

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, MRT = gemiddelde verblijftijd in de blaas, Clr = renale klaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Drusano GL ea. Pharmacokinetics of intravenously administered ciprofloxacin in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:860-4.	3	$t_{1/2}$ verlengd van 4.27 ± 0.84 uur bij 8 gezonde personen naar 6.12 ± 1.61 uur bij Clcr 68-78 ml/min (n=5), 7.70 ± 1.22 uur bij Clcr 13-57 ml/min (n=11), 8.55 ± 3.27 uur bij 8 anefrische personen na 1-malig 200 mg intraveneus. Een sterke correlatie wordt gevonden tussen Clcr en de renale klaring.	"The presence of a large, relatively invariant, metabolic clearance pathway for ciprofloxacin ensures that even anephric patients will still have a substantial serum clearance. Because of this, reductions in the daily dose for patients with declining renal function should be limited to a maximum of 50% initiated between 1.2 and 1.8 liters/h per 1.73 m^2 (20 to 30 ml/min per 1.73 m^2) and, because the variation in half-lives is large, the maximum dosing interval for patients with serious infections should be 12 h."
Forrest A ea. Relationships between renal function and disposition of oral ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1537-40.	3	Toename AUC _{0-∞} van 17.8 ± 3.3 mg·h/l/ 1.73 m^2 bij 8 personen met een normale nierfunctie naar 28.2 ± 10.0 mg·h/l/ 1.73 m^2 bij Clcr 3.7 ± 0.5 l/h/ 1.73 m^2 (n=6), 30.0 ± 9.8 mg·h/l/ 1.73 m^2 bij Clcr 1.9 ± 1.0 l/h/ 1.73 m^2 (n=10) en 32.6 ± 12.0 mg·h/l/ 1.73 m^2 bij 8 anurische personen, na 1-malig 750 mg oraal. De renale klaring neemt af, evenals de totale klaring. Andere farmacokinetische parameters zijn niet significant anders bij de verschillende groepen. Voor de anurische personen is er een behoorlijke intervariabiliteit in $t_{1/2}$.	"since ciprofloxacin is not thought to have a narrow therapeutic index, we believe that a single-step reduction to two-thirds the normal daily dose, at Clcr ≤ 1.2 l/h per 1.73 m^2 (Clcr < 20 ml/min), should be appropriate. Since the half-lives for the anuric subjects spanned a threefold range (3.8-12.6 h), we suggest that, to lessen the likelihood of long periods below MIC for the pathogen, dosage reduction is best accomplished by decreasing the dosage size instead of prolonging the dose interval. On the basis of the mean pharmacokinetic parameter values observed at each Clcr, this dosing strategy should maintain steady-state peak concentrations and average concentrations within $\pm 12\%$ and $\pm 19\%$, respectively, of those achieved by normal doses in normal subjects."
Boelaert J ea. The pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with impaired renal function. J Antimicrob Chemother 1985;16:87-93.	3	$t_{1/2}$ verlengd met factor 2 bij 6 personen met Clcr < 20 ml/min/ 1.73 m^2 in vergelijking met 6 gezonde personen. Bij 5 dialysepatiënten neemt de waarde niet significant toe. AUC ₀₋₂₄ verdubbelt bij de personen met een verminderde nierfunctie in vergelijking met de controlegroep. Het onderzoek is uitgevoerd na 1-malig 250 mg oraal.	"If one wants to maintain in patients with severe renal failure (Clcr < 20 ml/min), plasma concentrations in the same range as those in patients with normal renal function, the maintenance dose of ciprofloxacin should be halved; with a Clcr higher than 20 ml/min, the usual dose can probably be maintained."

Singlas E ea. Pharmacokinetics of ciprofloxacin tablets in renal failure; influence of haemodialysis. Eur J Clin Pharmacol 1987;31:589-93.	3	Er is een significante correlatie tussen de renale klaring en Clcr. $t_{1/2}$ en MRT zijn niet significant langer bij 15 personen met Clcr < 30 ml/min in vergelijking met 5 personen met een normale nierfunctie na 1-malig 500 mg oraal. Er is een grote intervariabiliteit van de verschillende parameters. De totale lichaamsklaring is wel verminderd. Ciprofloxacin wordt gedeeltelijk verwijderd door hemodialyse.	"we recommend that uraemic patients should receive 500 mg ciprofloxacin every 24 h. This regimen will lead to peak concentration slightly higher than in normal subjects (3.5 mg/l) and to identical minimal concentrations (0.4 mg/l)..." <i>Auteur vermeldt niet vanaf welke Clcr patiënten als 'uraemic' worden aangeduid.</i>
Shah A ea. Pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin in normal and renally impaired subjects. J Antimicrob Chemotherapy 1996;38:103-16.	4	Toename AUC en $t_{1/2}$ en afname renale klaring in 3 groepen patiënten met verminderde nierfunctie vergeleken met een groep personen met normale nierfunctie. <u>groep 1</u> (n=10) Clcr > 90 ml/min/1.73m ² na 400 mg iv elke 8 uur: AUC 10.2 mg.h/l, $t_{1/2}$ 4.59 uur, Clr 0.234 l/h/kg; <u>groep 2</u> (n=11) Clcr 62.6-87.3 ml/min/1.73m ² na 400 mg iv elke 8 uur: AUC 15.4 mg.h/l, $t_{1/2}$ 5.23 uur, Clr 0.167 l/h/kg; <u>groep 3</u> (n=11) Clcr 31.3-59.9 ml/min/1.73m ² na 400 mg elke 12 uur: AUC 21.5 mg.h/l, $t_{1/2}$ 5.72 uur, Clr 0.087 l/h/kg; <u>groep 4</u> (n=10) Clcr 4.8-24.1 ml/min/1.73m ² na 300 mg iv elke 12 uur: AUC 30.1 mg.h/l, $t_{1/2}$ 8.33 uur, Clr 0.018 l/h/kg. Toename AUC en $t_{1/2}$ is ook te zien bij de 2 metabolieten (desethyleenciprofloxacin en sulfociprofloxacin).	Voor personen met Clcr > 60 ml/min/1.73 m ² en een ernstige infectie is het volgende schema goed: 400 mg om de 8 uur. Bij personen met Clcr 31-60 ml/min/1.73 m ² 400 mg om de 12 uur en Clcr ≤ 30 ml/min 400 mg om de 24 uur.
Webb DB ea. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in healthy volunteers and patients with impaired kidney function. J Antimicrob Chemotherapy 1986;18:suppl D 83-7.	3	Afname renale klaring van 136-508 ml/min bij Clcr > 80 ml/min (n=6) naar 96-243 ml/min bij Clcr 30-80 ml/min (n=6), 14-45 ml/min bij Clcr 10-30 ml/min (n=6) en 1-21 ml/min bij Clcr < 10 ml/min (n=6), na 1-malig 100 mg intraveneus. Ook AUC en plasmaklaring geven een correlatie met Clcr, maar niet zo goed als de renale klaring omdat er een variabiliteit is in de niet-renale klaring.	De auteurs stellen een volgend schema voor: Clcr > 50 ml/min/1.73 m ² : 200 mg/12 uur bij systemische infecties en 100 mg/12 uur bij urineweginfecties Clcr 30-50 ml/min/1.73 m ² : 150 mg/12 uur bij systemische infecties en 100 mg/12 uur bij urineweginfecties Clcr < 30 ml/min: 100 mg/12 uur bij systemische infecties en 100 mg/8 uur bij urineweginfecties
a) Gasser TC ea. Ciprofloxacin pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:709-12. b) Gasser TC ea. Pharmacokinetic study of ciprofloxacin in patients with impaired renal function. Am J Med 1987;82:suppl 4A 139-41.	3	AUC _{0-∞} bijna verdubbeld en $t_{1/2\beta}$ verlengd met factor ong. 1.7 bij 15 personen met Clcr 8-46 ml/min per 1.73 m ² in vergelijking met 17 personen met normale nierfunctie na 1-malig 500 mg oraal en na 1-malig 750 mg oraal. Bij verminderde nierfunctie zijn zowel de renale klaring als de niet-renale klaring statistisch verminderd. De renale klaring als functie van de endogene Clcr geeft een significante correlatie.	"A reduction in the ciprofloxacin dose by 50% appears indicated for patients with Clcr < 50 ml/min per 1.73 m ² if concentrations in serum comparable to those in sera of individuals with normal renal function are desired. "

Bergan T ea. Elimination of ciprofloxacin and three major metabolites and consequences of reduced renal function. Chemotherapy 1989;35:393-405.	3	$t_{1/2}$ verlengd van 5.8 ± 1.2 uur bij 4 personen met normale nierfunctie naar 10.8 ± 2.3 uur bij 4 personen met Clcr 10-30 ml/min na 1-malig 500 mg oraal. Toename AUC van 20.2 ± 6.7 uur naar 79.7 ± 44.8 mg·h/l. Toename van deze waarden is ook te zien bij de 3 metabolieten. Cumulatie vindt niet plaats omdat transintestinale eliminatie dit waarschijnlijk compenseert.	"Considering both the serum concentrations and the $t_{1/2}$ of ciprofloxacin and its three major metabolites in this study, one dose daily would seem warranted, in moderate to severe renal failure of clearances below 30 ml/min. This even applies to end-stage renal disease in patients who are regularly on haemodialysis."
SPC Ciprofloxacin 20-6-2014 (oraal) en 2-11-2017 (intraveneus)	0	Bij patiënten met Clcr < 30 ml/min kan de eliminatiehalfwaardetijd met een factor 2 zijn verlengd.	bij Clcr < 30ml/min: oraal 250-500 mg om de 24 uur; intraveneus 200-400 mg om de 24 uur hemodialyse en peritoneale dialyse: oraal 250-500 mg om de 24 uur; intraveneus 200-400 mg om de 24 uur. Op dagen van hemodialyse de dosis na de dialyse geven.
Rohwedder R ea. Transintestinal elimination of ciprofloxacin. Chemotherapy 1990;36:77-84.	3	$t_{1/2}$ verlengd van 3.9 ± 0.4 uur bij 5 personen met normale nierfunctie naar 11.2 ± 2.5 uur bij 5 personen met Clcr 8-16 ml/min na 1-malig 200 mg intraveneus. De totale hoeveelheid ciprofloxacin die teruggevonden wordt in de urine neemt af bij een verminderde nierfunctie, maar de hoeveelheid die in de feces wordt gevonden neemt toe.	'The extrarenal mode of elimination explains why ciprofloxacin in renal failure, consequently, rarely requires dosage adjustment.'

Ontkrachtend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Jones EM ea. The pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin 400 mg 12 hourly in patients with severe sepsis: the effect of renal function and intra-abdominal disease. J Antimicrob Chemotherapy 1997;40:121-4.	3	Geen significant verschil in ciprofloxacin concentraties bij intensive-carepatiënten met verminderde nierfunctie in de volgende groepen: n=5 met serumcreatinine 55-117 μ mol/l, n=4 met serumcreatinine 130-317 μ mol/l en n=5 dialysepatiënten zonder maagdarmaandoeningen bij 400 mg ciprofloxacin 2 maal daags (gemeten na 1-15 doses).	Deze dosering kan dus toegepast worden bij personen met een verminderde nierfunctie.

Overig	Opmerkingen
Plaisance KI ea. Effect of renal function on the bioavailability of ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1990;34(6):1031-4.	Biologische beschikbaarheid bij verminderde nierfunctie ($63.4\% \pm 14.6\%$) verschilde niet met die bij gezonde vrijwilligers ($69.0\% \pm 15.7\%$). Evenmin relatie gevonden tussen Clcr en biologische beschikbaarheid. Studie met 8 gezonde vrijwilligers, 7 personen met Clcr 20-78 ml/min en 6 personen met Clcr 0 ml/min, na 200 mg intraveneus 1-malig en 750 mg oraal 1-malig, ten minste 1 week tussenpoos. Studiepopulatie en methodiek grote overlap met: - Drusano GL ea. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:860-4 - Forrest A ea. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1537-40.
Czock D ea. Dose adjustment of ciprofloxacin in renal failure: reduce the dose or prolong the administration interval? Eur J Med Res 2005;10:145-8:	Simulatie met een op mechanisme gebaseerd farmacokinetisch/farmacodynamisch model van de effecten van ciprofloxacin op Escherichia coli. Dosering ciprofloxacin: normale nierfunctie 500 mg elke 12 uur, verminderde nierfunctie 250 mg elke 12 uur of 500 mg elke 24 uur. Voorspelde uitkomst: bij normale nierfunctie eradicatie na 3 dagen, bij verminderde nierfunctie eradicatie na 3 dagen met ciprofloxacin 500 mg elke 24 uur en eradicatie na 6 dagen met ciprofloxacin 250 mg elke 12 uur. The relationship between the efficacies of these 3 dosage schemes could have been predicted by AUC above MIC and AUIC, but not by AUC/MIC or time above MIC. Auteurs: bij verminderde nierfunctie heeft verlenging van het interval voorkeur boven verlagen van de keerdosis.

Haeseker M ea. The ciprofloxacin target AUC : MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. Br J Clin Pharmacol 2012;75:180–5. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04337.x	Studie met 80 patiënten op de algemene afdelingen van een ziekenhuis. Regime ciprofloxacin i.v. 400-1200 mg/dag. 800 mg/dag standaard, 400 mg/dag bij Clcr < 30 ml/min, 1200 mg/dag bij normale nierfunctie en P. aeruginosa-infectie. De interindividuele variatie in farmacokinetische parameters is groot. Bij een groot aantal patiënten werd de doelstelling van AUC/MIC niet bereikt. Met behulp van computersimulatie van de berekende kinetische waarden bleek dat bij patiënten met normale nierfunctie de dosering ciprofloxacin intraveneus 1200 mg/dag moet zijn om de doelstelling AUC/MIC > 125 te bereiken. Doserend op geleide van de spiegel kan zinvol zijn.
Amerikaanse productinformatie Cipro geraadpleegd juni 2015 http://www.fda.gov/downloads/Drugs/EmergencyPreparedness/Bioterrorism/DrugPreparedness/UCM130802.pdf	Ciprofloxacin is eliminated primarily by renal excretion; however, the drug is also metabolized and partially cleared through the biliary system of the liver and through the intestine. These alternative pathways of drug elimination appear to compensate for the reduced renal excretion in patients with renal impairment. Nonetheless, some modification of dosage is recommended, particularly for patients with severe renal dysfunction.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 24-6-2019: intraveneus: bij ernstig zieke patiënten eventueel interval 12 uur aanhouden ipv 24 uur.
- Werkgroep 6-1-2015: de dosering bij normale nierfunctie is in de loop der jaren gestegen vanwege niet bereiken doelstelling AUC/MIC; dat brengt doseeradviezen bij verminderde nierfunctie in ander perspectief. Vanwege de interindividuele variatie bestaat er bij dosisreductie risico op therapiefalen. Spiegelbepaling kan zinvol zijn. Echter, in de meeste ziekenhuizen wordt dit nog niet standaard gedaan. In het UMCG is de bepaling ciprofloxacin operationeel en kan voor heel Nederland worden uitgevoerd. Mogelijkheid van spiegelbepaling wel noemen bij advies en dit na 1-2 jaar nog eens terug laten komen in de vergadering om te kijken wat dan usance is in Nederland.

Clcr < 10 ml/min:

- Fish DN ea. Variable disposition of ciprofloxacin in critically ill patients undergoing continuous arteriovenous hemodiafiltration. Pharmacotherapy 1995;15:236-45. De klaring van ciprofloxacin door de dialyse is 2,8-11,6% bij 4 personen maar er is een grote intervariabiliteit wat betreft de serumconcentratie bij gebruik van 400 mg per dag.
- Wallis SC ea. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. Intensive Care Med 2001;27:665-72. Een vijfde van de lichaamsklaring van ciprofloxacin wordt veroorzaakt door de dialysemethode. Bij 6 personen is er wel wat intervariabiliteit wat betreft t_{1/2} en AUC bij een dosering van 200 mg om de 8 uur.
- Malone RS ea. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2949-54. De klaring van ciprofloxacin wordt niet substantieel beïnvloed door dialyse op deze manier. 400 mg per dag intraveneus is voldoende om effectieve plasmaconcentraties te behouden bij CVVH of CVVHDF.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	24 juni 2019