

발열이 동반된 호중구 감소증 환자에서 경험적 치료제로서 cefepime 단독요법과 ceftazidime 단독요법의 효과 비교 연구

서울보훈병원 내과

이동현 · 김춘관 · 고지영 · 마주락 · 이가영 · 천상열 · 김봉석 · 노용호

A Comparative Study of Cefepime Versus Ceftazidime Monotherapy
as Empirical Therapy for Febrile Episodes in Neutropenic Patients

Dong Hyun Lee, Choon Kwan Kim, Ji Young Ko,
Joo Rak Ma, Ga Young Lee, Sang Yol Chon,
Bong-Seog Kim, Young Ho Noh

*Department of Internal Medicine, Seoul Veterans Hospital
Seoul, Korea*

= Abstract =

Background : In view of the recent trend toward monotherapy in the treatment of bacterial infection, we evaluate the clinical efficacy and safety of cefepime versus ceftazidime for the empiric treatment of febrile episodes in cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia.

METHODS : A prospective, double-blind, randomized study of cefepime 2g every twelve

교신저자 : 이동현
주소 : 134-791 서울시 강동구 둔촌2동 6-2, 서울보훈병원 내과
Tel : (02) 2225-1576 Fax : (02) 484-8709
E-mail : zzwell@lycos.co.kr

hours and ceftazime 2g every eight hours was performed in 40 adult neutropenic (absolute neutrophil count $<500/\text{mm}^3$) cancer patients with fever.

RESULTS : Forty patients were evaluable. Median duration of neutropenia was 11.5 days in cefepime and 10.5 days in ceftazidime. Treatment was successful in (60%)(12/20) of cefepime-treated patients and (65%)(13/20) of ceftazidime-treated patients. Overall mortality was 10%(2/20) of cefepime-treated patients and 15% of ceftazidime-treated patients.

CONCLUSIONS : Cefepime appears to be as effective as ceftazidime in the initial treatment of febrile episodes in adult cancer patients with chemotherapy-associated neutropenia of modest duration.

Key Words: cefepime, ceftazidime, neutropenia, cancer

서 론

호중구 감소성 발열환자에서 경험적 치료제로서 단독요법은 병합요법에 비하여 경제적 비용과 항균제로 인한 독성이 적고 항균제 투여가 간편하다는 장점이 있다¹⁻⁴⁾. 단독요법은 이미 1997년 미국감염학회의 지침에서 imipenem, ceftazidime, meropenem, cefepime 등이 제시되었다⁴⁻⁶⁾.

지난 수 십년간 호중구감소증 발열환자에서 분리한 원인균의 역학이 변하고 있다. 원인균 중 연쇄구균, 포도상구균, 장구균 등의 그람 양성균이 많이 증가하고 그람 음성균 중 베타 락탐 항균제에 내성을 보이는 빈도가 증가하고 있다^{7, 8)}. Cefepime은 *P.aeruginosa*에 항균력이 있으며 상대적으로 그람 양성균에 활성도를 높인 제 4세대 세파계열 항균제이다^{1-5, 9-12)}.

따라서 호중구 감소성 발열환자에서 추천될 수 있는 경험적 항균제이지만 아직 단독요법에 대한 자료가 많지 않은 실정이다. 현재까지 서구에서 보고된 연구에서 cefepime 단독

요법은 병합요법 혹은 다른 단독요법과 비등한 결과를 보였지만 국내에서 이에 대한 검증이 필요한 실정이다^{1-5, 7, 8, 12, 13)}. 따라서 연구자들은 국내에서 발열을 동반한 호중구 감소증 환자를 대상으로 원인균의 역학과 내성 현상을 파악하고 cefepime 단독요법을 ceftazidime 단독요법과 임상효과면에서 비교, 검증하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 4월 이후 2002년 3월까지 총 24개월 동안 서울보훈병원 환자 40명을 대상으로 난수표를 이용하여 전향적 무작위 비교 연구를 시행하였다.

고형암, 임파종으로 진단받고 한국보훈병원에서 항암화학요법을 받는 중이거나 받은 직후에, 발열(구강체온이 38.3°C 를 초과하거나, 1시간 이상동안 38.0°C 이상인 경우)을 동반한 호중구 감소증(말초혈액 호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 미만이거나, $500\sim1000/\text{mm}^3$ 으로 24

Table 1. Patient characteristics

	Cefepime(n=20)	Ceftazidime(n=20)
성: ♂/♀(%)	14/6명(70/30%)	19/1명(95/5%)
연령: 평균(범위)	63.3세(25-78)	58.6세(21-74)
입원기간: 평균(범위)	32.8일(7-141)	31.5일(8-64)
질병		
고형암(%)	13(65%)	15(75%)
임파종(%)	7(35%)	5(25%)
기저질환		
당뇨병(%)	3(15%)	2(10%)
고혈압(%)	3(15%)	0(0%)
간경변(%)	1(5%)	3(15%)
만성폐질환(%)	1(5%)	1(5%)
Hickman 카테터: 유/무(%)	2/18(10/90%)	4/16(20/80%)

시간 이내에 $500/\text{mm}^3$ 이하로 감소되리라 예측되는 경우)이 발생하여 입원한 환자를 연구 대상에 포함시켰다⁵⁾.

Cephalosporin계 항균제에 대한 과민반응 또는 심각한 부작용의 경력이 있는 경우, 연령이 18세 미만인 경우, 임신부 또는 수유부, 신기능 장애($\text{serum Cr} > 2.5\text{mg/dl}$, $\text{Ccr} < 50\text{ml/min}$), 간기능장애($\text{ALT} > 4$ times normal), 연구기간 중 사망할 가능성이 높은 경우(수축기혈압 $< 90\text{mmHg}$, 호흡수 $> 30/\text{min}$, 의식장애), 처음부터 중심정맥 카테터 터널 감염, 출구부위 감염이 확인된 경우는 연구대상(exclusion criteria)에서 제외시켰다.

2. 방 법

초진시의 검진은 문진, 이학적 검사 및 검사실 검사를 시행하였으며, 특히 검사실 검사에는 CBC, PT/aPTT, AST/ALT, BUN/

Cr, electrolyte, 혈액 배양 검사, 요 검사, 흉부 X-선 촬영등은 반드시 시행하였고, 객담, 인후, 대변, 척수액, 창상, 카테터 배양 등은 필요에 따라 시행하였다.

투여방법은 cefepime은 2g을 12시간마다, ceftazime은 2g을 8시간마다 정맥투여 하였으며, 투여기간은 원인불명열의 경우 72시간 내 열이 소실되고, 호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 이상 이면 7일째까지 항균제를 투여하고, 호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 미만이면 열이 소실된 후 5일째 까지 항균제를 투여하며, 최소 7일간 투여하였다. 그러나 72시간 후에도 열이 지속되는 경우, cefepime 혹은 ceftazidime을 imipenem으로 바꿔 투여 하지만 중심정맥 카테터가 있다면 cefepime과 ceftazidime을 imipenem을 바꿔 투여하고 vancomycin 추가 투여하였다. 폐렴이 의심되는 경우 cefepime 혹은 ceftazidime 단독요법으로 2주 투여했고 임상적 실패(첫 72시간째 체온이 38.3°C 이상)

Table 2. Causes of neutropenic fever

	Cefepime(n=20)	Ceftazidime(n=20)
임상감염질환		
폐렴(%)	2(10%)	2(10%)
요로감염(%)	3(15%)	3(15%)
중심정맥 카테터 감염	0(0%)	1(5%)
원인불명(%)	15(75%)	14(70%)
미생물		
객담 <i>Acinetobacter</i>	1	1
<i>Serratia</i>	1	0
<i>H. influenzae</i>	0	1
노 <i>Acinetobacter</i>	2	2
<i>Stenotrophomonas</i>	1	0
<i>E.coli</i>	0	1
혈액 Coagulase Negative Staphylococci	0	1

가 의심되면 imipenem으로 바꿔 투여하였다. 그러나 cefepime 혹은 ceftazidime에 내성인 균주가 동정될 경우 감수성검사에 따라 항균제를 조정하였다. 또한 내원당시 명백히 중심정맥 카테터 감염이 의심될 경우에는 카테터를 제거하고 vancomycin을 총 2주간 항생제를 투여하였으며 연구대상에서 제외시켰다.

항균제 투여 첫 72시간 이내에 발열이 사라진 경우(<38.3℃)를 성공, 항균제투여 첫 72시간이후에도 발열이 지속되어(>38.3℃) 다른 항균제를 추가하거나 바꾸는 경우 또는 환자가 사망하는 경우는 실패로 간주하여 치료성패의 판정 기준으로 삼았다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

기저질환의 경우 당뇨병이 cefepime군/

ceftazidime군 각각 15%(3/20)과 10%(2/20)로 나타났으며, 고혈압은 cefepime군/ceftazidime군 각각 15%(3/20)과 0%(0/20), 간경변은 cefepime군/ceftazidime군 각각 5%(1/20)과 15%(3/20), 만성폐질환이 cefepime/ceftazidime군 각각 5%(1/20)이었다.

고형암은 cefepime군/ceftazidime군 각각 65%(13/20)과 75%(15/20), 임파종은 cefepime군/ceftazidime군 각각 35%(7/20)과 25%(5/20)이었다. 대상환자 환자들의 특징은 다음과 같다(Table 1).

2. 발열이 동반된 호중구 감소증의 원인

임상감염질환은 cefepime/ceftazidime군 각각 요로감염 3(15%)명, 폐렴 2(10%)명 순으로 나타났으며, 원인불명열은 각각 15명(75%)이었다(Table 2).

Table 3. Overall clinical and bacteriological response rates

	Cefepime(n=20)	Ceftazidime(n=20)
호중구감소		
기간: 평균(범위)	11.5일(4-35)	10.5일(2-22)
수(%)		
0-100	6(30%)	5(25%)
<200	4(20%)	3(15%)
<300	8(40%)	11(55%)
<500	2(10%)	1(5%)
항생제 사용기간:평균(범위)	11.2일(4-35)	10.2일(2-21)
1차 항생제 단독사용(%)	12(60%)	13(65%)
2차 항생제(%)	8(40%)	7(35%)
Vancomycin/Imipenem	7(35%)	6(30%)
Vancomycin/Imipenem/Tazobactam	1(5%)	0(0%)
Vancomycin/Imipenem/Ciprofloxacin	0(0%)	1(5%)
해열		
기간:평균(범위)	7.3일(3-29)	6.3일(3-20)
1차 단독요법후 해열	12(60%)	13(65%)
2차 항균제사용후 해열	6(30%)	4(20%)
치료(성공/실패)(%)	12/8(60/40%)	13/7(65/35%)
사망		
수(%)	2(10%)	3(15%)
원인: 패혈증(%)	2(10%)	3(15%)

3. 치료 성적

발열이 동반된 호중구 감소증 환자에서 1차 항균제 단독사용으로 첫 72시간 내 해열된 예는 각각 cefepime군 12(60%)명, ceftazidime군 13(65%)명 이었다. 단독요법 실패후 vancomycin, imipenem 등 2차 항균제 투여후 해열된 예는 각각 cefepime군 6(30%)명, ceftazidime군 4(20%)명 이었다.

호중구 100/mL미만은 cefepime군 6(30%)명, ceftazidime군 5(25%)명 이었다. 항생제 사용기간(11.2일 vs 10.2일), 해열기간(7.3일 vs 6.3일), 호중구 감소기간(11.5일

vs 10.5일)에서 cefepime군과 ceftazidime군 사이에 유의한 차이는 없었다. 사망예는 cefepime/ceftazidime군 각각 2명, 3명이었으며 사망원인은 모두 패혈증이였다(Table 3).

고 찰

전통적으로 발열이 동반된 호중구 감소증 환자에서 경험적 치료로서 항균제 병합요법이 이용되어 왔으나 최근에는 항균제 단독요법이 대두되고 있다⁷⁻⁹⁾. 과거 호중구 감소성 발열 환자에서 *P. aeruginosa* 감염증의 증가와

이의 치료를 위하여 병합요법이 이용되었으나 광범위 항균제 개발과 항균력의 증대 등에 힘입어 단독요법이 가능하게 되었다^{1-4,5-6,9-12)}. 단독요법은 경제적 비용절감 및 사용의 용이성 측면에서 병합요법보다 장점이 있으며 최근 미국 감염학회에서도 imipenem, meropenem, ceftazidime, cefepime 등을 제시하였다⁵⁾.

발열이 동반된 호중구 감소증 환자에서 경험적 항균제 선택은 각 지역, 각 병원의 미생물 역학에 의존하며 일반화 보편화 시킬 수는 없다. 최근 호중구 감소증 환자에서 검출되는 원인균중 연쇄구균, 포도상 구균, 장구균등의 그람 양성균이 상대적으로 증가하였으며 그람 음성균중 광범위 베타락탐 분해효소(ESBL)를 생산하는 균주가 증가하고 있다^{7,8)}.

Cefepime은 *P. aeruginosa* 등을 포함한 그람 음성균에 대한 항균력을 유지하며 상대적으로 그람 양성균에 대한 활성도를 높인 4세대 항균제이다^{1-4,5-6,9-12)}. 따라서 이러한 원인균의 역학 변화에 맞추어 호중구 감소성 발열환자에서 경험적 초기치료제로서 cefepime에 대한 몇몇 임상 연구가 시행되었다.

본 연구와 동일한 기준(정맥 투여후 72시간 내 해열)으로 ceftazidime 단독요법과의 비교연구로 Kebudi¹⁾ 등은 cefepime군 62.5%, ceftazidime군 61.3%의 성공율을, Wang²⁾ 등은 cefepime군 53%, ceftazidime군 50%의 성공율을, Chandrasekar⁴⁾ 등은 cefepime군 57%, ceftazidime군 60%의 성공율을, Biron¹⁷⁾ 등은 cefepime군 79%, imipenem/cilastatin 단독요법군 72%의 성공율을 보고 하였다. 본 연구의 결과에서도 성공률은 각각 cefepime군 60%, ceftazidime군 65%로 이전의 연구 결과와 비슷하였다. 또한 본 연구와 동일한 기준(정맥 투여후 72시간내 해열)으로 병합 요법과의 비교연구로는 Yamamura¹⁸⁾

등은 cefepime군 78%, piperacillin/gentamicin 복합요법군 78%의 성공율을, Borbolla¹⁹⁾ 등은 cefepime군 90%, ceftriaxone/amikacin 복합요법군 85%의 성공율을 보였다.

본 연구에서는 발열이 동반된 호중구 감소기간중 면역증강제(G-CSF)를 사용하였으며 입원기간, 해열기간, 그리고 항생제 사용기간에 있어서 cefepime과 ceftazidime 두 항생제 사이에 유의한 차이는 없었다.

본 연구 도중 사망한 cefepime군 2례, ceftazidime군 3례는 모두 72시간 내에 해열되지 않아 vancomycin, imipenem 등 2차 항균제가 투여되었으며 동정된 균없이 임상적으로 악화되어 사망하였다. 따라서 저 위험군과 호중구 감소성 발열환자에서 cefepime 단독요법은 경험적 초기치료제로서 초기 사망율의 증가없이 안전하게 사용할 수 있다.

본 연구의 한계점으로 첫째, 대상 환자수가 적어 통계적 유의성을 얻지 못했다는 점과 둘째, 임상 검체에서 동정된 세균이 많지 않아 역학적 타당성을 검증하지 못했다는 점이다.

결론적으로 발열이 동반된 호중구 감소증 환자에서 cefepime 단독요법은 ceftazidime 단독요법과 동등한 성공율을 기대할 수 있지만, 역학적 타당성 및 통계적 유의성 획득을 위해서 더 많은 환자군을 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

요 약

발열이 동반된 호중구감소증 환자에서 초기 경험적 치료제로서 cefepime은 선택될 수 있다. Cefepime 단독요법은 ceftazidime 단독요법과 비교하여 동등한 임상적 성공률을 보였으나, 향후 더 많은 환자를 대상으로한 비

교연구 및 자료의 보충이 필요하다 하겠다.

참고문헌

1. Kebudi R, Gorgun O, Ayan I, Gurler N, Akici F, Toreci K. *Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with tumors. Med Pediatr Oncol* 36(4):434-41, 2001
2. Wang FD, Liu CY, Hsc HC, Gau JP, Chau WK, Haung ML, Ho CH. *A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. Chemotherapy* 45(5):370-9, 1999
3. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, Moreau P, Ladeb S, Nalet V, Rollin C, Gres JJ. *Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. Clin Infect Dis.* 24(1):41-51, 1997
4. Chandrasekar PH, Arnow PM. *Cefepime versus ceftazidime as empiric therapy for fever in neutropenic patients with cancer. Ann Pharmacother* 34(9):989-95, 2000
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. *1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with unexplained fever. Clin Infect Dis* 25:551-73, 1997
6. Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I, Mcgracken JR GH, Buchanan GR. *Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J* 20(3):362-9, 2001
7. Engervall P, Kalin M, Dornbusch K, Bjorkholm M. *Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. J Chemother* 11(4):278-86, 1999
8. Eggimann P, Glauser MP, Aoun M, Meunier F, Calandra T. *Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. J Antimicrob Chemother* 32 Suppl B:151-63, 1999
9. Jandula BM, Martino R, Gurgi M, Manteiga R, Sierra J. *Treatment of febrile neutropenia with cefepime monotherapy. Chemotherapy* 47(3):226-31, 2001
10. Ponce-de-leon A, Lopez-Menses M, Sifuentes-Osornio J. *Cefepime versus ceftazidime for the treatment of serious bacterial infections. Diagn Microbiol Infect Dis* 35(4):263-8, 1999
11. Johnson CC, Livornese L, Gold MJ, Pitsakis PG, Tayler S, Levion ME. *Activity of cefepime against ceftazidime-resistant gram-negative bacilli using low and high inocula. J Antimicrob Chemother* 35(6):765-73, 1995

12. Kieft H, Hoepelman AIM, Rozenberg-Arska M, Branger M, Voskuil JH, Geers ABM, Kluyver M, Hart HC, Poest-Clement E, van Beugen L, Struyvenberg A, Verhoef J. *Cefepime compared with ceftazidime as initial therapy for serious bacterial infections and sepsis. Antimicrob Agents Chemother* 5(6):505-12, 1994
13. Schrank JH Jr, Kelly JW, McAllister CK. *Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of treatment of hospitalized patients with gram-negative bacteremia. Clin Infect Dis* 20(1):56-8, 1995
14. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz JW, et al. *A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med* 315:552-558, 1986
15. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D. *Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients. A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. J Clin Oncol* 13:165-176, 1995
16. Klastersky J. *Therapy of infections in cancer patients, Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ editors. Handbook of supportive care in cancers 1. Marcel Dekker Inc New York p1-44, 1995*
17. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, Vien P, Lefebvre D, Thyss A, Viot M, Soler-Michel P, Rollin C, Gres JJ. *Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC(Study Group of Infectious Diseases in Cancer). J Antimicrob Chemother* 42(4):511-8, 1998
18. Yamamura D, Gucaip R, Carlisle P, Cimino M, Roberts J, Rotstein C. *Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. Antimicrob Agents Chemother* 41(8):1704-8, 1997
19. Borbolla JR, Lopez-Hernandez MA, Gonzales-Avante M, DeDiego J, Trueba E, Alvarado ML, Jimenez RM. *Comparison of cefepime versus ceftriaxone-amikacin as empirical regimens for the treatment of febrile neutropenia in acute leukemia patients. Chemotherapy* 47(5):381-4, 2001
20. ASCO Ad Hoc Colony-stimulating Factor Guideline Expert Panel. *American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol* 12:2471-2508, 1994
21. Morina NM, Shema SJ, Brwman LC, Rodman J. *Failure of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reduce febrile neutropenia in children with recurrent solid tumours treated with ifosfamide, carboplatin and etoposide chemotherapy. Med Ped Oncol* 23:328, 1994

22. Maher D, Green M, Bishop J, et al.
*Rndomized, placebo-cotrolled trial of
filgrastim in patients with febrile
neutropenia following chemotherapy.
Proc Am Soc Clin Oncol 12:434, 1993*
23. Rijkonen P, Saarinen UM, Markkipernaa
A, et al. *rh GM-CSF in the treatment
of fever and neutropenia. A double-
blind, placebo-controlled study in
children with malignancy. Proc Am
Soc Clin Oncol 12:443, 1993*