

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obat *Off-Label*

1. Definisi

Menurut FDA penggunaan obat *off-label* mengacu pada penggunaan obat atau perangkat medis yang berbeda dari label produk yang telah disetujui oleh lembaga izin edar seperti FDA. FDA akan memproses peredaran obat dengan cara uji klinis acak yang menunjukkan khasiat untuk indikasi tertentu sebelum pemasaran (Pickar *et al.*, 2008).

Menurut *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* menjelaskan bahwa *off-label* berarti "penggunaan yang tidak disetujui", dengan kata lain *off-label* adalah penggunaan obat dengan indikasi yang belum dilisensi oleh pihak berwenang di suatu negara. Setiap obat yang dapat dibeli dari apotek atau toko obat di suatu negara perlu dinilai dan berlisensi oleh otoritas regulasi. Otoritas yang bertanggung jawab di Jerman adalah *Federal Institute Obat dan Alat Kesehatan (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM)*. Otoritas perizinan Eropa yang berbasis di London disebut *European Medicines Agency (EMA)*, di Amerika Serikat disebut *Food and Drug Administration (FDA)*, dan di Indonesia disebut Badan Penelitian Obat dan Makanan (BPOM) (Nasser & Sawicki, 2009).

Suatu penelitian di Jerman berdasarkan *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* juga menjelaskan bahwa sebuah obat tunggal kadang dapat

digunakan untuk kondisi yang berbeda atau dalam kelompok orang yang berbeda, misalnya pada anak-anak dan orang dewasa. Penggunaan obat yang pertama harus disetujui untuk setiap indikasi dan beberapa kelompok orang. Suatu perusahaan farmasi memiliki kewenangan untuk persetujuan penggunaan setiap obat yang diproduksinya, tapi mereka tidak berkewajiban mengajukan permohonan persetujuan untuk produk obat mereka di semua negara. Ini berarti bahwa obat tertentu mungkin berlisensi indikasi di satu negara (misal negara A), tetapi tidak di negara lain (negara B). Jika seseorang di negara B meresepkan obat dengan indikasi yang sama dari obat di negara A, maka mereka termasuk menggunakan obat *off-label* (Nasser & Sawicki, 2009).

2. Klasifikasi

Penggunaan obat *off-label* dikelompokkan dan dikategorikan meliputi tidak tepat dosis, usia, kontraindikasi, rute pemberian, dan indikasi. Berikut adalah penjelasan diantaranya (Prawiti *et al.*, 2013), yakni:

a. *Off-label* usia

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* usia jika digunakan diluar rentang usia yang telah disetujui.

b. *Off-label* dosis

Informasi dosis merupakan hal penting dalam pengobatan karena profil farmakokinetik dan farmakodinamik setiap rentang usia individu berbeda-beda. Obat yang diberikan dengan dosis lain dari yang tercantum pada izin edar atau izin penjualan dikategorikan sebagai obat *off-label* dosis.

c. *Off-label* kontraindikasi

Obat dikatakan termasuk kategori *off-label* kontraindikasi jika menimbulkan kontraindikasi saat diberikan kepada pasien yang usianya tidak sesuai dengan peruntukan obatnya.

d. *Off-label* rute pemakaian

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* rute pemberian jika digunakan diluar prosedur mengenai cara pemakaian yang seharusnya.

Sedangkan menurut Kimland dan Odland, 2012 menjelaskan bahwa obat dikategorikan sebagai *off-label* indikasi jika obat yang digunakan diluar indikasi yang tertera pada leaflet.

3. Contoh Penggunaan Obat *Off-label* pada Suatu Penyakit

Sebuah penelitian dilakukan pada semua wanita yang didiagnosa kanker payudara antara Januari 2000 sampai Juni 2009 yang menerima setidaknya satu terapi kanker telah disetujui oleh US-FDA selama masa penelitian. Penelitian ini melibatkan 2.663 wanita dengan usia rata-rata 59 tahun. Tercatat penggunaan obat *off-label* sebanyak 1.636, mewakili 13,0% dari semua temuan. Dari 65 kasus terapi kanker yang diteliti ada 55,4% yang mendapatkan resep *off-label*. Obat *off-label* yang sering digunakan secara berturut-turut adalah Vinorelbine, Carboplatin, Bevacizumab, Leuprolida, Liposomal Doxorubicin dan Cisplatin. Kebanyakan penggunaan obat *off-label* yang ditemukan telah berbasis bukti (Hamel., 2015).

Berikut ini adalah contoh obat-obat yang diindikasikan sebagai obat *off-label*. Meski bukan berdasar indikasi yang sebenarnya penggunaan obat-obat yang

masuk dalam katagori ini berdasarkan pada pengalaman dokter dan hasil-hasil penelitian terbaru, namun regulator obat seperti FDA atau BPOM belum menyetujuinya.

Tabel 1. Contoh Obat Kategori *Off-Label*

Nama Generik Obat	Klasifikasi Indikasi Obat	Indikasi Baru
Misoprostol	Prostaglandin analog sebagai sitoprotektif pada ulkus peptikum	Persalinan
Metformin	Oral antidiabetika	PCOS
Lamotrigin	Antikonvulsan epilepsi	Nyeri neuropati
Levamisol, Mebendazol	Antelmintika	Immunomodulator
Selekoksib, Refokoksib	Analgesika NSAID-COX-2	Mencegah kanker kolorektal, kanker payudara
N-Asetil Sistein	Mukolitik	Mencegah efek samping radiokontras dan terapi kulit
Siproheptadin	Antihistamin, antialergi	Penambahan nafsu makan
Metoklorpramid, domperidon	Antimuntah-antimual	Pelancar air susu ibu
Botulinum toksin tipe A	Terapi strabismus dan spasme hemifacial dan Blefarospasme	Kosmetik pada mata
Tramadol	Analgesik	Terapi ejakulasi dini
Slidenafil	Gangguan disfungsi ereksi	Terapi hipertensi pulmonar

(Sumber: Dikutip dari buku Obat Kategori *Off-Label* dalam Aplikasi Klinik, Suharyono, 2009)

4. Alasan Penggunaan Obat *Off-Label*

Ada beberapa alasan mengenai penggunaan obat *off-label* menurut penelitian di suatu rumah sakit ruang ICU di negara Perancis antara lain penggunaan obat dengan indikasi yang tidak disetujui 66%, dosis 27%, dan rute pemberian 17% (Lat *et al.*, 2010). Penggunaan obat *off-label* terkait dengan usia

dan dosis untuk tiap obat, selain itu alasan lain untuk resep *off-label* mungkin muncul karena ketergantungan pada pengalaman pribadi, pengalaman rekan atau catatan resep pasien sebelumnya sebagai panduan untuk resep masa depan (Daukeset *al.*, 2005). Seorang apoteker maupun tenaga kesehatan untuk menentukan obat mana yang akan diberikan pada pasien harus memiliki prinsip dalam mengutamakan keamanan dan ketepatan.

Berikut adalah prinsip-prinsip yang memandu penggunaan obat *off-label* menurut *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP, 2012):

1. *Off-label* harus berdasarkan bukti ilmiah yang diterbitkan dan keselamatan pasien menjadi pertimbangan utama.
2. Ketika penggunaan obat *off-label* sering terjadi dalam pemakaiannya, harus menetapkan dasar bukti terkait obat yang digunakan sebagai panduan untuk pengambilan keputusan.
3. Tanggung jawab utama untuk keamanan dan kemanjuran *off-label* digunakan dengan resep dokter yang terkait, harus dengan bukti sebelum mempertimbangkan penggunaan *off-label*, serta konsultasikan dengan apoteker yang tepat memiliki pengetahuan lebih.

5. Hukum Menurut FDA Mengenai Penggunaan Obat *Off-Label*

Peraturan FDA saat ini mengenai penggunaan obat *off-label* dengan cara membandingkan antara manfaat dan risiko yang ditimbulkan. Meskipun FDA tidak dapat membatasi dokter memberi resep obat *off-label*, tapi dengan tegas melarang produsen farmasi untuk mempromosikan penggunaan obat tanpa

indikasi, walau mungkin ada beberapa bukti tertulis bahwa penggunaan *off-label* aman dan berkhasiat (Kesselheim *et al.*, 2011).

Jika seorang pasien menerima obat *off-label*, maka perlu diinformasikan bahwa mereka sedang dalam penggunaan obat *off-label*, dan diberitahu tentang kemungkinan konsekuensinya. Hal ini penting bagi pasien untuk mengetahui bahwa mungkin tidak cukup penelitian tentang manfaat dan bahaya obat bila digunakan untuk tujuan *off-label*. Dana asuransi kesehatan wajib di Jerman juga jarang menutupi biaya obat-obatan yang digunakan *off-label* (Anonim., 2013).

B. Rumah Sakit

1. Definisi

Menurut Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2009 tentang rumah sakit, rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Rumah sakit juga merupakan tempat menyelenggarakan upaya kesehatan yaitu setiap kegiatan untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan serta bertujuan untuk mewujudkan derajat kesehatan yang optimal bagi masyarakat.

Pelayanan farmasi merupakan salah satu kegiatan di rumah sakit yang menunjang pelayanan kesehatan yang bermutu. Pelayanan farmasi adalah pelayanan yang tidak terpisahkan dari sistem pelayanan kesehatan rumah sakit yang utuh dan berorientasi kepada pelayanan pasien, penyediaan obat yang

bermutu, termasuk pelayanan farmasi klinik yang terjangkau bagi semua lapisan masyarakat (Kepmenkes RI No. 1197 Menkes/SK/10/2004).

Apoteker bertanggung jawab terhadap kualitas, kuantitas, dan sumber obat dari sediaan kimia, biologi dan sediaan farmasi yang digunakan oleh dokter untuk mendiagnosa dan mengobati pasien (Depkes RI, 2006).

Upaya kesehatan dilakukan dengan pendekatan pemeliharaan, peningkatan kesehatan (promotif), pencegahan penyakit (preventif), penyembuhan penyakit (kuratif) dan pemulihan (rehabilitatif) yang dilaksanakan secara serasi dan terpadu serta berkesinambungan (Siregar, 2004).

Berdasarkan Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2009, rumah sakit umum mempunyai fungsi:

- a. Penyelenggaraan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit.
- b. Pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan yang paripurna.
- c. Penyelenggaraan pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia dalam rangka peningkatan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan.
- d. Penyelenggaraan penelitian dan pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan dalam rangka peningkatan pelayanan kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan.

2. Rawat Inap

Dalam Undang-Undang RI No. 44 tahun 2009, bahwa rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan dan gawat darurat.

Menurut Crosby (dalam Nasution, 2005) rawat inap adalah kegiatan penderita yang berkelanjutan ke rumah sakit untuk memperoleh pelayanan kesehatan yang berlangsung lebih dari 24 jam. Secara khusus pelayanan rawat inap ditujukan untuk penderita atau pasien yang memerlukan asuhan keperawatan secara terus menerus (*Continous Nursing Care*) hingga terjadi penyembuhan.

Pelayanan rawat inap adalah suatu kelompok pelayanan kesehatan yang terdapat di rumah sakit yang merupakan gabungan dari beberapa fungsi pelayanan. Kategori pasien yang masuk rawat inap adalah pasien yang perlu perawatan intensif atau observasi ketat karena penyakitnya. Rawat inap adalah pelayanan kesehatan perorangan yang meliputi observasi, pengobatan, keperawatan, rehabilitasi medik dengan menginap di ruang rawat inap pada sarana kesehatan rumah sakit pemerintah dan swasta, serta puskesmas dan rumah bersalin yang oleh karena penyakitnya penderita harus menginap dan mengalami tingkat transformasi, yaitu pasien sejak masuk ruang perawatan hingga pasien dinyatakan boleh pulang (Muninjaya, 2004).

3. Dewasa

Menurut Depkes RI tahun 2009 menjelaskan bahwa seorang pasien dikatakan dewasa dengan usia 26 – 35 tahun berada pada kategori masa dewasa awal, dan dengan usia 36 – 45 tahun berada pada kategori masa dewasa akhir.

Tabel 2. Kategori Usia Menurut Depkes RI 2009

No.	Kategori	Usia
1.	Masa balita	0-5 tahun
2.	Masa kanak-kanak	5-11 tahun
3.	Masa remaja awal	12-16 tahun
4.	Masa remaja akhir	17-25 tahun
5.	Masa dewasa awal	26-35 tahun
6.	Masa dewasa akhir	36-45 tahun
7.	Masa lansia awal	46-55 tahun
8.	Masa lansia akhir	56-65 tahun
9.	Masa manula	65 tahun ke atas

(Sumber: ilmu-kesehatan-masyarakat.blogspot.com/2012/05/kategori-umur.html (data diolah)

Secara umum mereka yang tergolong dewasa muda (*young adulthood*) ialah mereka yang berusia 20-40 tahun. Sebagai seorang individu yang sudah tergolong dewasa, peran dan tanggung jawabnya tentu semakin bertambah besar. Ia tak lagi harus bergantung secara ekonomis, sosiologis maupun psikologis pada orangtuanya (Dariyo, 2003).

4. Rekam Medik

Medical record atau rekam medik menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI No.269/MENKES/PER/III/2008 yang dimaksud dengan rekam medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien.

Pada Bab IV Pasal 15 menjelaskan bahwa minimal sarana pelayanan rawat jalan, rekam medis harus memuat identitas, anamnese dan tindakan atau pengobatan. Selanjutnya pada Bab IV Pasal 16 menjelaskan bahwa pelayanan rawat inap memerlukan data yang lebih lengkap, maka ditentukan data minimal yang harus terkandung dalam rekam medis agar kebutuhan akan informasi dapat

terpenuhi dan kegunaan rekam medis dapat digunakan untuk mencapai pelayanan kesehatan yang lebih baik, maka harus memuat identitas pasien, anamnese, riwayat penyakit, hasil pemeriksaan laboratorik, diagnosis, persetujuan tindakan medik, tindakan/ pengobatan, catatan perawat, catatan observasi klinis dan hasil pengobatan, dan resume akhir dan evaluasi pengobatan.

Pemanfaatan rekam medis dapat dipakai sebagai:

- a. Pemeliharaan kesehatan dan pengobatan pasien.
- b. Alat bukti dalam proses penegakan hukum, disiplin kedokteran dan kedokteran gigi dan penegakkan etika kedokteran dan etika kedokteran gigi.
- c. Keperluan pendidikan dan penelitian.
- d. Dasar pembayar biaya pelayanan kesehatan.
- e. Data statistik kesehatan (Depkes RI, 2008).

5. Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta

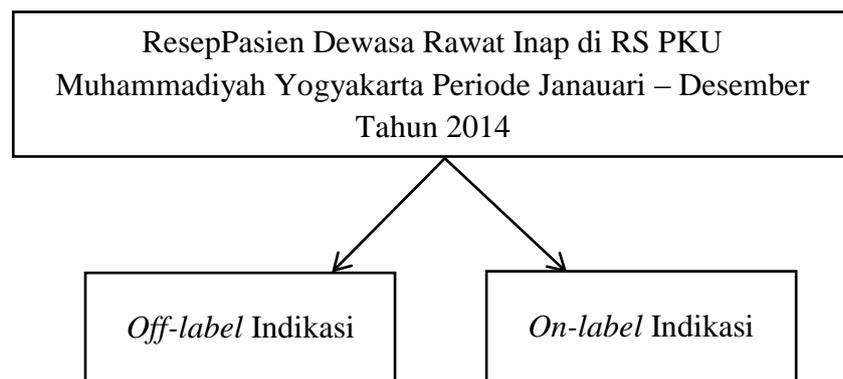
RS PKU Muhammadiyah awalnya didirikan berupa klinik sederhana pada tanggal 15 Februari 1923 di kampung Jagang Notoprajan Yogyakarta. Awalnya bernama PKO (Penolong Kesengsaraan Oemoem) dengan maksud menyediakan pelayanan kesehatan bagi kaum dhuafa'. Didirikan atas inisiatif H.M. Sudjak yang didukung sepenuhnya oleh K.H. Ahmad Dahlan. Seiring dengan perkembangan jaman, pada sekitar era tahun 1980-an nama PKO berubah menjadi PKU (Pembina Kesejahteraan Umat).

Berdasarkan Undang-Undang Republik Indonesia No. 44 Tahun 2009 tentang rumah sakit, dalam rangka penyelenggaraan pelayanan kesehatan secara

berjenjang dan fungsi rujukan, rumah sakit umum diklasifikasikan berdasarkan fasilitas dan kemampuan pelayanan rumah sakit. RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta merupakan salah satu rumah sakit umum dengan tipe kelas B, yakni rumah sakit umum yang mempunyai fasilitas dan kemampuan pelayanan medik sekurang-kurangnya sebelas spesialisistik dan subspecialistik luas.

Untuk pelayanan rawat inapnya sendiri RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta memiliki 205 tempat tidur dengan kelas yang bervariasi dan ditata secara baik sesuai kebutuhan perawatan, mulai kelas VIP sampai kelas III, sedangkan pelayanan rawat jalan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta berlokasi di Poliklinik dilakukan waktu pagi dan sore hari. Dengan pola pelayanan yang ditata dengan baik dan dilaksanakan oleh tenaga spesialis dan sub spesialis yang berpengalaman.

C. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

D. Keterangan Empirik

Adanya penggunaan obat *off-label* indikasi pada pasien dewasa rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.