

INTISARI

Antikonvulsan adalah salah satu golongan obat yang banyak digunakan secara *off-label*. Penggunaan *off-label* sering tidak didukung data ilmiah yang kuat, sehingga menyebabkan tidak terjaminnya efikasi dan keamanannya. Penelitian ini bertujuan untuk menghitung prevalensi penggunaan antikonvulsan secara *off-label* di Indonesia dan untuk membandingkan efikasi dan keamanan penggunaan pregabalin secara *off-label* pada terapi nyeri neuropati sentral post stroke dengan gabapentin.

Penelitian ini dilakukan dalam 2 tahap. Tahap pertama adalah identifikasi penggunaan antikonvulsan secara *off-label* dengan metode deskriptif yang dilakukan secara retrospektif dengan subyek pasien penerima resep antikonvulsan selama tahun 2014 di RSUP Dr. Sardjito, RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta, RS Akademik UGM, RS Bethesda. Tahap kedua menggunakan metode *cohort* secara prospektif yang dilakukan pada Januari 2016-November 2017 di RS Bethesda dan RSUD Jogja Subyek penelitian ini adalah pasien nyeri neuropati sentral post stroke dewasa (≥ 18 th). Subyek dibagi dalam kelompok perlakuan dengan terapi pregabalin 75mg/hari ($n=36$) dan kelompok kontrol dengan terapi gabapentin 100mg/hari ($n=34$). Intensitas nyeri diukur menggunakan *Visual Analogue Scale* (VAS) dengan lima kali pengukuran yaitu sebelum terapi, setelah terapi 2 minggu, setelah terapi 4 minggu, setelah terapi 8 minggu dan setelah terapi 12 minggu. Kualitas hidup diukur dengan *Brief Pain Inventory* (BPI) sebelum terapi, pada minggu ke-4 dan pada minggu ke 12. Data kemudian dianalisis menggunakan analisis statistik *independent t-test* atau *Mann-Whitney* dan uji Friedman yang dilanjutkan dengan pos-hoc Wilcoxon.

Penggunaan antikonvulsan selama satu tahun terdapat pada 24.547 resep yang diberikan kepada 6.953 pasien. Peresepan *off-label* terjadi pada 1.858 pasien (26,72%) 6.953 pasien tersebut, dimana hanya 15,50% yang memiliki *evidence*. Pregabalin merupakan salah satu antikonvulsan yang digunakan secara *off-label* untuk terapi nyeri sentral post-stroke menunjukkan efektifitas penurunan nyeri $\geq 50\%$ pada 69,70% pasien setelah terapi 12 minggu. Pregabalin meningkatkan kualitas hidup pada tingkat *mild* (26-50%) pada 53,17% pasien. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna pada penurunan nyeri (CI 95%, $p>0,05$) antara pregabalin dan gabapentin pada minggu ke-4 dan ke-8, tetapi terdapat perbedaan bermakna (CI95%, $p<0,05$) pada minggu ke-2 dan minggu ke-12, dimana nilai penurunan pregabalin lebih besar. Pada kualitas hidup terdapat perbedaan bermakna (CI95%, $p<0,05\%$). Efek samping yang muncul adalah mengantuk, pusing, mulut kering, tremor, gatal dan bengkak di mulut (berat). Nilai ACER pregabalin adalah Rp 1.462.361,98 untuk mendapatkan penurunan nyeri $\geq 50\%$ dalam 12 minggu dan nilai ACER gabapentin adalah Rp 1.097.668,52. Nilai ICER pregabalin terhadap gabapentin adalah 2.387.979,90. Nilai ICER < pendapatan per kapita Indonesia tahun 2017 sehingga pregabalin lebih *cost-effective* dibandingkan gabapentin.

Kata kunci : *off-label*, antikonvulsan, pregabalin, gabapentin, nyeri neuropati sentral post stroke.

ABSTRACT

Anticonvulsants were one class of drugs that are widely used off-label. The off-label drug use is often not supported by strong scientific data, which causes an unsecured efficacy and safety. This study aims to determine the off-label use of anticonvulsants in Indonesia and to compare the efficacy and safety of off-label use of pregabalin with gabapentin in the treatment of central post-stroke pain.

This study was an observational study conducted in two stages. The first stage was the identification of off-label anticonvulsant use with descriptive methods conducted retrospectively with the subjects were all patients receiving prescription anticonvulsants during 2014 at the Dr. Sardjito Hospital, PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta, UGM Academic Hospital, Bethesda Hospital. The second stage used a prospective cohort method conducted from January 2016 to November 2017 at Bethesda Hospital and Jogja Hospital. The subjects of this study were adult patients with central neuropathic post-stroke pain (> 18 years old) as a treatment group with pregabalin therapy 75 mg/day (n = 36), the others were as a control group with gabapentin therapy 100 mg/day (n = 34). Pain intensity was measured using the Visual Analogue Scale (VAS) with five measurements, namely before therapy, after two weeks of therapy, after four weeks of therapy, after eight weeks of therapy and after 12 weeks of therapy. Quality of life was measured by the Brief Pain Inventory (BPI) before therapy, at week 4 and week 12. Data were analyzed using statistical analysis of independent t-test or Mann-Whitney and Friedman test followed by post-hoc Wilcoxon.

The use of anticonvulsant for one year was present in 24,547 prescriptions given to 6,953 patients. Of these 6,953 patients, 1,858 patients (26.72%) received an off-label prescription where only 15.50% had evidence. Pregabalin was one of the anticonvulsants used off-label for central post-stroke pain therapy, showing the effectiveness of pain reduction > 50% in 69.70% of patients after 12 weeks of therapy. Pregabalin improves the quality of life at mild levels (26-50%) in 53.17% of patients. In pain reduction, there were no statistically significant differences (95% CI, $p > 0.05$) between pregabalin and gabapentin at weeks 4 and 8, but there were significant differences (CI 95%, $p < 0.05$) in the week 2 and week 12. Pregabalin shows more significant reduction of pain. There were significant differences in quality of life (CI95%, $p < 0.05$). Side effects that occur are drowsiness, dizziness, dry mouth, tremor, rash, and angioedema (severe). The value of ACER pregabalin is Rp 1,462,361.98 to get a reduction in pain > 50% in 12 weeks, and gabapentin is Rp 1,097,668.52. ICER = Rp 2,387,979.90. ICER value < GNP Indonesia in 2017, therefore pregabalin is more cost-effective than gabapentin.

Keyword: off-label, anticonvulsants, pregabalin, gabapentin, central neurophatic post-stroke pain.