



Original Article

Penggunaan Sefepim untuk Demam Neutropenia pada AML di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Bayu Prio Septiantoro¹, Dyah Aryani Perwitasari², Indra Pradipta¹

¹Instalasi Farmasi, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1.423>

Diajukan: 13 Juni 2019
Diterima: 14 Oktober 2019

Afiliasi Penulis:
Instalasi Farmasi,
RSUP Dr. Kariadi,
Semarang

Korespondensi Penulis:
Bayu Prio Septiantoro
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
bayupharm.d@gmail.com

Latar belakang : Demam neutropenia merupakan salah satu efek samping kemoterapi yang paling serius, karena adanya infeksi dapat berkembang dengan cepat dan dapat mengancam jiwa. Antibiotik yang diindikasikan untuk profilaksis pada pasien demam neutropenia diantaranya adalah sefepim. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui durasi kebutuhan sefepim terhadap perbedaan rejimen kemoterapi AML, serta luaran terapinya di RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Metode : Penelitian ini menggunakan rancangan deskriptif dengan pengambilan data secara restrospektif dari bulan Juni 2018 hingga April 2019 di satu ruangan rawat inap RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Kriteria inklusi adalah pasien usia 18–64 tahun dengan diagnosa AML yang mengalami demam neutropenia dengan riwayat pernah menjalani kemoterapi, mendapatkan terapi antibiotik sefepim. Kriteria eklusi dalam penelitian ini yaitu pasien yang alergi terhadap sefepim, yang tidak melanjutkan pengobatannya, dengan program cangkok sumsum tulang dan dengan adanya diagnosa sepsis/septik syok sebelum diberikannya sefepim.

Hasil : Total sebanyak 15 pasien memenuhi kriteria inklusi. Durasi pemberian sefepim yang paling banyak adalah kelompok dengan pemberian 8–14 hari (46,7%), selanjutnya ≤7 hari (33,3%), sedangkan pemberian selama >14 hari tidak ditemukan. Pasien yang meninggal pada penelitian ini sebanyak 3 pasien (20%), dengan 2 pasien diantaranya teridentifikasi mengalami sepsis karena sefepim yang resisten akibat patogen ESBL *E. coli*, sedangkan satu lainnya tidak diketahui patogen penyebabnya.

Simpulan : Pasien dengan rejimen intensif rata-rata memerlukan durasi terapi yang lebih lama. Munculnya patogen ESBL khususnya *E. coli* mempunyai luaran yang jelek dan angka kematian yang lebih tinggi, sehingga kita sarankan untuk menggunakan karbapenem daripada sefepim untuk kondisi ini.

Kata kunci : Demam neutropenia, leukemia myeloid akut, sefepim

The use of cefepime for febrile neutropenia in AML at Dr. Kariadi General Hospital Center

Abstract

Background : Febrile neutropenia is one of the most serious side effects of chemotherapy, because the infection can develop rapidly which can be life-threatening. Cefepime is drug of choice that indicated for prophylaxis in patients with febrile neutropenia. The aim of this study was to determine the duration of the cefepime needs of differences in AML chemotherapy regimens, and the outcomes in Dr. Kariadi General Hospital Center, Semarang.

Methods : The study used descriptive design with retrospective data collection from June 2018 to April 2019 in an inpatient room at Dr. Kariadi General Hospital Center, Semarang. The inclusion criteria are patients aged 18–64 years old with diagnosis of AML who has febrile neutropenia with a history of having undergone chemotherapy with cefepime prophylaxis. The exclusion criteria in this study were allergy to cefepime, patients who did not continue their treatment, bone marrow transplant programs and diagnosis of sepsis / septic shock before the administration of cefepime.

Results : A total of 15 patients met the inclusion criteria. The most duration of cefepime was in the group with 8–14 days (46.7%), then ≤ 7 days (33.3%), where as >14 days were not found. The patients who died in this study were 3 patients (20%), with 2 patients identified as having sepsis due to the pathogen ESBL *E. coli* cefepime resistant, while the other one did not know the causative pathogen.

Conclusion : Patients with an intensive regimen require a longer duration therapy. The emergence of ESBL pathogens especially *E. coli* has poor outcomes and a higher mortality rate, so we recommend using carbapenem rather than cefepime for this condition.

Keywords : Febrile neutropenia, acute myeloid leukemia, cefepime

PENDAHULUAN

Demam neutropenia (*febrile neutropenia*) adalah salah satu efek samping paling serius yang terjadi pada pasien dengan keganasan hematologis setelah kemoterapi. Infeksi pada pasien neutropenia dapat berkembang dengan cepat, menyebabkan komplikasi yang mengancam jiwa.¹⁵ Demam neutropenia didefinisikan sebagai suhu oral $>38,3$ °C atau dalam dua kali pengukuran, suhu $>38,0$ °C selama 2 jam dan *absolute neutrophil count* (ANC) $<0,5.10^9/L$ atau diperkirakan akan turun hingga $<0,5.10^9/L$.⁷ Angka kematian akibat demam neutropenia ini terbilang cukup tinggi, diketahui berdasarkan penelitian yang dilakukan di Amerika selama 6 tahun di 115 rumah sakit, jumlah total pasien kanker yang dirawat di rumah sakit dengan diagnosa demam neutropenia adalah 41.000 pasien, angka kematian rawat inap secara keseluruhannya adalah 9,5% (3.895 pasien).¹⁰

AML (*Acute Myeloid Leukemia*) merupakan keganasan hematologis dengan prevalensi munculnya demam neutropenia paling tinggi.¹¹ Berdasarkan estimasi dari *American Cancer Society*, diperkirakan sebanyak 21.450 kasus baru akan terdiagnosa di amerika tahun ini.² Terapi farmakologis pada demam neutropenia yang utama yaitu pemberian antibiotik. Pada pasien dengan kriteria resiko tinggi dengan indikasi perawatan di rumah sakit, diperlukan antibiotik intravena secara empiris. Antibiotika yang biasa digunakan terutama adalah anti pseudomonal beta laktam, yaitu sefepim, karbapenem (meropenem, imipenem-cilastatin), piperasilin-tazobaktam.⁵ Dapat juga digunakan seftazidim yang telah terbukti setara dengan sefepim.⁶ Organisme yang sering menyebabkan infeksi pada

kondisi ini adalah *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA (*methicillin resistant Staphylococcus aureus*), *Acinetobacter sps*, *coagulase negative staphylococcus*, *Klasiella pneumoniae*, ESBL (*Extended spectrum beta lactamase*) *E. coli*, dan MSSA (*methicillin sensitive Staphylococcus aureus*).¹² Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui durasi kebutuhan sefepim terhadap perbedaan rejimen kemoterapi AML dan luaran terapinya.

METODE

Penelitian menggunakan rancangan deskriptif dengan pengambilan data secara restrospektif dari bulan Juni 2018 hingga April 2019. Pengambilan data dilakukan di satu ruang rawat inap Instalasi Kasuari lantai 4, RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Kriteria inklusi adalah pasien usia 18 – 64 tahun dengan diagnosa AML yang mengalami demam neutropenia dengan riwayat pernah menjalani kemoterapi dibuktikan melalui pemeriksaan laboratorium ANC $<500/uL$ dan pengukuran suhu >38 °C selama ≥ 2 jam atau suhu oral $>38,3$ °C atau dalam dua kali pengukuran, mendapatkan terapi antibiotik sefepim. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu alergi terhadap sefepim, yang tidak melanjutkan pengobatannya, dengan program cangkok sumsum tulang dan dengan adanya diagnosa sepsis/septik syok sebelum diberikannya sefepim.

Pengambilan data adalah melalui rekam medis dan pembayaran (*billing*) pasien. Luaran enelitian ini adalah durasi pemberian sefepim, luaran terapi dan hasil pemeriksaan mikrobiologis. Data yang diambil yaitu durasi diperlukan pemberian sefepim (hari). Pasien dibagi ke dalam kelompok : ≤ 7 hari, 8–14 hari, >14 hari, kegagalan terapi yaitu pasien meninggal akibat infeksi,

dan hasil pemeriksaan mikrobiologis menyatakan sefepim telah resisten.

HASIL

Total sebanyak 15 pasien memenuhi kriteria inklusi. Durasi pemberian sefepim yang paling banyak adalah kelompok dengan pemberian 8–14 hari (46,7%), selanjutnya ≤ 7 hari (33,3%), sedangkan pemberian selama >14 hari tidak ditemukan. Pasien yang meninggal pada penelitian ini sebanyak 3 pasien (20%), dengan 2 pasien diantaranya teridentifikasi mengalami sepsis karena sefepim yang resisten akibat patogen ESBL *E. coli*, sedangkan satu lainnya tidak diketahui patogen penyebabnya.

Pemberian kemoterapi dengan rejimen 3+7 tampak menunjukkan durasi kebutuhan pemberian sefepim yang lebih lama diikuti dengan rejimen HiDAC dan rejimen LDAC. Pasien meninggal sebanyak 3 orang yang menerima rejimen 3+7.

PEMBAHASAN

Demam neutropenia merupakan kondisi gawat darurat dimana diperlukan pemberian terapi antibiotik segera, walaupun sebuah penelitian menunjukkan keterlambatan pemberian antibiotik tidak berhubungan dengan kematian maupun peningkatan lama rawat inap di rumah sakit.¹³ Ditemukannya organisme pada pemeriksaan kultur darah pasien diketahui berhubungan dengan angka kematian yang lebih tinggi.⁸ Dalam penelitian ini durasi pemberian sefepim sebagian

besar adalah 8–14 hari. Menurut panduan terapi demam neutropenia ESMO (*European Society for Medical Oncology*) tahun 2010, antibiotik dapat dihentikan saat sudah tidak adanya komplikasi dan demam selama 5–7 hari walaupun ANC masih $\leq 500/uL$, kecuali untuk pasien resiko tinggi dengan leukemia akut dan setelah kemoterapi dosis tinggi antibiotik dapat diberikan hingga 10 hari atau hingga ANC $>500/uL$.⁷ Pada penelitian ini hanya 3 pasien yang menjalani kemoterapi dosis tinggi (HiDAC), dengan 2 pasien memerlukan sefepim dengan durasi 8–14 hari. Demikian juga pada pasien yang menerima dosis standar (3+7). Sedangkan pada kemoterapi dosis rendah (LDAC) memerlukan pemberian sefepim dengan durasi yang lebih pendek (≤ 7 hari).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa munculnya patogen ESBL berhubungan dengan kematian pada pasien dengan demam neutropenia, patogen ESBL yang ditemukan adalah *E. coli*. Sefepim merupakan antibiotik sefalosporin generasi ke 4 yang paling aktif. Ia bahkan aktif terhadap multiresisten bakteri gram negatif spesies *Klasiella* dan *Enterobacter*.³ Sefepim juga terbukti dapat digunakan pada patogen ESBL dengan infeksi yang tidak parah, misalnya infeksi saluran kemih, namun tidak disarankan untuk infeksi yang serius.¹⁴ IDSA (*Infectious Disease Society of America*) merekomendasikan apabila diketahui patogen yang teridentifikasi merupakan ESBL maka antibiotik segera diberikan karbapenem.⁵ Karbapenem telah terbukti merupakan antibiotik beta laktam paling efektif terhadap patogen ESBL.¹

Sebuah penelitian di Jerman telah menunjukkan

TABEL 1
Data durasi kebutuhan pemberian sefepim

Pemberian sefepim	Jumlah	Prosentase
≤ 7 hari	5	33,3 %
8 – 14 hari	7	46,7%
>14 hari	0	0%

TABEL 2
Durasi kebutuhan pemberian sefepim berdasarkan rejimen kemoterapi yang diberikan

Pemberian sefepim	Kemoterapi		
	HiDAC	3+7	LDAC
≤ 7 hari	1	3	1
8 – 14 hari	2	5	–
>14 hari	–	–	–

HiDAC : High dose cytarabine; 3+7: 3 days daunorubicine and 7 days cytarabine; LDAC : Low dose cytarabine

dari 558 pasien neutropenia, sebanyak 18,3% pasien berkembang menjadi sepsis, dengan bakteri patogen paling banyak adalah *E. coli*.⁹ Penelitian yang dilakukan di Jepang melihat kultur darah pasien demam neutropenia, menunjukkan bakteri gram negatif yang resisten terhadap sefepim terutama adalah *E. coli*, *P. aeruginosa*, dan *K. pneumoniae* dengan 60% isolat resisten sefepim merupakan ESBL.⁴ Sehingga sangat kita sarankan untuk pasien yang telah terbukti adanya bakteri ESBL terutama *E. coli* untuk segera diberikan terapi dengan karbapenem, seperti meropenem atau imipenem-cilastatin.

SIMPULAN

Pemberian sefepim pada AML dengan demam neutropenia dipengaruhi oleh rejimen kemoterapi yang diterima pasien. Pasien dengan rejimen intensif seperti HiDAC dan 3+7 rata-rata memerlukan durasi terapi yang lebih lama jika dibandingkan dengan LDAC. Munculnya patogen ESBL khususnya *E. coli* pada demam neutropenia mempunyai luaran yang lebih jelek dan mortalitas yang lebih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, Mylonakis E. Colonization with extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;63:72-9.
2. American Cancer Society. Key statistics for acute myeloid leukemia (AML) [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2019 [updated 2019 January 8; cited 2019 April 24]. Available from: <https://www.google.co.id/amp/s/amp.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>.
3. Angelescu M, Apostol A. Cefepime (maxipime), large spectrum 4th generation cephalosporin, resistant beta-lactamase. *Chirurgia (Bucur)*. 2001;96:547-552.
4. Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimura T. 2010. Cefepime-resistant gram-negative bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis*. 2010;14 suppl:e 171-5.
5. Freifeld AG, Bow EC, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, *et al*. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *CID*. 2010;52(4):e56e93.
6. Ghalaut PS, Chaundhry U, Singh V, Ghalaut VS. Cefepime versus ceftazidime as empirical therapy for fever in neutropenic patients with haematological malignancies. *Indian J HematolBlo* [Internet]. 2008 [cited 2019 Mei 24]; 104-106. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12288-008-0007-x>.
7. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (Supplement 5): v111-v118.
8. Krishnamani K, Gandhi LV, Sadashivudu G, Raghunadharao D. Epidemiologic, clinical profile and factors affecting the outcome in febrile neutropenia. *South Asian J Cancer*. 2017; 6(1):25-27.
9. Kruse JM, Jennings T, Rademacher S, Arnold R, Schmitt CA, Jorres A, *et al*. Neutropenic sepsis in the ICU: outcome predictors in a two-phase model and microbiology findings. *Crit Care Res Pract*. 2016; 8137850.
10. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 106(10):2258-66.
11. Lakshmaiah KC, Malabagi AS, Govindbabu, Shetty R, Sinha M, Jayashree RS. Febrile neutropenia in hematological malignancies: clinical and microbiological profile and outcome in high risk patients. *J Lab Physicians*. 2015;7(2): 116-120.
12. Mandal PK, Maji SK, Dolai TK, De R, Dutta S, Saha S, *et al*. Micro organism associate with febrile neutropenia in patients with haematological malignancies in tertiary care hospital in eastern India. *Indian J hemato Blood Transfus*. 2015;31(1): 46-50.
13. Szwajcer D, Czaykowski P, Turner D. Assessment and management of febrile neutropenia in emergency departments within a regional health authority - a benchmark analysis. *Curr Oncol*. 2011; 18(6): 280-284.
14. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The use of noncarbapenem β -lactams for the treatment of extended-spectrum β -lactamase infections. *CDI*. 2017;64.
15. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update. *Adv Hematol*[Internet]. 2014 [cited 2019 April 20]; 986938, Available from: DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/986938>.