

NÖTROPENİK ATEŞLİ ÇOCUKLARIN TEDAVİSİNDE MEROPENEM VE SEFEPİM KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah Avni ATAY (*), Dr. Erol KISMET (**), Dr. Abdulbaki KARAOĞLU (*),
Dr. Ahmet Emin KÜREKÇİ (*), Dr. Mehmet BAYSALLAR (***), Dr. Vedat KÖSEOĞLU (**),
Dr. Okan ÖZCAN (*)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (2) : 102 - 105 (2004)

ÖZET

Bu çalışma, hematolojik malignite ve solid tümörlü hastalarda nötropenik dönemlerde ortaya çıkan febril atakların ampirik tedavisinde, sefepim ve meropenem monoterapilerinin etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla yapıldı. Çalışmada, 5'i kız, 8'i erkek 13 olgudaki 44 febril nötropenik atak değerlendirildi.

Olguların yaşları 18 ay-14 yıl arasında (6.5±3.9 yıl) değişmekteydi. Olguların 6'sı akut lenfoblastik lösemi, 1'i akut non-lenfoblastik lösemi, 2'si germ hücreli tümör, 1'i santral sinir sistemi tümörü, 1'i non-Hodgkin lenfoma, 1'i nöroblastoma, 1'i primitif nöroektodermal tümör tanısı ile tedavi almaktaydılar. Olguların 12 tanesinde port kateteri mevcuttu. Ateşli ataklar esnasında, mutlak nötrofil değerleri 0-980/mm³ arasında değişmekteydi. 21 atakta sefepim (150 mg/kg/gün), 23 atakta meropenem (75 mg/kg/gün) ampirik olarak kullanıldı. Sefepim grubunda ateş süresi 2.52±1.54 gün (1-7 gün), meropenem grubunda 3.22±1.93 gün (2-9 gün) (p>0.05), ve sefepim grubunda nötropeni süresi 5.00±2.47 gün (2-9gün), iken meropenem grubunda ise 6.00±2.92 gün (1-16 gün) (p>0.05) idi.

Sefepim alan gruptaki 21 atakta klinik yanıt %66.7 olarak belirlendi. Meropenem alan gruptaki 23 atakta klinik yanıt %60.9 olarak belirlendi. Her iki grup arasında tedaviye klinik yanıt bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Tedavi esnasında iki grupta da önemli bir yan etki gözlenmedi.

Her iki ilaç maliyet açısından değerlendirildiğinde, sefepim monoterapisinin meropenem monoterapisine göre daha ucuz olduğu saptandı (p<0.01).

Sonuç olarak, çocukluk çağı malign hastalıklarında nötropenik ateşin tedavisinde sefepim ve meropenem tek ajan olarak güvenli bir şekilde kullanılabilir.

(*) GATA Çocuk Hematolojisi BD.

(**) GATA Çocuk Onkolojisi BD.

(***) GATA Mikrobiyoloji ABD.

Reprint Request : Dr. Abdullah Avni ATAY, GATA Çocuk Hematolojisi BD. 06018 Etlik/ANKARA

Kabul Tarihi : 30.3.2004

ceği, ancak sefepim monoterapisinin daha ucuz bir seçenek olacağı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Nötropenik Ateş, Çocuk, Malignite, Sefepim, Meropenem.

SUMMARY

Comparison of Cefepime and Meropenem Use in Treatment of Neutropenic Fever

This study was conducted to compare the effectiveness of cefepime and meropenem monotherapies on empirical treatment of neutropenic fever in patients with hematological malignancies and solid tumors. Forty-four neutropenic fever episodes in 13 patients, (5 female and 8 male), were evaluated.

Patients were aged between 18 months and 14 years-old (mean 6.5±3.5 year-old). The underlying diseases of the patients were as follows: acute lymphoblastic leukemia (n:6), acute non-lymphoblastic leukemia (n:1), germ cell tumor (n:2), central nervous system tumor (n:1), hodgkin lymphoma (n:1), neuroblastoma (n:1) and primitive neuroectodermal tumor (n:1). Port catheter was used in 12 patients. Absolute neutrophil counts were between 0 and 980/mm³. Cefepime (150mg/kg/d) monotherapy was used in 21 events whereas meropenem (75mg/kg/d) was used in 23 events as an empirical therapy. Duration of fever in cefepime group did not differ from those of meropenem group (2.52±1.54 (1-7 days) vs 3.22±1.93 days (2-9 days)(p>0.05). Duration of neutropenia did not show significant difference between cefepime and meropenem groups (5.00±2.47 days) (2-14 days) vs (6.00±2.92 days) (1-16 days)(p>0.05). Clinical response rates of cefepime and meropenem were 66.7% and 60.9%, respectively (p>0.05). No side effect was observed related with the use of antibiotics. The result of cost analysis of cefepime vs meropenem monotherapies showed that cefepime monotherapy cost lessly (p<0.01). In conclusion, cefepime or meropenem can be used safely as monotherapy in neutropenic fever episodes of children with malignant diseases, however, treatment with cefepime costs less when compared to meropenem (p<0.01).

Key Words: Neutropenic Fever, Children, Malignancy, Cefepime, Meropenem.

GİRİŞ

Hematolojik maligniteler ve solid tümörlü hastalarda, kemoterapi sonrasında gelişen nötropeni sık görülen bir komplikasyon olup, ciddi enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlar. Febril nötropenik hastalarda, geniş spektrumlu, uygun ampirik antibiyotik seçimi, yüksek morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır.

Febril nötropenik hastaların primer ampirik tedavisinde, gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaları kapsayacak şekilde ikili antibiyotik veya geniş spektrumlu monoterapiler kullanılmaktadır. Son yıllarda geniş spektruma sahip yeni antibiyotiklerin tek başlarına kullanımları kemoterapiye bağlı gelişen nötropenik ateş ataklarında, kombine tedavilere alternatif olarak öne çıkmaktadır (1,2,3,4,5,6,7). Ancak kanserli çocukların nötropenik ateş tedavilerinde, 4. kuşak sefalosporin olan sefepim ile karbapenem grubu bir antibiyotik olan meropenem monoterapisine ait karşılaştırmalı randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Bu prospektif randomize çalışma, kanserli çocukların granülositopenik ateşlerinin ampirik tedavisinde sefepim ve meropenem monoterapilerinin etkinlik ve antibiyotik maliyeti bakımından değerlendirilmesi amacı ile planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, yaşları 18 ay-14 yıl arasında olan pediatrik hematoloji ve onkoloji bölümlerinde yatarak tedavi gören 13 olgunun 44 nötropenik ateş atağı iki gruba ayrılarak prospektif olarak değerlendirildi. Birinci gruba (n = 21) Sefepim 150 mg/kg/gün 8 saat ara ile, ikinci gruba (n=23) meropenem 75 mg/kg/gün 8 saat ara ile ampirik olarak uygulandı ve etkinlikleri karşılaştırıldı. Her iki gruptaki hastalar nötropenik dönem boyunca, total granulosit sayıları 1000/mm³'ün üzerine çıkıncaya kadar G-CSF 5 µgr/kg/gün dozunda aldılar.

Nötropenik ateş, mutlak nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında iken veya nötrofil sayısının giderek azalacağı öngörülen 1000/mm³'ün altında olması durumunda, ateşin tek bir ölçümde 38.3°C üzerinde ölçülmesi veya en az 1 saat arayla 38°C üzerinde iki kez ölçülmesi olarak değerlendirildi. Antibiyotik tedavisine rağmen, 48 saat içinde ateşi düşmeyen olgularda, amikasin 15 mg/kg/gün 8 saat arayla 3 dozda, 72 saat içinde ateşi düşmeyen olgularda vankomisin 40 mg/kg/gün 8 saat arayla uygulanacak şekilde eklendi, 7 gün içinde ateşi düşmeyen olgulara antifungal tedavi de verildi. Tedaviye mutlak nötrofil sayısı 500/mm³ üzerine çıkana kadar veya mikrobiyolojik olarak gösterilmiş enfeksiyonu bulunan hastalarda 10-14 gün süre ile devam edildi.

Ardışık nötropenik atakları olan hastalar tedaviye alındı. Arada 4 haftalık zaman dilimi olması koşulu arandı. Çalışmadan çıkarılma kriteri olarak, son 14 günde aynı antibiyoterapiyi almış olması, diğer bir antibiyotikle olası bir enfeksiyon nedeni ile tek doz dahi olsa bir tedavi almış olması kabul edildi.

Bütün hastalarda tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kreatinin ve transaminaz düzeyleri ölçüldü. Boğaz, idrar ve kan kültürleri alındı. Başarı, tedavinin 72.saatinde ateşin düşmesi, enfeksiyon bulgularından herhangi birinin ortadan kalkması, planlanan antibiyotiğin değiştirilmemesi, tedavi modifikasyonu yapılmaksızın izole edilen patojenlerin eradikasyonu ve dökümanite edilmiş enfeksiyonu olmayan hastalarda 5 ateşsiz günün olması olarak kabul edildi. Başarısızlık kriteri olarak ise ateşin düşmemesi, primer enfeksiyondan ölüm, ampirik tedaviye yanıtızlık, hastanın kliniğinin bozulması, antibiyotikte değişikliğe gidilmesi veya aynı enfeksiyonun tedavinin bitiminden itibaren 5 gün içinde tekrar ortaya çıkması olarak kabul edildi.

Bakteriler GATA Mikrobiyoloji laboratuvarlarında identifiye edildi. Antibiyotik duyarlılık testi ise, disk difüzyon metodu kullanılarak yapıldı.

Antibiyotik maliyet analizi bir hasta başına harcanan flakonlar birim flakon ücreti ile fiyatlandırıldı.

Tüm hastalara harcanan miktar toplanarak hasta sayısına bölünüp ortalaması hesaplandı.

İlaç grupları için parametreler Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. İlaçlara ait tedavi başarı oranlarının karşılaştırması ki-kare testi ile incelenmiştir.

BULGULAR

Hastalara ait demografik özellikler Tablo-I'de gösterilmektedir. Sefepim grubunda iki atakta hemokültürde metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) üretilirken (%9.5), meropenem grubunda üç atakta idrar kültüründe *E.coli* (%13), bir atakta hemokültürde *Candida albicans* (%4.3), üç atakta (% 13) hemokültürde *Klebsiella pneumoniae* üretildi. MRSA üretilen her iki atakta da etken sefepime dirençli idi. *E. coli* üretilen ataklarda etken meropeneme duyarlı idi. *Klebsiella pneumoniae* üretilen iki atakta etken meropeneme duyarlı iken, bir atakta dirençli idi. Kültüründe üreme olan vakalarda tedavi antibiyogram sonuçlarına göre modifiye edildi. Nötropenik ateşe bağlı ölüm gözlenmedi ve hiçbir hastada port çıkarılmasına gerek olmadı. Her iki antibiyotik tedavisine ait sonuçlar Tablo-II'de görülmektedir. Her iki grupta da tedaviler esnasında bir yan etki ve enfeksiyona bağlı ölüm görülmedi.

TABLO - I
Hastalara Ait Özellikler

Hasta sayısı	13		
Yaş	18 ay - 14 yıl		
Kız/Erkek	5/8		
Tanı			
Akut lenfoblastik lösemi	6	Primitif nöroektodermal tümör	1
Akut myeloblastik lösemi	1	Germ hücreli tümör	2
Non Hodgkin Lenfoma	1	Santral sinir sistemi tümörü	1
Nöroblastoma	1		
Ateşli atak sayısı	44		
Kateterli olgu sayısı	12/13		

TABLO - II
Sefepim ve Meropenem Monoterapilerinin Değerlendirilmesi

	Ateş süresi (gün)	Nötropeni süresi (gün)	Tedavi süresi (gün)	Başarılı olunan atak sayısı (%)	Maliyet x10 ⁶ TL
Sefepim (n=21)	2.52 ±1.54	5.00 ± 2.47	9.52 ±2.94	14 (%66.7)	809.7
Meropenem (n=23)	3.22 ±1.93	6.00 ± 2.92	10.00 ±2.76	14 (%60.9)	1350.5
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.01
z	-1.342	-1.953	-0.657	0.159*	-3.210

* ki-kare testi

TARTIŞMA

Nötropenik ateş kemoterapi alan, kök hücre nakli yapılan hastalarda veya immün yetersizlik durumlarında ölümcül komplikasyonlara yol açabilen bir durumdur. Nötropenik ateşle karşılaşıldığında, hızlı ve uygun bir antibiyoterapi ile tedaviye başlanması gerekmektedir (8-14). Nötropenik ateşli hastalarda, antibiyotik kullanım kriterleri bildirilmiş olmasına karşın, özellikle son yıllarda hem gram negatif, hem de gram pozitif organizmalara etkin olan geniş spektrumlu tekli tedavi seçenekleri üzerinde durulmaktadır (1,14,15). Tekli tedavilerin ikili antibiyoterapilere karşı etkinlikleri birçok çalışmada karşılaştırılmıştır (1,2,16,17). Bu çalışmaların çoğunda, tedavide etkinlik açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tekli tedaviler de birbirlerine karşı etkinlikte üstünlük açısından karşılaştırılmaktadır. Bu konudaki çalışmalar giderek artmaktadır (3,4,5). Son dönemde nötropenik ateş tedavisinde, karbapenem grubu antibiyotiklerle, 4. kuşak sefalosporin grubu antibiyotikler kullanıma girmiştir. Her iki ilaç, hem gram negatif, hem de gram pozitif boyanan bakterilere karşı etkinlikleri bulunan geniş spektrumlu antibiyotik olmaları nedeni ile nötropenik ateşte tercih edilmektedirler.

Tamura ve ark. Japonya'da, erişkin nötropenik ateşli olgularda yaptıkları çok merkezli bir çalışmada,

sefepim, meropenem ve sefepim+aminoglikozid kombinasyonlarının etkinlikleri birbirleri ile karşılaştırılmış ve tedavi oranlarını sırası ile %66, %62 ve %62 olarak saptamışlardır (1). Bu veriler çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir. Ağaoğlu ve ark. Nötropenik ateşli çocuklarda yaptıkları çalışmada, sefepim+netilmisin veya seftazidim + amikasin veya meropenemi karşılaştırmışlar ve %78.5, %79.3, %73.3 oranlarında başarı sağlamışlardır. Ancak yapılan değerlendirmede, sefepim kombine antibiyoterapisi ile meropenem karşılaştırılmıştır. Sefepim ve meropenem monoterapilerinin karşılaştırıldığı randomize çalışmamızda ise, başarı oranlarının sırası ile %66.7 ve %60.9 oranında olduğu görüldü. Antibiyotik maliyet analizi açısından değerlendirildiğinde, nötropenik ateşli çocuklarda sefepimle kombinasyon antibiyoterapisinin bile meropenem monoterapisinden daha ucuz olduğu, erişkin nötropenik ateşli hastalarda da, her iki monoterapiden sefepim kullanımının antibiyotik maliyetini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir(9,11). Bizim çalışmamızda ise, antibiyotik maliyet analiz sonuçları sefepim monoterapisinin anlamlı ölçüde ucuz olduğu gösterilmiştir.

Nötropenik olguların kültürlerindeki üreme değerlendirildiğinde mikroorganizmalar, çalışılan merkezden diğer merkeze göre değişmektedir. Son yıllardaki çalışmalarda, gram pozitif mikroorganiz-

maların daha sık izole edilmekte olduğu bildirilmektedir (13,18,19). Bizim çalışmamız ise, daha önce yaptığımız çalışma ile uygunluk göstererek port katater kullanımına rağmen, gram negatif mikroorganizmaların kliniğimizdeki başlıca patojen olmaya devam ettiğini göstermektedir (5).

Sonuç olarak, çocukluk çağı malign hastalıklarının tedavilerinde ortaya çıkan nötropenik ateşin hızlı ve etkin bir biçimde tedavisinde sefepim ve meropenem monoterapilerinin güvenle kullanılabileceği ve etkinlik bakımından birbirinden farklı olmadıkları, ancak maliyet açısından sefepimin daha tercih edilebilir bir ajan olduğu kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Tamura, K., Matsuoka, H., Tsukada, J., Masuda, M., Ikeda, S., Matsuishi, E., Kawano, F., Izumi, Y., Uike, N., Utsunomiya, A., Saburi, Y., Shibuya, T., Imamura, Y., Hanada, S., Okamura, S., Gondoh, H.; Kyushu: Hematology Organization for Treatment (K-HOT) Study Group. Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides: comparative study. *Am.J Hematol* 2002; 71: 248-255.
2. Borbolla, J.R., Lopez-Hernandez, M.A., Gonzalez-Avante, M., DeDiego, J., Trueba, E.: Comparison of cefepime versus ceftriaxone-amikacin as empirical regimens for the treatment of febrile neutropenia in acute leukemia patients. *Chemotherapy* 2001; 47: 381-384.
3. Kebudi, R., Gorgun, O., Ayan, I.: Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 434-441.
4. Feld, R., DePauw, B., Berman, S., Keating, A., Ho, W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18: 3690-3698.
5. Tanındı, Ş., Alpay, F., Köseoğlu, V., Kürekçi, E., Özcan, O. Kanseri çocukların granulositopenik ateşli ataklarının ampirik tedavisinde ceftazidime ve sulbaktam/cefaperazone monoterapisinin karşılaştırılması. *GATA Bülteni* 1994; 36:1-6.
6. The meropenem Study Group of Leuven, London and Nijmegen. Equivallant efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 185-200.
7. Petrilli, A.S., Dantas, L.S., Campos, M.C., Tanaka, C., Ginani, V.C., Seber, A. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 87-91.
8. Pizzo, P.A. : Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New England J Med* 1993; 328: 1323-1332.
9. Rubin, R.H. : Empirical antibacterial therapy in granulocytopenia induced by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1988; 108: 134-136.
10. Schimpf, S.C.: Overview of empirical antibiotic therapy for the febrile neutropenic patient. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 734-740.
11. Pennington, J.E.: Fever, neutropenia and malignancy: A clinical syndrome in evolution. *Cancer* 1977; 39: 1345-1349.
12. The International Antimicrobial Therapy Project Group of the EORTC. Combination of amikacin and carbenicillin with or without cefazolin as empiric treatment of febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 1983; 1: 597-603.
13. Kaptan, K., Beyan, C., Özyurt, M., Ural, A.U., Başustaoğlu, A., Avcu, F., Gün, H., Yalçın, A.: Febril nötropenik olgularda seftazidim-amikasin kombinasyonu. *GATA Bülteni* 1998; 40: 305-309.
14. Engervall, P., Kalin, M., Dombusch, K., Bjorkholm, M.: Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. *J Chemother* 1999; 11: 278-286.
15. Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P., Feld, R., Mandell, G.L., Myers, J.D., Pizzo, P.A., Schimpf S.C.: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-396.
16. Agaoglu, L., Devecioglu, O., Anak, S., Karakaş, Z., Cost-effectiveness of cefepime + netilmicin or ceftazidime + amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkey. *J Chemother* 2001; 13: 281-287.
17. Ariffin, H., Arasu, A., Mahfuzah, M., Ariffin, W.A., Chan, L.L., Lin, H.P. Single-daily ceftriaxone plus amikacin versus thrice-daily ceftazidime plus amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in children with cancer. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 38-43.
18. Freifeld, A.G., Hathorn, J.W., Pizzo, P.A.: Infectious complications in the paediatric cancer patient. In: *Principles and Practice of Paediatric Oncology*. 2nd ed., Lippincott, Philadelphia 1993: 987-1020.
19. Klastersky, J.: Therapy of infections in cancer patients. In: *Handbook of supportive care in cancers* (Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ ed), Marcel Dekker Inc, New York , 1995: 1-44.