

## Analisis Minimalisasi Biaya Penggunaan Antibiotik Meropenem dan Ceftazidime pada Terapi *Febrile Neutropenia*

Rizky Abdulah<sup>1</sup>, Raine D. Kumamba<sup>1</sup>, Rano K. Sinuraya<sup>1</sup>, Cherry Rahayu<sup>2</sup>,  
Melisa I. Barliana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

<sup>2</sup>Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

### Abstrak

Antibiotik dibutuhkan sebagai salah satu terapi dalam menunjang keberhasilan terapi *febrile neutropenia*. Beragamnya alternatif terapi antibiotik, menjadikan studi farmakoekonomi diperlukan agar didapatkan terapi yang efektif dan efisien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui antibiotik yang lebih efisien dari segi biaya, yang digunakan dalam terapi *febrile neutropenia* di salah satu rumah sakit rujukan di kota Bandung selama periode 2011–2013. Penelitian ini merupakan studi observasi analisis, dengan pengambilan data secara retrospektif yang dilakukan pada bulan Februari 2014, melalui data rekam medis pasien rawat inap *febrile neutropenia* yang mendapatkan terapi antibiotik meropenem atau ceftazidime. Hasil penelitian menunjukkan bahwa walaupun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan bermakna, rata-rata total biaya terapi menggunakan antibiotik meropenem adalah sebesar Rp11.094.147, sedangkan rata-rata biaya total perawatan kelompok antibiotik ceftazidime sebesar Rp7.082.523. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu tenaga profesional kesehatan dalam manajemen terapi *febrile neutropenia*.

**Kata kunci:** Ceftazidime, farmakoekonomi, *febrile neutropenia*, meropenem

## Cost Minimization Analysis of the Use of Meropenem and Ceftazidime in Febrile Neutropenia Therapy

### Abstract

Use of antibiotics is required in febrile neutropenia therapy. The variety choice on the use of antibiotics has increased the role of pharmacoeconomics study to determine the most effective and efficient antibiotic in a specific area. The purpose of this study was to investigate the lowest cost antibiotic between meropenem and ceftazidime that were used as one of febrile neutropenia treatments at one of referral hospitals in West Java province during 2011–2013. This study was a retrospective, observational and analytical study that was performed on February 2014 by collecting medical record data related to febrile neutropenia inpatient who received meropenem or ceftazidime therapy. The result showed that although it was not statistically significant, the total cost for ceftazidime therapy was IDR7,082,523, which was lower than meropenem therapy (IDR11,094,147). Hopefully, this result can assist the health professionals in the management of febrile neutropenia therapy.

**Keywords:** Ceftazidime, febrile neutropenia, meropenem, pharmacoeconomics

**Korespondensi:** Rizky Abdulah, PhD., Apt., Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, *email:* r.abdulah@unpad.ac.id

Naskah diterima: 1 Mei 2016, Diterima untuk diterbitkan: 16 Mei 2016, Diterbitkan: 1 Juni 2016

## Pendahuluan

*Neutropenia* merupakan keadaan dimana jumlah neutrofil total (*Absolute Neutrophils Count/ANC*) dalam darah menurun drastis hingga kurang dari 500/ $\mu$ L atau 1000/ $\mu$ L cenderung menurun hingga 500/ $\mu$ L.<sup>1</sup> *Febrile neutropenia*, demam pada keadaan *neutropenia*, adalah keadaan darurat yang membutuhkan penanganan cepat dengan pemberian antibiotik yang tepat. *Febrile neutropenia* dapat terjadi pada 8–36% pasien dengan *neutropenia*, sehingga bila tanpa pemberian antibiotik, sebanyak 30–50% kasus *febrile neutropenia* dapat mempunyai *case fatality rate* (CFR) mencapai 80%.<sup>2</sup>

Belum adanya ada strategi baku diagnosis dan penatalaksanaan *febrile neutropenia*, dapat menjadi penyebab besarnya angka kematian akibat dari penyakit ini. Sampai saat ini, penggunaan antibiotik empiris masih digunakan dalam mengatasi penyakit *febrile neutropenia*. Beberapa tahun terakhir antibiotik jenis meropenem dan ceftazidime menjadi pilihan untuk monoterapi pada pasien *febrile neutropenia*.<sup>3</sup> Meropenem, merupakan antibiotik golongan *carbapenem*, dan ceftazidime, antibiotik golongan *cephalosporins*, bekerja menghambat proses akhir sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri dengan terikat pada satu atau lebih *penicillin-binding proteins* (PBPs) sehingga tidak terbentuk dinding sel menyebabkan bakteri menjadi lisis.<sup>4,5</sup>

Minimnya penelitian efektivitas antibiotik untuk penatalaksanaan *febrile neutropenia* di Indonesia membuat banyaknya kandidat obat untuk mengatasi penyakit tersebut. Alternatif dalam pemilihan obat yang sangat beragam, menyebabkan pengetahuan dalam farmakologi harus diiringi dengan aspek ekonomi yang berperan dalam pemilihan obat yang terjangkau sehingga memberikan hasil terapi yang optimal.<sup>6</sup> Biaya kesehatan yang semakin meningkat akan membuat sisi

ekonomi penting untuk dipertimbangkan dalam memunculkan inovasi baru.<sup>7</sup> Sampai saat ini belum ada penelitian analisis biaya terkait strategi pemilihan obat untuk *febrile neutropenia* di Indonesia. Analisis yang digunakan untuk membandingkan biaya dari dua atau lebih program dimana tujuannya adalah untuk mengidentifikasi alternatif dengan biaya yang terendah dengan *outcome* sama ialah *Cost Minimization Analysis* (CMA) atau Analisis Minimalisasi Biaya.<sup>8</sup> Oleh karena itu pada penelitian ini, akan dikaji terapi antibiotik mana diantara meropenem dan ceftazidime yang mempunyai biaya terendah dengan asumsi *outcome* sama pada pasien *febrile neutropenia*.

## Metode

### Desain dan Objek Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan desain penelitian potong lintang dengan pengambilan data secara retrospektif pada bulan Februari 2014. Populasi target pada penelitian adalah pasien dewasa rawat inap di RSUP Dr. Hasan Sadikin pada periode 2011 sampai dengan 2013, yang didiagnosis *febrile neutropenia* dan mendapatkan antibiotik meropenem atau ceftazidime minimal 3 hari, dan mempunyai *outcome* terapi demam hilang dan ANC normal. Pasien dengan data yang tidak lengkap atau tidak dapat ditelusuri, dieksklusi dari penelitian ini.

Data yang diambil dari rekam medik pasien meliputi diagnosis, lama rawat inap, penggunaan antibiotik (jenis, dosis, interval dan cara pemberian), dan *outcome* terapi. Selanjutnya diidentifikasi juga data biaya, yang meliputi biaya pengobatan *febrile neutropenia* yang digunakan selama rawat inap, biaya alat kesehatan yang berhubungan dengan pengobatan *febrile neutropenia*, biaya alat kesehatan yang berhubungan dengan terapi penunjang, biaya laboratorium penunjang, jasa tenaga profesional kesehatan,

biaya rawat inap, dan biaya administrasi. Desain penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan nomor izin LB.02.01/C02/297/I/2014.

**Perhitungan CMA**

Perhitungan CMA dilakukan dengan cara menghitung biaya total dari masing-masing komponen dari biaya, dengan menggunakan perspektif biaya dari rumah sakit tempat penelitian ini dilaksanakan. Pada perhitungan biaya digunakan asumsi tidak ada kenaikan harga dan penurunan daya beli pasien, dengan formula:

$$\text{Biaya total} = \text{Fixed Cost} + \text{Variable Cost}$$

Komponen biaya yang termasuk *fixed cost* yaitu biaya rawat inap dan biaya administrasi, sedangkan komponen biaya yang termasuk *variable cost* yaitu biaya pengobatan *febrile neutropenia*, biaya penunjang terapi, dan biaya tindakan.

Masing-masing komponen biaya dihitung

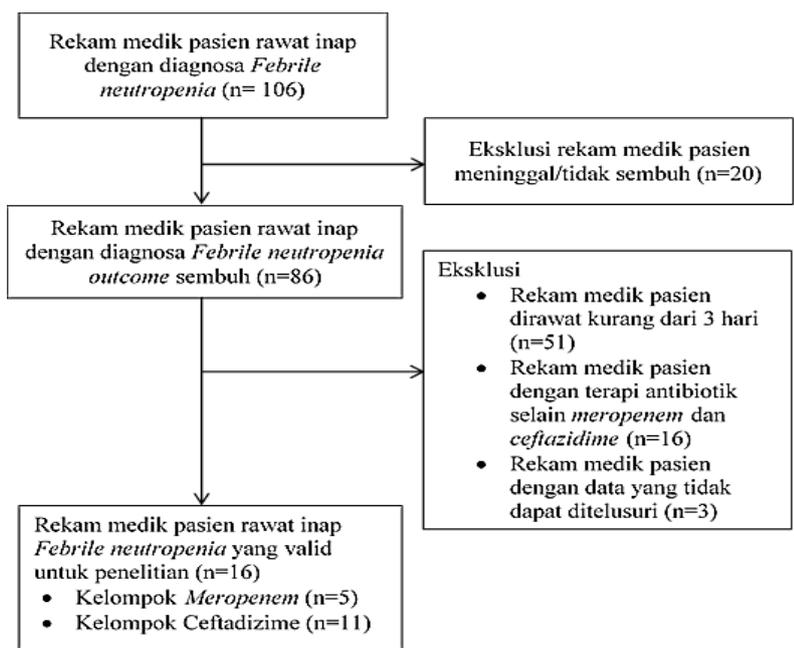
dengan terlebih dahulu menghitung biaya masing-masing pasien kemudian dijumlahkan keseluruhan kemudian dibagi dengan jumlah pasien berdasarkan kelompok pemberian terapi. Sehingga didapat total biaya rata-rata per pasien. Hasil perhitungan dianalisis secara minimalisasi biaya dan ditarik kesimpulan pengobatan *febrile neutropenia* yang paling murah terhadap total biaya perawatan. Analisis statistik yang digunakan adalah uji beda dua kelompok untuk membandingkan perbedaan signifikansi variable secara statistik.

**Analisis Statistik**

Perbedaan biaya antara terapi meropenem dan terapi ceftazidime diukur menggunakan *student t-test* bila data terdistribusi secara normal, dan uji Mann-Whitney bila tidak terdistribusi secara normal. Jika nilai p lebih kecil dari 0,05, maka perbedaan dianggap bermakna.

**Hasil**

Dari hasil penelusuran rekam medik pasien



**Gambar 1 Diagram Alir Rekam Medik Pasien yang Memenuhi Kriteria Penelitian**

**Tabel 1 Hasil Perhitungan CMA**

Jenis Biaya	Biaya Terapi (Rp)		Nilai p (two-tailed)
	Meropenem	Ceftazidime	
Biaya Antibiotik	4.816.500	673.809	0,024*
Biaya Penunjang	3.948.552	4.400.544	0,704*
Biaya Tindakan dan Administrasi	326.495	178.170	0,075*
Biaya Rawat Inap	2.002.600	1.830.000	0,51**
CMA	11.094.147	7.082.523	0,11*

\*) *independent t-test*\*\*) *Mann Whitney test*

di tahun 2011–2013, terdapat 16 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian, yaitu 5 pasien dengan terapi meropenem dan 11 pasien dengan terapi ceftazidime. Detail identifikasi objek yang memenuhi kriteria dapat dilihat pada Gambar 1. Antibiotik ceftazidime dan meropenem merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan pada terapi *febrile neutropenia* di tempat penelitian ini di tahun 2011–2013. Terapi antibiotik ceftazidime mencapai 51% dari seluruh terapi antibiotik, dan meropenem mencapai 14% dari seluruh terapi antibiotik pada *febrile neutropenia*, sedangkan 35% sisanya menggunakan antibiotik lain.

Pada analisis komponen perhitungan CMA, hanya biaya antibiotik yang memberikan perbedaan yang signifikan secara statistik. Sementara biaya penunjang, biaya tindakan dan administrasi, serta biaya rawat inap tidak memberikan perbedaan yang signifikan. Hasil dari perhitungan CMA menunjukkan bahwa rata-rata total biaya terapi *febrile neutropenia* menggunakan antibiotik meropenem adalah sebesar Rp11.094.147, sedangkan rata-rata biaya total perawatan kelompok antibiotik ceftazidime sebesar Rp7.082.523. Akan tetapi perbedaan ini tidak berbeda secara signifikan secara statistik ( $p > 0,05$ ). Hasil lengkap dari perhitungan CMA dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

## Pembahasan

Tercatat sebanyak 106 pasien rawat inap

di rumah sakit tempat penelitian dengan diagnosis *febrile neutropenia*. Data rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 16 pasien, lima pasien menggunakan meropenem dan 11 pasien menggunakan ceftazidime.

Rekam medik pasien pada penelitian ini didominasi oleh usia diatas 65 tahun dengan persentase 46%. Tingginya kejadian *febrile neutropenia* pada pasien geriatri yang berumur diatas 65 tahun salah satunya dikarenakan adanya faktor penuaan sehingga fungsi fisiologis dan sistem imun setelah kemoterapi menurun. Adanya suatu keadaan kerusakan organ pada populasi geriatri juga akan meningkatkan resiko keterjadian *febrile neutropenia*.

Pada penelitian ini dilakukan *economic evaluation study* dengan pendekatan CMA. Studi CMA ini sangat terbatas penggunaannya karena *outcome* dari kedua strategi harus ekuivalen/sama. Selama *outcome* klinis dari strategi yang dibandingkan ekuivalen maka studi ini sangat efektif untuk dilakukan.

Meropenem dan ceftazidime memiliki *outcome* klinis yang sama yaitu menekan pertumbuhan bakteri dengan menghambat proses akhir sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri sehingga menyebabkan bakteri menjadi lisis.<sup>5</sup> Dari hasil perhitungan CMA, didapatkan rata-rata biaya total perawatan per pasien kelompok antibiotik meropenem lebih mahal dibandingkan dengan kelompok antibiotik ceftazidime. Rata-rata biaya total perawatan kelompok antibiotik

meropenem adalah sebesar Rp11.094.147, sedangkan rata-rata biaya total perawatan kelompok antibiotik ceftazidime sebesar Rp7.082.523. Sehingga diperoleh nilai selisih dari kedua rata-rata biaya total perawatan adalah sebesar Rp4.011.624. Walaupun perbedaan tersebut dapat dikarenakan oleh beberapa hal, tetapi harga satuan antibiotik meropenem yang lebih mahal enam kali lipat dibandingkan harga satuan antibiotik ceftazidime, memberikan kontribusi yang cukup besar bagi perbedaan tersebut. Hal ini dikarenakan uji statistik tidak memberikan perbedaan yang signifikan pada komponen biaya yang lain.

Jenis biaya yang dikeluarkan oleh pasien yang tergolong dalam komponen biaya penunjang adalah biaya untuk terapi obat lain, terapi nutrisi, biaya untuk pemantauan efek samping, dan penegakkan diagnosis. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk menunjang terapi pada pasien *febrile neutropenia* diantaranya, pemeriksaan gas darah, pemeriksaan hematologi, pemeriksaan biologi, pemeriksaan feses dan urin, transfusi darah dan transfusi trombosit. Walaupun tidak berbeda secara signifikan, dalam penelitian ini, didapatkan bahwa biaya penunjang pasien *febrile neutropenia* kelompok ceftazidime lebih mahal apabila dibandingkan dengan kelompok meropenem. Perbedaan harga ini dikarenakan adanya perbedaan perlakuan dan jenis terapi penunjang pada kedua kelompok terapi antibiotik tersebut.

Biaya tindakan merupakan jenis biaya yang dikeluarkan oleh pasien untuk seluruh tindakan medis yang diterima pasien sejak diagnosis telah ditegakkan. Biaya tindakan kelompok antibiotik meropenem lebih mahal Rp148.325, dibandingkan dengan kelompok antibiotik ceftazidime. Perbedaan harga terjadi karena tindakan pada kelompok meropenem lebih banyak.

Lama rawat inap juga berperan pada meningkatnya jumlah biaya tindakan yang

dibutuhkan, hal ini terjadi karena lama rawat inap berhubungan erat dengan kejadian infeksi nosokomial yang akan menyebabkan biaya perawatan meningkat. Peningkatan morbiditas akan terjadi seiring dengan meningkatnya kejadian infeksi, dimana akan meningkatkan resiko kematian dan lama rawat inap. Fenomena tersebut yang akan menyebabkan adanya biaya lebih untuk pengobatan, tes laboratorium dan biaya rawat inap.<sup>9,10</sup> Sehingga semakin lama jumlah rawat inap maka biaya yang dikeluarkan akan semakin tinggi.

Dari penelitian ini diketahui bahwa dari segi ekonomi, kelompok terapi antibiotik ceftazidime lebih murah dalam pelaksanaan terapi *febrile neutropenia* dibandingkan dengan antibiotik meropenem, dengan asumsi *outcome* yang sama. Tetapi perbedaan tersebut tidak signifikan (Tabel 1). Walaupun antibiotik meropenem mempunyai harga enam kali lebih mahal dari ceftazidime, tetapi perbedaan harga tersebut tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap total biaya terapi *febrile neutropenia*.

### Simpulan

Walaupun total biaya terapi *febrile neutropenia* dengan menggunakan antibiotik meropenem lebih mahal dari antibiotik ceftazidime, hasil dari penelitian ini tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara rata-rata biaya total perawatan pasien kelompok antibiotik meropenem dan ceftazidime.

### Pendanaan

Penelitian ini tidak dibiayai oleh sumber dana manapun.

### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan

penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med*. 2007;146(7):486–92. doi: 10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00004
2. Mahmud S, Ghafoor T, Badsha S, Gul MS. Bacterial infections in paediatric patients with chemotherapy induced neutropenia. *Journal of Pakistan Med Association*. 2004;54(5):237–43.
3. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemoth*. 2006;57(2):176–89. doi: 10.1093/jac/dki448
4. MIMS. Meropenem [Diunduh 11 November 2013]. Tersedia dari: <http://mims.com/INDONESIA/Home/GatewaySubscription/?generic=meropenem>
5. MIMS. Ceftazidime [Diunduh 11 November 2013]. Tersedia dari: <http://mims.com/INDONESIA/Home/GatewaySubscription/?generic=ceftazidime>
6. Pane AH. Re-profesionalisasi Farmasis. Makalah seminar regional pharmaceutical care: idealisme versus realita. Jakarta: IPHW; 2003.
7. Haghparast-Bidgoli H, Kiadaliri AA, Skordis-Worrall J. Do economic evaluation studies inform effective healthcare resource allocation in Iran? A critical review of the literature. *Cost Eff Resour Alloc*. 2014;12:15. doi: 10.1186/1478-7547-12-15
8. Ahmad A, Patel I, Parimilakrishnan S, Mohanta GP, Chung H, Chang J. The role of pharmacoeconomics in current Indian healthcare system. *JRPP*. 2013;2(1):3–9. doi: 10.4103/2279-042X.114081
9. Gould IM. Costs of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its control. *Int J Antimicrob Ag*. 2006;28(5):379–84. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.09.001
10. Graves N, Halton K, Lairson D. Economics and preventing hospital acquired infection: broadening the perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(2):178–84. doi: 10.1086/510787