

ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN ANTIBIOTIK LEVOFLOKSASIN DAN AZITROMISIN PADA PASIEN PENDERITA *CORONA VIRUS DISEASE-2019*

Cost-Effectiveness Analysis Of The Use Of The Antibiotics Levofloxacin And Azithromycin In Patients With Coronavirus Disease 2019

Andi Paluseri^{1*}, Fajriansyah¹, Zulfahmidah², Rika Oktaviani¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar

²Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia

* Koresponden Email: fajriansyah.fajrin@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.32382/mf.v17i1.2050>

ABSTRACT

Corona Virus Diseases 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SAR-CoV-2) which causes respiratory infections. This disease requires a large cost in the management process. Therefore, this research aims to analyze the cost-effectiveness in the use of azithromycin and levofloxacin antibiotics in the treatment of COVID-19 at a General hospital in Makassar City. This is an observational cross-sectional research with a prospective data collection method (January-March 2021) and a total sampling technique. Furthermore, data were taken from medical records and part of the financial information system, including patients' characteristics data (medical record number, patient initials, age, gender), clinical data (diagnosis, swab-test results), drug use data (dosage, rules of use, and duration of drug administration), and total medical costs (healthcare perspective: drug, treatment, laboratory, and radiology costs). Moreover, the effectiveness of this study was measured by the number of patients that were declared cured (negative swab-test). The results showed that the ACER value of the levofloxacin and azithromycin antibiotic were Rp. 191,705 and Rp. 157,359 respectively. These results indicate that the azithromycin antibiotic therapy group is more cost-effective compared to the levofloxacin group.

Keywords : Cost Effectiveness, COVID-19, Antibiotics

ABSTRAK

Corona Virus Diseases 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SAR-CoV-2)* yang dapat menyebabkan infeksi saluran pernapasan. Penyakit ini membutuhkan biaya besar dalam proses penatalaksanaannya. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis nilai *cost-effectiveness* penggunaan antibiotik azitromisin dan levofloksasin pada pengobatan COVID-19 pada salah satu Rumah Sakit Umum di Kota Makassar. Desain penelitian ini adalah observasional *cross-sectional* dengan pengambilan data secara prospektif (Januari-Maret 2021). Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *total sampling*. Data diambil dari rekam medis pasien dan bagian sistem informasi keuangan pada salah satu Rumah Sakit Umum di Kota Makassar, meliputi data karakteristik pasien (nomor rekam medis, inisial pasien, umur, jenis kelamin), data klinis pasien (diagnosis, hasil *swab-test*), data penggunaan obat (dosis, aturan pakai, dan lama pemberian obat), data total biaya pengobatan (*healthcare perspective*: biaya obat, biaya perawatan, biaya laboratorium, biaya radiologi). Efektivitas dalam penelitian ini diukur dari jumlah pasien yang dinyatakan sembuh (hasil pemeriksaan *swab-test* dinyatakan negatif). Hasil penelitian menunjukkan nilai ACER antibiotik levofloksasin sebesar Rp. 191.705 dan nilai ACER antibiotik azitromisin sebesar Rp. 157.359. Hasil ini menunjukkan bahwa kelompok terapi antibiotik azitromisin lebih *cost-effective* dibandingkan dengan kelompok terapi antibiotik levofloksasin.

Kata Kunci : Efektivitas Biaya, COVID-19, Antibiotik

PENDAHULUAN

Corona Virus Diseases 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARCoV-2)*. SARCoV-2 ditularkan melalui dengan cara kontak langsung dengan penderita melalui droplet pada saat batuk/bersin, serta

tangan yang menyentuh mulut, hidung, dan mata setelah menyentuh benda yang terkontaminasi virus tersebut. Saat ini belum terdapat terapi atau pengobatan spesifik untuk COVID-19. Namun demikian, beberapa obat yang potensial telah digunakan untuk penderita COVID-19, walaupun masih dalam status obat uji dan hasilnya

menunjukkan efektivitas yang baik. Untuk kondisi COVID-19 yang akut dan pemeriksaan *rapid test antibody* penderita COVID-19 yang dirawat di rumah sakit menunjukkan hasil positif, diberikan antibiotik empiris sesuai keparahan kondisi, antara lain pneumonia akibat bakteri (*secondary bacterial pneumonia*) ([Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2020](#)) Penyakit ini membutuhkan biaya yang sangat besar dalam proses penatalaksanaannya.

Evaluasi ekonomi merupakan salah satu teknik analitik yang didesain untuk membandingkan dua atau lebih teknik yang terkait dengan biaya dan *outcome*. Evaluasi ekonomi dapat membantu dalam suatu pembuatan keputusan untuk kebijakan tertentu ([Dias et al., 2011](#)). Teknik evaluasi ekonomi melalui analisis biaya sangat beragam, kesesuaian jenis analisis tergantung dari tujuan dan ketersediaan data dan sumber lainnya. Pentingnya mengidentifikasi dan menghitung semua biaya dan keuntungan (dari *outcome*) pada setiap unit yang dalam perhitungan ([Dias et al., 2011](#)). Salah satu contoh dalam kajian farmakoekonomi adalah Analisis Efektivitas Biaya (AEB) atau Cost Effectiveness Analysis (CEA). CEA cukup sederhana dan banyak digunakan untuk kajian farmakoekonomi dalam membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan yang memberikan besaran efek yang berbeda ([Rascati et al., 2004](#)). Dengan analisis yang mengukur biaya sekaligus hasilnya ini, pengguna dapat menetapkan bentuk intervensi kesehatan yang paling efisien membutuhkan biaya termurah untuk hasil pengobatan yang menjadi tujuan intervensi tersebut. Dengan kata lain, CEA dapat digunakan untuk memilih intervensi kesehatan yang memberikan nilai tertinggi dengan dana yang terbatas jumlahnya, misalnya: ([Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013](#))

Penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 bertujuan untuk menghambat bakteri patogen untuk pasien yang mengalami infeksi tambahan oleh bakteri. Berdasarkan hasil observasi yang telah dilakukan sebelumnya, penggunaan antibiotika pada salah satu Rumah Sakit Umum di Kota Makassar didominasi oleh levofloksasin dan azitromisin. Azitromisin adalah antibiotik makrolida yang dapat mencegah infeksi pernafasan parah pada pasien yang menderita pneumonia ([Bacharier et al., 2015](#)). Levofloxacin adalah antibiotik fluoroquinolone yang memiliki

spektrum luas yang melawan beberapa bakteri patogen penyebab pneumonia ([Noreddin and Elkhatib, 2010](#)). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis nilai *cost-effectiveness* penggunaan antibiotik azitromisin dan levofloksasin pada pengobatan COVID-19 pada salah satu Rumah Sakit Umum di Kota Makassar.

METODE

Desain penelitian ini adalah observasional *cross-sectional* dengan pengambilan data secara prospektif (Januari-Maret 2021). Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *total sampling*. Data diambil dari rekam medis pasien dan bagian sistem informasi keuangan pada salah satu Rumah Sakit Umum di Kota Makassar, meliputi data karakteristik pasien (nomor rekam medis, inisial pasien, umur, jenis kelamin), data klinis pasien (diagnosis, hasil *swab-test*), data penggunaan obat (dosis, aturan pakai, dan lama pemberian obat), data total biaya pengobatan (*healthcare perspective*: biaya obat, biaya perawatan, biaya laboratorium, biaya radiologi). Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien rawat inap diagnosis COVID-19, usia 18-60 tahun, mendapatkan terapi antibiotik azitromisin atau levofloksasin. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien meninggal/pulang paksa, mengalami pergantian antibiotik, data rekam medik tidak lengkap. Efektivitas dalam penelitian ini diukur dari jumlah pasien yang dinyatakan sembuh (hasil pemeriksaan *swab-test* dinyatakan negatif). Pengelompokan pada penelitian ini adalah kelompok A (azitromisin) dan kelompok B (levofloksasin). Perhitungan nilai *cost-effectiveness* (*Average Cost-effectiveness Ratio/ACER dan Incremental Cost-effectiveness Ratio/ICER*) menggunakan rumus $ACER = \text{rata-rata total biaya} / \text{Rata-rata efektivitas}$ dan $ICER = \text{Biaya intervensi kelompok A} - \text{kelompok B} / \text{jumlah pasien yang dinyatakan sembuh kelompok A} - \text{kelompok B}$. Penelitian ini telah diajukan di Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia dan telah disetujui dengan nomor rekomendasi persetujuan etik 027/A.1/KEPK-UMI/I/2021

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi adalah 62 orang. Data karakteristik dan subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Data karakteristik dan subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok A (n=32) (n,(%))	Kelompok B (n=30) (n,(%))	Total (n=62) (n,(%))
Usia (tahun)			
40-60	12 (37,5)	10 (33,3)	22 (35,5)
>60	20 (62,5)	20 (66,7)	40 (64,5)
Jenis kelamin			
Laki-laki	17 (53,1)	18 (60)	35 (56,5)
Perempuan	15 (46,9)	12 (40)	27 (43,5)
Lama perawatan (hari)			
6-10	13 (40,6)	8 (26,7)	21 (33,9)
>10	19 (59,4)	22 (73,3)	41 (66,1)

Usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit COVID-19. Berdasarkan karakteristik usia, dapat dilihat bahwa jumlah pasien COVID-19 yang berusia >60 tahun lebih besar (64,5%) dibandingkan usia 40-60 tahun (35,5%). Lanjut usia (lansia) merupakan kelompok yang paling rentan terkena dampak penyakit COVID-19. Data dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa lansia lebih banyak terkena infeksi COVID-19. Studi yang telah dilakukan di China menunjukkan bahwa jumlah kematian pada populasi usia 60-69 tahun sebesar 3,6%, pada usia 70-79 tahun sebesar 8% dan pada usia lebih dari 80 tahun sebanyak 14,8%, sedangkan di Indonesia, angka mortalitasnya meningkat seiring dengan peningkatan usia yaitu pada populasi usia 45- 54 tahun adalah 8%, 55-64 tahun 14% dan 65 tahun ke atas 22%.

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit COVID-19. Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, laki-laki (56,5%) lebih besar menderita COVID-19 dibandingkan dengan perempuan (43,5%). Hal ini dikarenakan

laki-laki memiliki kadar enzim yang lebih tinggi di dalam darah dibandingkan perempuan. Enzim adalah faktor kunci bagi COVID-19 untuk menginfeksi sel manusia ([Centers for Disease Controls and Prevention, 2020](#))

length of stay (LoS)/lama hari rawat inap adalah lama rawat seorang pasien di fasilitas kesehatan. LoS merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi sistem pelayanan kesehatan dimana menunjukkan bahwa semakin lama hari rawat seorang pasien di rumah sakit, maka pasien tersebut akan membutuhkan sumber daya yang lebih besar, termasuk kebutuhan tenaga medis yang merawat, bahan, obat dan peralatan sehingga mengakibatkan peningkatan biaya perawatan. Berdasarkan karakteristik lama perawatan >10 hari (66,1%) lebih besar dibandingkan dengan <10 hari (33,9%). Hal ini sudah sesuai dengan penelitian yang dilakukan di China yang menunjukkan bahwa lama hari perawatan pasien COVID-19 berkisar antara 4 hingga 53 hari, dan pasien di ICU berkisar antara 6 hingga 12 hari. ([Rees et al., 2020](#))

Data parameter biaya dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Parameter biaya

Parameter	Kelompok A (n=32)	Kelompok B (n=30)
Biaya obat	501.400	230.300
Biaya perawatan	476.389.000	500.732.000
Biaya laboratorium	6.543.000	11.005.000
Biaya radiologi	5.600.000	5.250.000
Total biaya	483.407.100	534.859.500

Berdasarkan tabel 2, total biaya yang dibutuhkan pada kelompok B (levofloksasin) (Rp. 534.859.500) lebih besar dibandingkan dengan kelompok B (azitromisin) (Rp. 483.407.100).

Hal ini dikarenakan adanya perbedaan jumlah subjek penelitian, harga obat antibiotika yang bervariasi, dan lama perawatan.

Efektivitas dan nilai ACER dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Efektivitas, nilai ACER

Kelompok	ACER (C/E)	Total biaya medis perpasien	Jumlah pasien yang dinyatakan sembuh (hasil pemeriksaan swab-test negatif)
A (Azitromisin)	157.359	15.106.471	31 (96%)
B (Levofloksasin)	191.705	17.828.650	28 (93%)

Penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 bertujuan untuk menghambat bakteri patogen untuk pasien yang mengalami infeksi tambahan oleh bakteri. Azitromisin merupakan antibiotik makrolida yang dapat mencegah infeksi pernafasan parah pada pasien pneumonia (Bacharier *et al.*, 2015). Penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa azitromisin dapat mencegah replikasi virus influenza H1N1 dan virus zika serta memiliki efek imunomodulator dan anti inflamasi pada penyakit saluran pernapasan (Bosseboeuf *et al.*, 2018; Zimmermann *et al.*, 2018; Tran *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Gautret *et al.*, 2020 menunjukkan bahwa efektivitas terapi pada 36 pasien (6 pasien mendapatkan terapi kombinasi hidrosiklorokuin dan azitromisin 500 mg pada hari pertama kemudian dilanjutkan 250 mg per hari selama empat hari berikutnya, 16 pasien kontrol dan 14 pasien mendapatkan terapi hidrosiklorokuin saja), membuktikan bahwa pada hari ke 6 pasien dengan terapi kombinasi 100% terkonfirmasi negatif COVID-19, pasien kontrol 12,5% terkonfirmasi negatif dan pasien terapi hidrosiklorokuin saja 57,1% terkonfirmasi negatif (Gautret *et al.*, 2020). Levofloxacin adalah golongan antibiotika fluoroquinolone yang memiliki spektrum aktivitas yang luas melawan beberapa bakteri patogen penyebab pneumonia. Efikasi dan tolerabilitas levofloxacin 500 mg sekali sehari selama 10 hari pada pasien pneumonia sudah mapan. Selain itu, levofloxacin dosis tinggi (750 mg), jangka pendek (5 hari) sekali sehari telah disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat dalam pengobatan *community-acquired pneumonia* (CAP), sinusitis bakterial akut, pielonefritis akut, dan komplikasi infeksi saluran kemih. Levofloxacin dapat digunakan sebagai monoterapi pada pasien dengan CAP, namun terapi kombinasi levofloxacin dengan anti-pseudomonal beta-lactam (atau aminoglikosida) harus dipertimbangkan jika *Pseudomonas aeruginosa* adalah patogen penyebab infeksi saluran pernapasan. Dosis tinggi, regimen levofloxacin jangka pendek memaksimalkan aktivitas antibakteri yang bergantung pada konsentrasinya, menurunkan potensi resistensi

obat dan memiliki kepatuhan pasien yang lebih baik. (Noreddin and Elkhatib, 2010)

Analisis efektivitas biaya adalah suatu proses analisis yang bersifat komprehensif, yaitu dilakukan dengan mendefinisikan, menilai, dan membandingkan biaya intervensi (input) dengan *outcome* klinik berupa unit natural atau alamiah dari perbaikan kesehatan diantaranya nilai laboratorium klinik, hari bebas gejala, lama rawat inap atau *years of life saved* (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Efektivitas merupakan suatu ukuran yang memberikan gambaran seberapa jauh target dapat tercapai. Efektivitas dalam penelitian ini diukur dari jumlah pasien yang dinyatakan sembuh (hasil pemeriksaan *swab-test* dinyatakan negatif). Pada tabel 3, menunjukkan efektivitas azitromisin (96%) lebih besar dibandingkan efektivitas levofloksasin (93%). Pada tabel 3 terlihat bahwa nilai ACER (*Average Cost Effectiveness Ratio*) pada kelompok A (azitromisin) lebih kecil dari pada kelompok B (levofloksasin) ditinjau dari total biaya medik langsung perpasien (*direct medical cost*). Terapi antibiotik levofloksasin menghasilkan total biaya medis langsung yang tinggi dengan efektivitas yang rendah, sedangkan pada terapi antibiotik azitromisin total biaya medis langsungnya lebih rendah dengan efektivitas yang lebih tinggi. Nilai ACER pada kelompok terapi levofloksasin adalah Rp. 191.705. Sedangkan pada kelompok terapi azitromisin memiliki nilai ACER sebesar Rp. 157.359. Tabel efektivitas biaya atau diagram efektivitas biaya dapat digunakan untuk mempermudah pengambilan keputusan pengobatan mana yang memiliki efektivitas biaya terbaik pada metode analisis efektivitas biaya (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Lebih tingginya total biaya medis pada kelompok terapi antibiotik levofloksasin diakibatkan oleh lebih sedikitnya pasien yang mencapai target efektivitas karena waktu lama rawat inap yang lebih panjang. Semakin panjang pasien dirawat inap akan semakin banyak pula antibiotik yang digunakan dan semakin banyak pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk melihat perkembangan kondisi pasien, sehingga biaya pada intervensi

tersebut juga semakin tinggi pada kelompok terapi antibiotik levofloksasin.

Dari data total biaya medis langsung kelompok terapi antibiotik levofloksasin dibagi dengan efektivitas mendapatkan nilai ACER sebesar Rp. 191.705 dengan makna untuk 1% kesembuhan membutuhkan biaya sebesar Rp. 191.70. Pada kelompok terapi azitromisin memiliki nilai ACER sebesar Rp. 157.359 dengan makna untuk 1% kesembuhan membutuhkan biaya sebesar Rp. 157.359. Dari hasil yang didapat nilai ACER untuk kelompok terapi azitromisin (Rp. 157.359) Lebih kecil dibandingkan kelompok terapi levofloksasin (Rp. 191.705) maka dapat disimpulkan bahwa azitromisin lebih *cost-effective* dalam pengobatan COVID-19 dibandingkan levofloksasin. Pada penelitian ini tidak menghitung nilai ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*) karena azitromisin menghasilkan biaya rendah dengan efektivitas tinggi atau dalam tabel efektivitas biaya berada pada kolom G ([Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013](#)).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa kelompok terapi antibiotik azitromisin lebih *cost-effective* dalam pengobatan COVID-19 dibandingkan dengan kelompok terapi antibiotik levofloksasin.

DAFTAR PUSTAKA

- Bacharier, L. B. *et al.* 2015. Early Administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses a randomized clinical trial, *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 314(19), pp. 2034–2044. doi: 10.1001/jama.2015.13896.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2020. Informatarium Obat COVID-19 Di Indonesia. *BPOM*. Jakarta
- Bosseboeuf, E. *et al.* 2018. Azithromycin Inhibits the Replication of Zika Virus, *Journal of Antivirals & Antiretrovirals*, 10(1). doi: 10.4172/1948-5964.1000173.
- Centers for Disease Controls and Prevention. 2020. Covid-19. *CDC USA*

- Dias, S. *et al.* 2011. Embedding Evidence Synthesis in Probabilistic Cost-Effectiveness Analysis: Software Choices [Internet]. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- Gautret, P. *et al.* 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(1).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi, *Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan*.
- Noreddin, A. M. and Elkhatib, W. F. 2010. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 8(5), pp. 505–514. doi: 10.1586/eri.10.35.
- Rascati, K. L. *et al.* 2004. Education in pharmacoeconomics: An international multidisciplinary view, *PharmacoEconomics*, 22(3), pp. 139–147. doi: 10.2165/00019053-200422030-00001.
- Rees, E. M. *et al.* 2020. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *medRxiv*, (May). doi: 10.1101/2020.04.30.20084780.
- Tran, D. H. *et al.* 2019. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process', *Journal of Antibiotics*, 72(10), pp. 759–768. doi: 10.1038/s41429-019-0204-x.
- Zhang, Y. *et al.* 2019. Effects of macrolides on airway microbiome and cytokine of children with bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Microbiology and Immunology*, 63(9), pp. 343–349. doi: 10.1111/1348-0421.12726.
- Zimmermann, P. *et al.* 2018. The immunomodulatory effects of macrolides-A systematic review of the underlying mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 9(MAR). doi: 10.3389/fimmu.2018.00302.

