

S. Kljucar¹
K. L. Rost²
H. Landen³

Ciprofloxacin in der Therapie der nosokomialen Pneumonie: Eine Anwendungsbeobachtung bei 676 Patienten

Ciprofloxacin in the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia: A Surveillance Study in 676 Patients

Originalarbeit

Zusammenfassung

Hintergrund: In dieser Anwendungsbeobachtung wurde untersucht, ob hoch dosiertes Ciprofloxacin unter Routinebedingungen dieselbe Wirksamkeit in der Therapie der nosokomialen Pneumonie erreicht wie in kontrollierten klinischen Studien. **Patienten:** An 87 intensivmedizinischen Zentren in Deutschland wurde bei 676 Patienten mit nosokomialer Pneumonie die Behandlung mit Ciprofloxacin i. v. dokumentiert. **Ergebnisse:** Die Wirksamkeit war bei 538 Patienten beurteilbar. Heilung oder Besserung wurde für 76% der Fälle dokumentiert. Bei unvorbehandelten Patienten war die Erfolgsrate unter Ciprofloxacin-Mono- (85,3%) oder -Kombinationstherapie (78,4%) höher als bei denjenigen, die Ciprofloxacin nach antibiotischer Vorbehandlung als Mono- (73,1%) oder Kombinationstherapie (69,2%) erhielten. Bei den 66 Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* als Erreger betrug die klinische Erfolgsrate 86,4%. Bei 21 Patienten (3,1%) traten insgesamt 32 unerwünschte Ereignisse in zumindest möglichem Zusammenhang mit Ciprofloxacin auf, die sämtlich reversibel waren. **Schlussfolgerungen:** Angesichts der hohen Erfolgsrate, selbst nach fehlgeschlagener Vorbehandlung, und des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles erscheint die hoch dosierte Ciprofloxacin-Therapie auch im Klinikalltag als wertvoller Bestandteil der kalkulierten Behandlung nosokomialer Pneumonien.

Abstract

Background: Controlled clinical trials have shown efficacy of high-dose ciprofloxacin for hospital-acquired (HAP) or nosocomial pneumonia. But it has yet to be demonstrated whether this good efficacy also holds true for routine intensive-care patients outside of controlled trials. **Patients:** In a post-marketing surveillance study at 87 intensive-care units in Germany we analyzed 676 cases of nosocomial pneumonia treated with intravenous ciprofloxacin in a daily dosage of at least 400 mg. **Results:** 538 (80%) patients were evaluable for efficacy. Cure or improvement was reported in 76% of the cases. Clinical success rate was higher in previously untreated patients receiving ciprofloxacin as monotherapy (85.3%) or in combination with other antibiotics (78.4%) than in those who received ciprofloxacin as monotherapy (73.1%) or as combination therapy (69.2%) after an antibiotic pretreatment. In the 66 patients with *Pseudomonas aeruginosa* as causal pathogen, clinical success rate was 86.4%. 32 adverse events classified as possibly or probably related to ciprofloxacin occurred in 3.1% of patients; all of those were reversible. **Conclusions:** Due to the high success rate, even in cases with failed antimicrobial pretreatment, and the favourable risk-benefit ratio of high-dose ciprofloxacin, ciprofloxacin appears to be an attractive choice in the empiric treatment of hospital-acquired pneumonia.

599

Einleitung

Die Wirksamkeit von Ciprofloxacin bei nosokomialer Pneumonie ist durch randomisierte klinische Studien gut dokumentiert

[1–8]. Aufgrund oft hochselektierter Patientenkollektive wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse klinischer Prüfungen auf die Routineversorgung immer wieder diskutiert. Daher wurde nun die Wirksamkeit einer intravenösen Behandlung mit Ciproflox-

Institutsangaben

¹DRK-Kliniken Westend, Zentrale Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Berlin

²Parexel GmbH, Clinical Pharmacology Division; DRK-Kliniken Westend, Berlin

³Bayer Vital GmbH, Pharma Medizin, Leverkusen

Korrespondenzadresse

Dr. S. Kljucar · DRK-Kliniken Westend · Zentrale Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin · Spandauer Damm 130 · 14050 Berlin

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 599–604 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

acin an Patienten mit nosokomialer Pneumonie aus verschiedenen intensivmedizinischen Behandlungszentren Deutschlands in einer Anwendungsbeobachtung untersucht.

Patienten und Methoden

Beobachtungszentren und Auswahl der Patienten: Diese Anwendungsbeobachtung erfolgte von Januar 1996 bis April 1998 an 87 Zentren mit inneren und postoperativen Intensivstationen in Deutschland. Es wurden Patienten mit nosokomialer Pneumonie beobachtet, bei denen der behandelnde Arzt die Diagnose und die Indikation zur Behandlung mit mindestens 1 × 400 mg Ciprofloxacin i.v. (Ciprobay® 400 mg Infusionslösung, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) gestellt hatte. Die Einstufung von Allgemeinzustand sowie Art und Schweregrad der Pneumonie erfolgte nach Urteil des behandelnden Arztes, der auch über die Diagnostik, Auswahl der Antibiotika, Behandlungsdauer, eine mögliche Umstellung auf orale Therapie, Art und Umfang jeder Behandlung einschließlich der von Begleiterkrankungen entschied. Alle Patienten wurden in die Verträglichkeitsanalyse einbezogen. Die Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt nur Patienten, die tatsächlich eine nosokomiale Pneumonie hatten und für mindestens 3 Tage mit mindestens 2 × 400 mg Ciprofloxacin i.v. pro Tag behandelt wurden, sofern ausreichende Befunde vor und nach der Therapie mit Ciprofloxacin vorlagen.

Die Diagnose sollte sich an folgenden Symptomen orientieren:

1. Neues und persistierendes Infiltrat im Thorax-Röntgenbild
2. Physikalische Befunde einer Pneumonie
3. Fieber über 38,5 °C oder Hypothermie unter 36 °C
4. Purulentes Tracheobronchialsekret
5. Nachweis eines typischen Pneumonieerregers
6. Leukozytose über 10.000/µl oder Leukopenie

In die Analyse pneumoniespezifischer klinischer Untersuchungsbefunde gingen nur Patienten ein, für die ein Befund vor (Baseline) und nach Ciprofloxacin-Behandlung (Endpoint) vorlag. Baseline-Befunde wurden nur gewertet, wenn sie bei Beginn der Ciprofloxacin-Therapie nicht älter als 11 Tage waren. Endpoint-Werte mussten am letzten Tag der Ciprofloxacin-Gabe bis spätestens 11 Tage danach erhoben sein.

Behandlungsgruppen: Die Patienten wurden in zwei Altersgruppen (≤65 Jahre, >65 Jahre) unterteilt sowie nach der Behandlungsart der nosokomialen Pneumonie stratifiziert, wobei vier Therapiesituationen unterschieden wurden:

Monotherapie: Antibiotische Vortherapie bis höchstens 3 Tage vor Beginn und Anschlusstherapie frühestens ab dem letzten Tag der Behandlung mit Ciprofloxacin. Keine Begleittherapie.

Kombinationstherapie: Keine antibiotische Vortherapie ab 2 Tage vor Beginn und begleitende Antibiotika frühestens zu Beginn, spätestens jedoch einen Tag vor Ende der Behandlung mit Ciprofloxacin.

Folge-Monotherapie: Antibiotische Vortherapie frühestens 2 Tage vor bzw. spätestens bei Beginn der Ciprofloxacin-Behand-

lung abgesetzt, keine Begleittherapie und antibiotische Anschlusstherapie frühestens am letzten Behandlungstag,

Folge-Kombinationstherapie: Antibiotische Therapie mindestens an einem der beiden Tage vor Ciprofloxacin und begleitende Antibiotika spätestens ab einen Tag vor Ende der Behandlung mit Ciprofloxacin.

Beurteilung der Wirksamkeit: Primäres Kriterium der Wirksamkeit war die klinische Beurteilung des Krankheitsverlaufes durch den behandelnden Arzt:

Heilung: Kein pulmonaler Infektionsbefund mehr vorhanden, Elimination aller klinischen Symptome,

Besserung: Abklingen der klinischen Symptome in einem Umfang, der Absetzen der Medikation gerechtfertigt,

Therapieversagen: Persistenz pulmonaler Infektionszeichen oder Tod durch pulmonale Infektion

Nicht beurteilbar: z.B. Verlegung oder Tod durch andere Ursachen.

Beurteilungskriterien waren u.a. die Symptome Fieber, Schüttelfrost, Zyanose, Husten und Auswurf sowie die Höhe des C-reaktiven Proteins (CRP). Zum Zeitpunkt der Diagnose war bei 90,1% der Patienten ein pulmonales Infiltrat dokumentiert, bei 79,2% physikalische Befunde einer Pneumonie, bei 75,7% Fieber < 38,5 °C oder Hypothermie < 36 °C, bei 73,4% purulentes Tracheobronchialsekret, bei 76% eine Leukozytose > 10G/l oder Leukopenie, bei 54,8% ein spezifischer Erreger. Bei über 90% der Patienten beider Kollektive waren mindestens drei Kriterien dokumentiert.

Ergebnisse

Patienten: Alle 676 dokumentierten Patienten gingen in die Verträglichkeitsanalyse ein. In der Altersgruppe bis 65 Jahre (n = 372; 55,0%) lag der Anteil der Frauen bei 27,4%, für die über 65-jährigen Patienten (n = 304; 45,0%) bei 36,8%. Das mittlere Alter (arithmetischer Mittelwert ± Standardabweichung) war 59,9 ± 16,3 Jahre. 538 Patienten (79,6%) erfüllten die Kriterien zum Einschluss in die Wirksamkeitsanalyse.

Pneumonie: Bei 549 Patienten (81,2%) lag eine akute, bei 21 (3,1%) eine chronische und bei 105 (15,5%) eine rezidivierende Pneumonie vor. Der Allgemeinzustand wurde für 247 (36,5%) Patienten als schlecht und für 314 (46,4%) als mäßig bezeichnet. Die Infektion wurde bei 364 (53,8%) Patienten als „schwer“ eingestuft.

Stationäre Aufenthaltsdauer: Der Aufenthalt auf der Intensivstation bis Therapiebeginn mit Ciprofloxacin betrug bei 231 (42,9%) Patienten bis zu 7 Tage, bei 148 (27,5%) 8 bis 14 Tage, bei 93 (17,3%) 2 bis 4 Wochen und bei 66 (12,3%) bis zu 6 Monate.

Begleiterkrankungen, Begleitmedikation: Mehr als 96% der Patienten hatten mindestens eine Begleiterkrankung, bei 373

(55,5%) waren es sogar mehr als vier. Aufgrund von Begleiterkrankungen erhielten 91,9% der Patienten mindestens ein Medikament; im Mittel waren es etwa vier. Am häufigsten wurden Digitalis-Präparate (n = 161), Furosemid (n = 159), Heparine (n = 124), Acetylcystein (n = 113), Dopamin (n = 113), Nitrate (n = 105) und Insulin-Präparate (n = 104) verordnet.

Dauer und Dosierung der Ciprofloxacin-Therapie: Die mittlere Behandlungsdauer mit Ciprofloxacin im Wirksamkeitskollektiv war bei Mono- und Kombinationstherapie mit $7,9 \pm 3,4$ bzw. $7,7 \pm 3,0$ Tagen vergleichbar, bei Mono- und Kombinations-Folgetherapie mit $8,2 \pm 2,9$ bzw. $9,5 \pm 3,6$ Tagen jedoch unterschiedlich.

Die häufigste i. v. Tagesdosis war 800 mg Ciprofloxacin (n = 404). Niedrigere (400 mg; n = 75) oder höhere Tagesdosen (1200 mg; n = 55) wurden seltener verabreicht. Zwischen den Behandlungsgruppen bestanden kaum Unterschiede in der Tagesdosis. Patienten bis 65 Jahre erhielten häufiger höhere Dosen und seltener niedrigere Dosen als 800 mg pro Tag Ciprofloxacin als die über 65-jährigen Patienten. Nur bei 48 Patienten wurde Ciprofloxacin von i. v. auf orale Gabe umgestellt.

Kombination von Ciprofloxacin mit anderen Antibiotika: Insgesamt erhielten 251 Patienten der Wirksamkeitsanalyse (46,6%) eine Kombinationstherapie, wobei am häufigsten ein (n = 184) oder zwei (n = 52) zusätzliche Antibiotika eingesetzt wurden. Bei 79 (31,5%) der 251 Patienten wurde eine Antibiotikabehandlung fortgeführt, bei 109 (43,4%) wurde diese mit der Ciprofloxacin-Behandlung begonnen, bei weiteren 33 (13,2%) wurden andere Antibiotika 1–2 Tage nach Einführung von Ciprofloxacin angesetzt. Bei 30 (12,0%) Patienten wurde die antibiotische Therapie im Verlauf von 3–8 Tagen erweitert. Die Reduktion der β -Lactamantibiotika von 439 vor Gabe von Ciprofloxacin auf 98 bei Kombinationstherapie spiegelt offenbar die Strategie wider, mit dem Wechsel zu Ciprofloxacin β -Lactam-resistente Problemkeime zu treffen. Entsprechend wurde Ciprofloxacin vorwiegend mit Aminoglykosiden (n = 85), Glykopeptiden (74) sowie Imidazolderivaten (44) und β -Lactamase-festen Penicillinen bzw. β -Lactamasehemmern (40) kombiniert, seltener dagegen mit einfachen Penicillinen (31), Lincosamiden (21), Cephalosporinen (15) und Carbapenemen (12).

Bei 302 (56,1%) Patienten wurde Ciprofloxacin verabreicht, nachdem bereits eine Vorbehandlung mit einem (n = 171), zwei (n = 104) oder mehr Antibiotika erfolgt war (Folgetherapie).

Klinische Beurteilung des Behandlungserfolges

Gesamt: Bei 410 (76,2%) Patienten der Wirksamkeitsanalyse wurde eine Heilung oder Besserung erreicht. „Nicht beurteilbar“ waren 44 Patienten (8,2%), 16 davon wegen Tod meist an Herz- oder Multiorganversagen als Folge des natürlichen Verlaufs vorbestehender Grunderkrankungen.

Mono- oder Kombinationstherapie: Bei den 287 Patienten, die Ciprofloxacin als Monotherapie erhielten, betrug die Erfolgsquote mit vs. ohne antibiotische Vorbehandlung 73,1 zu 85,4%. Bei den 251 Patienten, die Ciprofloxacin zusammen mit anderen Antibiotika verabreicht bekamen, betrug der Behandlungserfolg mit vs. ohne antibiotische Vorbehandlung 69,2 gegenüber 78,5%.

Antibiotische Vorbehandlung: Die Erfolgsquote betrug bei den 236 Patienten ohne antibiotische Vorbehandlung insgesamt 83,5% (n = 196), wobei die Ciprofloxacin-Monotherapie in 85,4% und die Kombinationstherapie in 78,5% der Fälle erfolgreich war. Bei 214 (70,9%) der 302 Patienten mit antibiotischer Vorbehandlung konnte mit der Einführung von Ciprofloxacin noch eine Heilung oder Besserung erzielt werden. Die Erfolgsquote betrug unter Ciprofloxacin-Monotherapie 73,1% (95 von 130) und bei Kombination mit anderen Antibiotika 69,2% (119 von 172). Therapieversagen wurde bei 59 (19,5%) dieser Patienten festgestellt, während 29 (9,6%) nicht beurteilt werden konnten.

Bei 57 (86,4%) von 66 Patienten mit Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* als verursachendem Erreger war die Behandlung mit Ciprofloxacin klinisch erfolgreich und nur bei 6 (9,1%) nicht erfolgreich. 3 Patienten waren nicht beurteilbar.

Abb. 1 zeigt die Verteilung der klinischen Endpunkte für die Therapiegruppen.

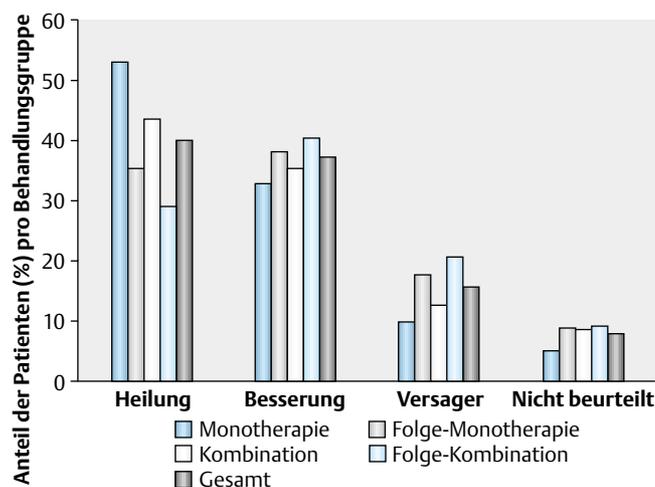


Abb. 1 Behandlungserfolg der Therapie mit Ciprofloxacin.

Schweregrad: Die Heilungsrate war bei „nicht schweren“ Pneumonien (45,6%) höher als bei schweren (34,5%), während in der Rate der Besserungen kein Unterschied bestand. Therapieversager wurden mit 19,9% häufiger bei schwerer als bei „nicht schwerer“ Pneumonie (10,5%) beobachtet.

Alter: Eine Heilung konnte bei 37,2% der bis zu 65-jährigen und bei 42,1% der über 65-jährigen Patienten erreicht werden. Eine Besserung wurde bei 40,2% der bis zu 65-jährigen und bei 32,6% der über 65-jährigen Patienten erzielt.

Bakteriologische Untersuchungen: Bei 236 Patienten der Wirksamkeitsanalyse konnten insgesamt 344 verursachende Erreger nosokomialer Pneumonien identifiziert werden. Die häufigsten verursachenden Erreger waren *Pseudomonas* (66), Klebsiellen (40), andere Enterobakterien (83), *Staph. aureus* (42), Enterokokken (24), *Streptococcus* spp. (20) und *Acinetobacter* spp. (18). Die Sensitivitätsrate der verursachenden Erreger lag je nach Therapiegruppe zwischen 74,4 und 95,0%. Ciprofloxacinresistent waren am häufigsten Enterokokken (9/20), *Staphylococcus aureus*

(8/42) und andere Staphylokokken (2/8). Nur bei 10 Patienten wurde ein sensibler Keim unter Therapie resistent.

Bakteriologischer Erfolg: Die Analyse von 295 Nachuntersuchungen ergab, dass 102 (34,6%) vor Behandlung nachgewiesene Erreger sicher und 171 (58,0%) wahrscheinlich eliminiert wurden. Nur bei 22 (7,5%) Erregern war von einer Persistenz auszugehen, am häufigsten bei *Staphylococcus aureus* und *Acinetobacter* spp. Die Erregerpersistenz war mit je ca. 10% der auswertbaren Fälle in den Behandlungsgruppen am höchsten, bei denen eine andere Antibiotikatherapie mit Ciprofloxacin fortgesetzt wurde.

Klinische Untersuchungsbefunde

Der Beurteilung der klinischen Befunde wurden hinsichtlich Bewusstseinszustand, Atmung und Röntgenbild alle verfügbaren Daten zugrunde gelegt. Bei den übrigen Parametern (siehe Tab. 1) wurden nur Patienten berücksichtigt, von denen Befunde vor und nach der Behandlung mit Ciprofloxacin vorlagen.

Vor Beginn der Behandlung mit Ciprofloxacin wurden 369 von 634 Patienten beatmet. Bei 175 (47,4%) davon normalisierte sich die Atmung unter der Therapie. Achtzehn (2,8%) Patienten wurden beatmungspflichtig. Der Bewusstseinszustand hatte sich bei 161 von 425 (37,9%) Patienten von „nicht orientiert“ nach Abschluss der Behandlung mit Ciprofloxacin zu „orientiert“ gebes-

sert. Nur bei 16 von 185 zuvor orientierten Patienten verschlechterte sich der Bewusstseinszustand. Der Anteil der Patienten (n = 634) mit Infiltrat im Röntgenbild ging von 67,8% auf 27,1% zurück.

12 Patienten zeigten eine Leukopenie, möglicherweise im Rahmen einer Anergie bei schwerer nosokomialer Pneumonie. Insgesamt ging die Leukozytenzahl unter Behandlung mit Ciprofloxacin um ca. 20% zurück. Wie aus Tab. 1 ersichtlich, war der CRP-Wert am Ende der Behandlung mit Ciprofloxacin nur noch etwa halb so hoch wie vor Beginn der Behandlung. Zwischen beiden Altersgruppen bestand kein Unterschied. Erhöhte CRP-Konzentrationen normalisierten sich am häufigsten unter Monotherapie und Folge-Monotherapie. Akute Symptome schwerer Pneumonien wie Zyanose und Schüttelfrost waren zu Behandlungsende bei ca. 90% der Patienten nicht mehr vorhanden. Dem gegenüber verschwanden die Symptome Husten und Auswurf innerhalb der maximal 11-tägigen Nachbeobachtung nur bei 40–50% der Patienten.

Unerwünschte Ereignisse

Von 676 Patienten hatten 113 (16,7%) insgesamt 157 unerwünschte Ereignisse (UE) unter der Behandlung mit Ciprofloxacin. Die UE-Häufigkeit war 15,9% bei Patienten bis zu 65 Jahren bzw. 17,8% bei denen über 65 Jahre.

Tab. 1 Veränderung klinischer Untersuchungsbefunde vor und nach Therapie mit Ciprofloxacin

	n	Baseline	Endpoint	Änderung
beatmete Patienten (n)	634	369	212	- 42,5%
Bewusstseinszustand „nicht orientiert“ (n)	634	425	280	- 34,1%
„Infiltrat“ (n) im Thorax-Röntgen	676	458	172	- 62,4%
Temperatur (° C), gesamt ¹	535	38,60 ± 0,95	37,49 ± 0,92	- 1,11 ± 1,19
Schüttelfrost gesamt ¹	535	79 (14,8%)	11 (2,05%)	- 86,1%
Schüttelfrost ²	532			
schwere Pneumonie	293	51 (17,4%)	2 (0,68%)	- 96,1%
nicht schwere Pneumonie	239	28 (11,7%)	9 (3,76%)	- 67,9%
Zyanose gesamt ¹	535	128 (23,9%)	18 (3,36%)	- 85,9%
Zyanose ²	532			
schwere Pneumonie	293	91 (31,1%)	8 (2,73%)	- 91,2%
nicht schwere Pneumonie	239	37 (15,5%)	18 (4,18%)	- 73,0%
Husten gesamt ¹	510	273 (53,5%)	145 (28,4%)	- 46,9%
Husten ²	507			
schwere Pneumonie	275	139 (50,5%)	83 (30,2%)	- 40,3%
nicht schwere Pneumonie	232	132 (56,9%)	61 (26,3%)	- 54,8%
Auswurf gesamt ¹	535	458 (85,6%)	292 (54,6%)	- 36,3%
Auswurf ²	532			
schwere Pneumonie	293	263 (89,8%)	183 (62,5%)	- 30,4%
nicht schwere Pneumonie	239	192 (80,3%)	107 (44,8%)	- 44,3%
Leukozyten (G/l), gesamt ¹	535	14,9 ± 7,13	12,2 ± 6,45	- 18,3%
Leukozyten (G/l) ²	532			
schwere Pneumonie	293	15,4 ± 7,92	12,2 ± 6,62	- 20,8%
nicht schwere Pneumonie	239	14,3 ± 6,02	12,2 ± 6,26	- 15,1%
C-reaktives Protein (mg/l)*, gesamt ¹	449	50,7 ± 3,87	24,9 ± 4,95	- 50,8%
C-reaktives Protein (mg/l)* ²	446			
schwere Pneumonie	258	53,6 ± 3,84	28,9 ± 4,75	- 54,0%
nicht schwere Pneumonie	188	46,8 ± 3,92	20,2 ± 5,13	- 43,2%

¹ Baseline und Endpoint für jeden Patienten vorhanden. Für 3 zusätzliche Patienten lag infolge von Tod unter Therapie kein Endpoint vor.

² Bei 3 Patienten fehlte die Angabe des Infektionsschweregrads. * Geometrischer Mittelwert

Tab. 2 Unerwünschte Ereignisse mit möglicher oder wahrscheinlicher Beziehung zur Behandlung mit Ciprofloxacin und deren Verlauf

	reversibel		Besserung		unverändert		keine Nachuntersuchung	
	≤ 65	> 65	≤ 65	> 65	≤ 65	> 65	≤ 65	> 65
Alter (Jahre)	≤ 65	> 65	≤ 65	> 65	≤ 65	> 65	≤ 65	> 65
Leukopenie		1 ^{*a}						
Thrombozytopenie		2 ^{*a}						
allergische Reaktion	1 ^a	1 ^a			1 ^a			
Hautausschlag	2 ^a	3 ^a						
Feindseligkeit		1 ^b						
Verwirrtheit	1 ^a	1 ^b						
Bilirubinämie				2				
Insulin-Überdosierung		1 ^{*a}						
Hypoglykämie		1 ^{*a}						
Nierenfunktionsstörung	1 ^b							
cholest. Ikterus	1						1	
Anstieg der γ -GT			1	1		1	1	
abnorm. Leberfunktionstest		1 ^a	1	1		1	1	1
Pankreatitis	1 ^b							
gesamt	7	12	2	4	1	2	3	1

* Dies war der einzige Patient mit Verlängerung des stationären Aufenthaltes in dieser Gruppe. ^a Ciprofloxacin wurde abgesetzt (Ausnahme: ein Pat. ≤ 65 Jahre mit Hautausschlag). ^b Die Dosis von Ciprofloxacin wurde reduziert.

48 (7,1%) Patienten verstarben während der Studie. Bei ihnen traten insgesamt 49 UE auf („Tod“: n = 18; Herz-Kreislauf-System: n = 13, gesamter Körper: n = 8, Atemwegssystem: n = 6, ZNS: n = 3; „akutes Nierenversagen“: n = 1). Haupttodesursachen waren septischer Schock (n = 6), kardiale Todesursachen (n = 4), Multiorganversagen ohne Sepsis (n = 3) sowie Thrombosen/Embolien (n = 3). Bei 43 Patienten (bis 65 Jahre: n = 18; über 65 Jahre: n = 25) wurde der Tod als Folge des natürlichen Krankheitsverlaufs angesehen, in 5 Fällen fehlte eine Angabe. Für keines der UE mit Todesfolge wurde ein auch nur möglicher Zusammenhang mit Ciprofloxacin dokumentiert.

Nur 32 UE wurden von den Behandlern in möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Gabe von Ciprofloxacin gesehen (bis 65 Jahre: 10 UE bei 9 Patienten; über 65 Jahre: 22 UE bei 12 Patienten). Nur bei zwei Patienten über 65 Jahren waren diese UE von schwerer Intensität (eine Thrombozytopenie, eine Hypoglykämie durch Insulin-überdosierung bei insulinpflichtigem Diabetiker). Bei fünf Patienten, bei denen erhöhte Laborwerte als UE gewertet wurden, lagen schon vor Behandlungsbeginn mit Ciprofloxacin Werte außerhalb des Normalbereiches vor.

Tab. 2 gibt einen Überblick über alle unerwünschten Ereignisse mit zumindest möglicher Beziehung zur Behandlung mit Ciprofloxacin und deren Verlauf. Bei keinem Patienten trat im weiteren Verlauf eine Verschlechterung ein. Bei 11 dieser Patienten wurde Ciprofloxacin abgesetzt. Darüber hinaus erfolgte nur bei zwei weiteren der 676 Patienten ein Abbruch der Behandlung wegen eines UEs, je einmal wegen Sepsis und Harnwegsinfekt. Insgesamt wurde die Ciprofloxacin-Behandlung bei 98 Patienten (14,5%) vorzeitig beendet. Die hierfür häufigst genannten Gründe waren Tod (29), Erregerwechsel/Resistenz (26), Therapieversagen (21).

Diskussion

In dieser Anwendungsbeobachtung an 676 Patienten wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciprofloxacin für die Indikation Nosokomiale Pneumonie auf Intensivstationen untersucht. Um die Routineversorgung wirklichkeitsgetreu abzubilden, oblag Diagnosestellung und Einstufung der Patienten allein dem Urteil der Behandler. Lediglich zur klinischen Beurteilung des Therapieerfolgs waren Kriterien vorgegeben. Diese Methodik unterliegt mehr Störfaktoren als randomisierte Studien und hat den Nachteil nicht normierter Einstufungskriterien. Dem stehen jedoch als Vorteil an einem großen, nicht selektierten Patientenkollektiv, unter Realbedingungen gewonnene und damit auf den Klinikalltag gut übertragbare Ergebnisse gegenüber.

Mit ca. 39% Heilung und ca. 37% Besserung, die das Absetzen der Antibiotika rechtfertigte, entspricht die klinische Erfolgsrate den Ergebnissen kontrollierter Prüfungen [1,4,6,8,9]. Es gab keinen wesentlichen Unterschied zwischen Patienten bis zu 65 Jahren und über 65 Jahre. Die höchsten Heilungsraten wurden in den Behandlungsgruppen ohne vorherige Antibiotikatherapie erzielt. Eine Besserung war andererseits in den Behandlungsgruppen mit antibiotischer Vorbehandlung häufiger, was insofern verständlich ist, als bei diesen protrahierten, oft schwereren Krankheitsverläufen mit verzögerter Heilung zu rechnen ist. Immerhin war zu Behandlungsbeginn mehr als die Hälfte der Patienten beatmungspflichtig, bei der Abschlussbeurteilung war es nur noch ein Drittel. Bei Problempatienten mit langer Behandlungsdauer weist das Absetzen jeder antibiotischen Behandlung auf einen Therapieerfolg von Ciprofloxacin hin.

Behandlungserfolge von etwa 73 und 69% bei zuvor fehlgeschlagener Therapie, vor allem mit β -Lactamantibiotika, sowie Erfolgsraten von 72% bei Patienten mit schweren Pneumonien bestätigen die Wirksamkeit von Ciprofloxacin in klinischen Prob-

lemsituationen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine gezielte antibiotische Therapie mangels mikrobiologischer Befunde bei über 50% der Patienten nicht möglich war. Wenn daher nur bei 39% (51 von 130) Patienten mit vorheriger Antibiotika-Therapie ein Erregernachweis vorlag, die Erfolgsquote unter Folge-Monotherapie mit Ciprofloxacin aber noch 73% (95 von 130) betrug, so konnte durch die kalkulierte antibiotische Behandlung mit Ciprofloxacin bei über der Hälfte meist schwerkranker Patienten nach vorheriger ineffizienter Antibiose eine Heilung oder Besserung erzielt werden. Dies galt in gleicher Weise auch für die Kombination von Ciprofloxacin mit anderen Antibiotika bei zuvor erfolglos behandelten Patienten.

Auch die mikrobiologischen Befunde beim Teilkollektiv der Patienten mit Erregernachweis bestätigen daher die hohe Erfolgsrate einer kalkulierten antibiotischen Therapie mit Ciprofloxacin.

Zu den häufigsten klinischen Befunden – neben der körperlichen Untersuchung – gehörten Infiltrate im Thorax-Röntgen, erhöhtes CRP, Leukozytose sowie Husten mit Auswurf. Nur bei 20–25% der Patienten lag eine Zyanose oder Schüttelfrost vor, die zum Therapieende bei 80–90% nicht mehr vorhanden waren. Leukozytose und Husten waren ebenfalls für die Mehrzahl der Patienten zu Behandlungsende nicht mehr dokumentiert. Hingegen war das CRP nur bei einem Teil der Patienten wieder normalisiert. Ganz abgesehen vom breiten Zeitfenster der Erfassung haben hierzu vermutlich auch die schweren Grunderkrankungen vieler Patienten beigetragen, die ihrerseits diesen Wert erhöhen, durch die Therapie aber nicht beeinflusst werden. Der Rückgang dieser objektivierbaren Befunde korrespondiert daher weitgehend mit der klinischen Gesamtbeurteilung der Patienten durch den behandelnden Arzt.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in dieser Anwendungsbeobachtung mit 16,7% der Patienten etwas höher als in einer früheren Metaanalyse [9]. In diese Untersuchung war jedoch ein hoher Anteil schwerkranker Patienten der Intensivmedizin einbezogen, darunter 48 Patienten, die an ihrer Grunderkrankung verstarben. Nur 3,1% der Patienten hatten ein unerwünschtes Ereignis, für das eine Beziehung zu Ciprofloxacin vermutet wurde. Fast alle Ereignisse waren spätestens nach Absetzen von Ciprofloxacin reversibel oder gebessert. Das aus dieser Anwendungsbeobachtung resultierende günstige Nutzen-Risiko-Profil erlaubt den Schluss, dass unter hochdosierter Cipro-

floxacin-Behandlung selbst bei schwerkranken Patienten unerwünschte Ereignisse nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Schlussfolgerungen

Die Erfolgsrate der Behandlung nosokomialer Pneumonien mit Ciprofloxacin unter intensivmedizinischen Routinebedingungen liegt mit etwa 76% auf demselben Niveau wie in kontrollierten Studien. Selbst bei fehlendem Erregernachweis und erfolgloser Vorbehandlung mit anderen Antibiotika kann bei hochdosierter Ciprofloxacin-Behandlung mit mindestens 50% Erfolgsrate gerechnet werden. Die Behandlung birgt nur geringe und beherrschbare Risiken. Ciprofloxacin – allein oder in Kombination – erscheint daher geeignet zur gezielten wie zur kalkulierten antibiotischen Behandlung von nosokomialen Pneumonien aller Schweregrade.

Literatur

- 1 Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 547–557
- 2 Hirata-Dulas CAI, Stein DJ, Guay DRP. A randomized study of ciprofloxacin versus ceftriaxone in the treatment of nursing home-acquired lower respiratory tract infection. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 979–985
- 3 Khan FA, Basir R. Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs. ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. *Chest* 1989; 96: 528–537
- 4 Kljucar S, Heimesaat M, Bauernfeind A et al. Wirksamkeit und Sicherheit von Ciprofloxacin. In: Adam D. (Hrsg.). *Ciprobay: Perspektiven aus 5 Jahren klinischer Erfahrung*. Symposium Köln. München, Bern, Wien, New York: W. Zuckschwerdt Verlag, 1992
- 5 Lode H, Wiley E, Olschewski P et al. Prospective randomized clinical trials of new quinolones versus β -lactam antibiotics in lower respiratory tract infections. *Scand J Infect Dis* 1990; 68 (Suppl): 50–55
- 6 Saviteer SR, Samsa GP, Rutala WA. Nosocomial infections in the elderly. Increased risk per hospital day. *Am J Med* 1988; 84: 661–666
- 7 Schentag JJ. The relationship between ciprofloxacin blood concentrations, MIC values, bacterial eradication, and clinical outcome in patients with nosocomial pneumonia. In: Garrard C (Hrsg.). *Ciprofloxacin i. v. Defining its Role in serious Infections*. Berlin: Springer Verlag, 1994: 49–57
- 8 Torres A et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomised comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 2000; 55: 1033–1039
- 9 Wolfson JS, Hooper DC. Overview of fluoroquinolone safety. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl. 6A): 153–161