadi potensi bahaya bagi kesehatan anak-anak. Dosis yang kurang akan membuat pengobatan tidak efektif sementara penggunaan obat dengan dosis yang berlebih dapat meningkatkan risiko toksisitas (Knopf, et al., 2013).

Tabel 1. Prevalensi Penggunaan obat *off-label*.

Jumlah Pediatrik	Pasien	Jumlah obat yang diresepkan (n)	Persentase obat <i>off-label</i>	Referensi
243		800	75.8%	Tefera, et al., 2017
300		887	31.8%	Ballard, et al., 2013
699		2654	25.7%	Czarniak, et al., 2015
695		331	33.2%	Ruíz-Antorán, et al., 2013
320		1645	70%	Saiyed, et al., 2013
308		2145	38.2%	Corny, et al., 2016
8899		14588	40.2%	Knopf, et al., 2013
n/a		4027119	3.3 %	Carnovale., et al., 2013
4282		8559	9.01%	Langerová, et al., 2014
700		724	32.2 %	Ribeiro, et al., 2013
82		n/a	36%	Maltz, et al., 2013
194		1295	34.1	Lee, et al., 2013
Jumlah Pediatrik	Pasien	Jumlah obat yang diresepkan (n)	Persentase obat <i>off-label</i>	Referensi
243		800	75.8%	Tefera, et al., 2017
300		887	31.8%	Ballard, et al., 2013
699		2654	25.7%	Czarniak, et al., 2015
695		331	33.2%	Ruíz-Antorán, et al., 2013
320		1645	70%	Saiyed, et al., 2013
308		2145	38.2%	Corny, et al., 2016
8899		14588	40.2%	Knopf, et al., 2013
n/a		4027119	3.3 %	Carnovale., et al., 2013
4282		8559	9.01%	Langerová, et al., 2014
700		724	32.2 %	Ribeiro, et al., 2013
82		n/a	36%	Maltz, et al., 2013
194		1295	34.1	Lee, et al., 2013

Tabel 2. Obat-obat *Off-label* yang Sering Digunakan pada Populasi Pediatrik

Obat <i>off-label</i> yang sering digunakan	Referensi
Antibiotik: Golongan penisilin, sefalosporin, amikasin.	Tefera, et al., 2017; Ruíz-Antorán, et al., 2013; Saiyed, et al., 2013; Ribeiro, et al., 2013
Saluran pernapasan: salbutamol, bronkodilator	Czarniak, et al., 2015; Ballard, et al., 2013 Saiyed, et al., 2013, Langerová, et al., 2014; Ribeiro, et al., 2013
Sistem kardiovaskular	Czarniak, et al., 2015; Knopf, et al., 2013
Saluran pencernaan: antasida, anti-H ₂ , PPI, Laksatif	Ruíz-Antorán, et al., 2013
Antihistamin: desloratadine dan cetirizine	Langerová, et al., 2014

Penggunaan obat dengan dosis yang kurang juga menimbulkan kekhawatiran yang lain, yaitu pada penggunaan antibiotik. Penggunaan antibiotik dengan dosis yang kurang dapat menimbulkan resistensi antibiotik. Resistensi Antimikroba adalah kemampuan mikroba untuk bertahan hidup terhadap efek antimikroba sehingga tidak efektif dalam penggunaan klinis. *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) merekomendasikan langkah-langkah yang dapat dilakukan untuk menurunkan resistensi antibiotik salah satunya, yaitu memilih antibiotik yang sesuai dan menggunakan antibiotik pada dosis dan durasi yang tepat (Ventola, 2015).

Dari data diatas, beberapa studi memperlihatkan bahwa beberapa antibiotik umum, seperti antibiotik golongan penisilin dan sefalosporin banyak digunakan secara *off-label* pada anak-anak. Hal ini tentunya dapat mendorong terjadinya peningkatan kasus resistensi antibiotik. Penelitian yang telah dilakukan menunjukan bahwa pada beberapa negara yang termasuk ke dalam *The*

Organization for Economic and Co-operation and Development (OECD), prevalensi resistensi anak-anak terhadap ampicilin sebesar 53,4% dan Co-amoxyclav 8,2% (Bryce, et al., 2016). Penelitian lain juga menunjukan adanya resistensi bakteri terhadap ceftriaxone yang menyebabkan peningkatan konsentrasi hambatan minimum dari 0,125 µg/mL menjadi 32 µg/mL (Yang, et al., 2016). Tidak hanya golongan penisilin dan sefalosporin yang umum digunakan tetapi resistensi patogen terhadap antibiotik seperti gentamisin dan amikasin pun telah ditemukan. Berdasarkan hasil penelitian, resistensi *K pneumoniae* dan *Escherichia coli* terhadap gentamisin sebesar 75% dan 55,6% secara berurutan (Dharmapalan, et al., 2017).

Keamanan obat *off-label*

Adverse drug events (ADEs) merupakan kejadian yang tidak diinginkan yang berkaitan dengan pengobatan pada pasien, termasuk ke dalamnya adalah *adverse drug reactions* (ADRs) dan *medication errors* (MEs). Penggunaan obat *off-label* pada populasi anak dapat menyebabkan peningkatan risiko *medication error* (Tefera, et al., 2017). Berdasarkan data Korea Adverse Event Reporting System,

proporsi *medication error* 2.73 kali lebih besar dibandingkan dengan *medication error* pada populasi dewasa. Jenis *medication error* yang paling umum terjadi adalah overdosis yang tidak disengaja dan kesalahan administrasi obat (Woo, et al., 2015). Penelitian lain menunjukkan bahwa *medication error* yang berpotensi menimbulkan adverse event pada populasi *pediatrik* terjadi sebanyak 6,8 error per pasien dengan jenis error yang paling umum ada kesalahan perhitungan dosis (Ewig, et al., 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Neubert et al., (2004) dan Saiyed et al., (2015) menunjukkan bahwa pasien *pediatrik* yang menerima obat *off-label* mengalami ADR yang lebih sering dibandingkan dengan pasien yang hanya menerima obat berlisensi (Neubert, et al., 2004; Saiyed, et al., 2015). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa setiap obat *off-label* yang ditambahkan ke dalam resep untuk anak secara signifikan akan meningkatkan keparahan ADR (Saiyed, et al., 2015; Bellis, et al., 2013; Bellis, et al., 2014). Hubungan yang signifikan antara penggunaan *off-label* dengan ADR terutama terjadi karena obat diindikasikan berbeda dengan spesifikasi produk (Horen, et al., 2002).

Tingginya penggunaan obat *off-label* mungkin dikarenakan oleh kurangnya harmonisasi antara bukti literature dengan label obat yang sudah disetujui sehingga memengaruhi cara persepsian dokter. Beberapa pendekatan dapat dilakukan

untuk mengurangi potensi bahaya dari penggunaan *off-label*, seperti pertama menginformasikan dokter anak mengenai persetujuan penggunaan obat. Kedua, selalu memeriksa penggunaan obat *off-label* di sejarah klinis dan untuk selalu menginformasikan orang tua/wali mengenai penggunaan *off-label*. Ketiga, apabila keputusan penggunaan obat *off-label* masih belum didukung oleh guideline dan bukti ilmiah maka diharuskan untuk mengumpulkan data follow-up dari pengobatan, terutama mengenai efikasi dan keamanan obat untuk selanjutnya dijadikan bukti dalam pengobatan *pediatrik* (Ruíz-Antorán, et al., 2013).

Simpulan

Penggunaan obat secara *off-label* masih banyak terjadi akibat kurangnya data keamanan dan efektivitas pada *pediatrik*. Namun hal ini dapat mengakibatkan *medication error* dan bahkan *adverse drug reaction*. Menimbang pentingnya masalah penggunaan obat *off-label* pada populasi *pediatrik*, maka diperlukan lebih banyak penelitian yang berfokus pada pengobatan *pediatrik*, sehingga ada jaminan bagi *pediatrik* untuk mengkonsumsi obat yang aman, efektif dan berkualitas.

Daftar Pustaka

1. Ballard, C.D., Peterson, G.M., Thompson, A.J. and Beggs, S.A. 2013. "Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital." *Journal of paediatrics and child health*, 49(1), pp.38-42.

2. Bavdekar, S.B. 2013. "Pediatric clinical trials." *Perspectives in clinical research*, 4(1), p.89.
3. Bellis, J.R., Kirkham, J.J., Nunn, A.J. and Pirmohamed, M. 2014. "Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital." *British journal of clinical pharmacology*, 77(3), pp.545-553.
4. Bellis, J.R., Kirkham, J.J., Thiesen, S., Conroy, E.J., Bracken, L.E., Mannix, H.L., Bird, K.A., Duncan, J.C., Peak, M., Turner, M.A. and Smyth, R.L. 2013. "Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case? Control study of inpatients in a pediatric hospital." *BMC medicine*, 11(1), p.238.
5. Bryce, A., Hay, A.D., Lane, I.F., Thornton, H.V., Wootton, M. and Costelloe, C. 2016. "Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis." *bmj*, 352, p.i939.
6. Carnovale, C., Conti, V., Perrone, V., Antoniazzi, S., Pozzi, M., Merlino, L., Venegoni, M., Clementi, E. and Radice, S. 2013. "Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Lombardy and implications for therapeutic approaches." *European journal of pediatrics*, 172(12), pp.1679-1685.
7. Corny, J., Bailey, B., Lebel, D. and Bussi eres, J.F. 2016. "Unlicensed and off-label drug use in paediatrics in a mother-child tertiary care hospital." *Paediatrics & child health*, 21(2), pp.83-87.
8. Czarniak, P., Bint, L., Favi  , L., Parsons, R., Hughes, J. and Sunderland, B. 2015. "Clinical setting influences off-label and unlicensed prescribing in a paediatric teaching hospital." *PloS one*, 10(3), p.e0120630.
9. Dharmapalan, D., Shet, A., Yewale, V. and Sharland, M. 2017. "High Reported Rates of Antimicrobial Resistance in Indian Neonatal and Pediatric Blood Stream Infections." *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6(3), pp.e62-e68.
10. Ewig, C.L., Cheung, H.M., Kam, K.H., Wong, H.L. and Knoderer, C.A. 2017. "Occurrence of Potential Adverse Drug Events from Prescribing Errors in a Pediatric Intensive and High Dependency Unit in Hong Kong: An Observational Study." *Pediatric Drugs*, 19(4), pp.347-355.
11. Horen, B., Montastruc, J.L. and Lapeyre-Mestre, M. 2002. "Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients." *British journal of clinical pharmacology*, 54(6), p.665.
12. Kimland, E. and Odland, V. 2012. "Off-label drug use in pediatric patients." *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(5), pp.796-801.
13. Knopf, H., Wolf, I.K., Sarganas, G., Zhuang, W., Rascher, W. and Neubert, A. 2013. "Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany." *BMC public health*, 13(1), p.631.
14. Langerov  , P., Vrtal, J. and Urb  nek, K. 2014. "Incidence of unlicensed and off-label prescription in children." *Italian journal of pediatrics*, 40(1), p.12.
15. Lee, J.L., Redzuan, A.M. and Shah, N.M. 2013. "Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia." *International journal of clinical pharmacy*, 35(6), pp.1025-1029.
16. Maltz, L.A., Klugman, D., Spaeder, M.C. and Wessel, D.L. 2013. "Off-label drug use in a single-center pediatric cardiac intensive care unit." *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 4(3), pp.262-266.
17. Neubert, A., Dormann, H., Weiss, J., Egger, T., Criegee-Rieck, M., Rascher, W., Brune, K. and Hinz, B. 2004. "The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients." *Drug safety*, 27(13), pp.1059-1067.

18. Neville, K.A., Frattarelli, D.A., Galinkin, J.L., Green, T.P., Johnson, T.D., Paul, I.M. and Van Den Anker, J.N. 2014. "Off-label use of drugs in children." *Pediatrics*, 133(3), pp.563-567.
19. Palmaro, A., Bissuel, R., Renaud, N., Durrieu, G., Escourrou, B., Oustric, S., Montastruc, J.L. and Lapeyre-Mestre, M., 2014. Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics*, pp.peds-2014.
20. Ribeiro, M., Jorge, A. and Macedo, A.F. 2013. "Off-label drug prescribing in a Portuguese paediatric emergency unit." *International journal of clinical pharmacy*, 35(1), pp.30-36.
21. Ruíz-Antorán, B., Piñeiro, R., Avendaño, C., Román, E., Cilleruelo, M.L., Gutiérrez-Junquera, C., Centeno, G. and Cilleruelo, M.J. 2013. "Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 56(2), pp.173-177.
22. Saiyed, M.M., Lalwani, T. and Rana, D. 2014. "Off-label medicine use in pediatric inpatients: a prospective observational study at a tertiary care hospital in India." *International journal of pediatrics*, 2014.
23. Saiyed, M.M., Lalwani, T. and Rana, D. 2015. "Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital." *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 27(1), pp.45-53.
24. Tefera, Y.G., Gebresillassie, B.M., Mekuria, A.B., Abebe, T.B., Erku, D.A., Seid, N. and Beshir, H.B. 2017. "Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia." *Pharmacology research & perspectives*, 5(2).
25. Ventola, C.L. 2015. "The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents." *Pharmacy and Therapeutics*, 40(5), p.344.
26. Wittich, C.M., Burkle, C.M. and Lanier, W.L. 2012. "Ten common questions (and their answers) about off-label drug use." In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 87, No. 10, pp. 982-990). Elsevier.
27. Woo, Y., Kim, H.E., Chung, S. and Park, B.J. 2015. "Pediatric Medication error Reports in Korea Adverse Event Reporting System Database, 1989-2012: Comparing with Adult Reports." *Journal of Korean medical science*, 30(4), pp.371-377.
28. Yang, W.C., Chan, O.W., Wu, T.L., Chen, C.L., Su, L.H. and Chiu, C.H. 2016. "Development of ceftriaxone resistance in *Salmonella enterica* serotype Oranienburg during therapy for bacteremia." *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 49(1), pp.41-45.