

Morbide obesitas: ciprofloxacin

7040/41

BMI = Body Mass Index; IBW = Ideal Body Weight; LBW = Lean Body Weight; MIC = minimum inhibitory concentration; TBW = Total Body Weight

CONCLUSIE

Bij morbide obesitas lijkt de farmacokinetiek van ciprofloxacin in plasma niet veranderd te zijn. Wel is de penetratie in huid en weke delen verminderd. Bij infecties van huid en weke delen kan daarom een hogere dosering nodig zijn. Onder weke delen worden de weefsels onder de huid, rondom de organen, botten en gewrichten verstaan (bijvoorbeeld spieren, pezen, zenuwen, vet, bloed- en lymfevaten).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

De orale absorptie, de biologische beschikbaarheid, het verdelingsvolume, de halfwaardetijd en de klaring lijken bij patiënten met morbide obesitas onveranderd te zijn ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht of obesitas (Van Rhee et al 2022, Rivas et al 2019, Hollenstein et al 2001). Alleen de studie van Allard et al (1993) laat een significante toename in verdelingsvolume en klaring zien voor obese patiënten ten opzichte van de controlepatiënten. In deze studie werden echter ook patiënten met minder erge vormen van obesitas geïnccludeerd.

De penetratie van ciprofloxacin in de interstitiële vloeistof verschilt mogelijk per orgaan. Tot nu toe is alleen penetratie in de huid gemeten na parenterale toediening (Hollenstein et al 2001). Het is niet bekend hoe de penetratie van ciprofloxacin in bijvoorbeeld long- of prostaatweefsel is. Van Rhee et al (2022) gaat ervan uit dat de weefselpenetratie in deze organen niet verminderd is, aangezien bij deze organen minder toename in ectopisch vetweefsel wordt gezien.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Van Rhee KP et al. Ciprofoxacin Pharmacokinetics After Oral and Intravenous Administration in (Morbidly) Obese and Non-obese Individuals: A Prospective Clinical Study. Clinical Pharmacokinetics 2022;61:1167-1175	3	Morbide obesen (BMI ≥ 40 of ≥ 35 kg/m ² met comorbi- diteiten)* (n=20) TBW 141 (42) kg BMI 45 (8,3) kg/m ² Niet- obesen (BMI <25 kg/m ²)* (n=8) TBW 66 (14) kg BMI 21 (4,2) kg/m ² *Mediaan (IQR)	Resultaten: Prospectieve klinische studie. MO-patiënten ontvingen een eenmalige gift ciprofloxacin oraal (500 mg 3 uur voor BC; n=10) of i.v. (400 mg gedurende 1 uur; n=10). Niet- obesen (n=8) ontvingen een eenmalige orale gift ciprofloxacin 500 mg, die na 3 uur gevolgd werd door een eenmalige i.v.-gift van 400 mg gedurende 1 uur. Gedurende 12 uur werden spiegels bepaald, waarmee middels modelling de invloed van MO op farmacokinetische parameters werd bepaald. Alle patiënten hadden een goede nierfunctie (bepaald met 24- uurs urinemeting). Lichaamsgewicht had geen invloed op klaring, verdelingsvolume (Vd), orale absorptie of biologische beschikbaarheid. Voor Vd werd een trend met TBW gevonden, maar dit was niet significant (p > 0,01).	Opmerkingen GIC: - De auteurs doen de aanname dat de weefselpenetratie in einddoelorganen zoals prostaat, urinenwegen, longen en maagdarmkanaal niet verminderd is, omdat hier minder toename van ectopisch vetweefsel is.

			Hoewel de plasmaspiegels gelijk waren tussen MO en niet-obesen, is uit de literatuur gebleken dat weefselpenetratie lager is bij MO. De gemiddelde plasmaspiegels en weefselspiegels van Hollenstein et al (2001) werden gebruikt om te voorspellen welk doseringsschema voor MO dezelfde AUC in weefsel bereikt als een 2dd 400 mg i.v.-schema in niet-obesen. - Niet obesen (2dd 400 mg i.v.): $AUC_{\text{weefsel,dag3}} = 24 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ - Obees 120-160kg (3dd 400 mg i.v.): $AUC_{\text{weefsel,dag3}} = 18 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ - Obees >160kg (4dd 400 mg i.v.): $AUC_{\text{weefsel,dag3}} = 26 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ Opmerkingen auteurs: Er is bij MO geen aanpassing in de dosering van ciprofloxacin nodig om vergelijkbare plasmaspiegels te bereiken. Dit geldt voor zowel orale als i.v.-toediening in patiënten met een goede nierfunctie. In geval van weefselinfecties zijn hogere doseringen nodig, vanwege verminderde weefselpenetratie.										
Rivas AB et al. Effect of Roux-en-Y gastric surgery on ciprofloxacin pharmacokinetics: an obvious effect? Eur J Clin Pharmacol (2019) 75:647–654	2	Morbide obesen (n=17) TBW 116,9±16,5 kg BMI 45,7±4,0 kg/m² Controles (n=17) TBW 87,8±14,7 kg BMI 33,5±5,0 kg/m²	Resultaten: Prospectieve klinische studie. MO-patiënten ontvingen eenmalig 500 mg ciprofloxacin oraal voorafgaand aan BC en 1 en 6 maanden daarna. Controlepatiënten werden gematcht op geslacht en BMI 6 maanden na BC. De plasmaspiegels werden gedurende 14 uur bepaald. Hieronder zijn alleen de resultaten voorafgaand aan BC en die van controlepatiënten weergegeven. <table><tr><td></td><td>MO</td><td>Controle</td></tr><tr><td>Tmax (h)</td><td>1,7±0,8</td><td>1,5±0,5</td></tr><tr><td>Cmax (ng/ml)</td><td>1840,9±485,2</td><td>2160,8±408,6</td></tr></table>		MO	Controle	Tmax (h)	1,7±0,8	1,5±0,5	Cmax (ng/ml)	1840,9±485,2	2160,8±408,6	Opmerkingen GIC: - Er is geen statistische toets uitgevoerd op de resultaten voor BC en de controles. In de boxplots voor AUC en Cmax kan echter worden afgelezen dat deze twee parameters niet significant verschillen, gezien de grote mate van overlap. - De controlegroep bestond uit obese patiënten (gemiddeld BMI >30 kg/m²).
	MO	Controle											
Tmax (h)	1,7±0,8	1,5±0,5											
Cmax (ng/ml)	1840,9±485,2	2160,8±408,6											

			<table><tr><td>AUC_{0-14h} (ng*h/ml)</td><td>8136,7± 1477,1</td><td>8845,8± 2309,8</td></tr><tr><td>AUC_{0-∞} (ng*h/ml)</td><td>9141,3± 1774,0</td><td>9737,2± 2717,6</td></tr><tr><td>T1/2 (h)</td><td>4,0±0,6</td><td>3,9±0,9</td></tr><tr><td>Cl (ml/h)</td><td>56710,0 ±11445, 4</td><td>55281,4 ±15790, 0</td></tr></table>	AUC _{0-14h} (ng*h/ml)	8136,7± 1477,1	8845,8± 2309,8	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	9141,3± 1774,0	9737,2± 2717,6	T1/2 (h)	4,0±0,6	3,9±0,9	Cl (ml/h)	56710,0 ±11445, 4	55281,4 ±15790, 0	
AUC _{0-14h} (ng*h/ml)	8136,7± 1477,1	8845,8± 2309,8														
AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	9141,3± 1774,0	9737,2± 2717,6														
T1/2 (h)	4,0±0,6	3,9±0,9														
Cl (ml/h)	56710,0 ±11445, 4	55281,4 ±15790, 0														
Hollenstein UM ea. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. International Journal of Obesity. 2001;25:354-358.		morbide obesen (n=12) TBW 122±22,6 kg BMI 41,0±7,8 kg/m ² niet-obesen (n=12) TBW 59 ± 8,6 kg BMI 19,8±1,4 kg/m ²	Resultaten: Na een eenmalige intraveneuze gift ciprofloxacin van 2,85 mg/kg is de Cmax in plasma 9,97 ± 5,64 mg/L bij obesen en 2,59 ± 1,06 mg/L bij niet-obesen (p < 0,05). De Cmax in de interstitiële vloeistof is hierbij 2,16 ± 1,92 mg/L bij obesen en 1,72 ± 0,89 mg/L bij niet-obesen. AUC _{plasma} is 6,18 ± 1,70 mg*hr/L bij obesen en 3,02 ± 0,69 mg*hr/L bij niet-obesen (p < 0,05). De AUC werd gemeten op basis van metingen tot 6 uur na de gift. De ratio van de AUC _{interstitiële ruimte} ten opzichte van de AUC _{plasma} is 0,45 ± 0,27 bij obesen tegenover 0,82 ± 0,36 bij niet-obesen (p < 0,01) De halfwaardetijd bedraagt 2,74 ± 0,42 uur bij obesen en 2,56 ± 0,55 uur bij niet-obesen. Het verdelingsvolume van ciprofloxacin is 144,26 ± 28,39 L bij obesen en 150,71 ± 33,36 L bij niet-obesen. De klaring van ciprofloxacin is 0,76 ± 0,16 L/min bij obesen en 0,83 ± 0,21 L/min bij niet-obesen. Opmerkingen auteurs: Hollenstein <i>et al.</i> Pleiten voor het doseren van ciprofloxacin op het totaal lichaamsgewicht bij obese patiënten om voldoende hoge concentraties in de huid te krijgen.	Opmerkingen GIC: De ratio van de AUC ciprofloxacin in de interstitiële ruimte ten opzichte van de AUC in plasma bij obesen en niet-obesen is gehalveerd. Dit wijst op verminderde weefselpenetratie bij obesen. In deze studie worden de kinetische parameters zoals AUC, klaring en verdelingsvolume gemeten op basis van samples gemeten tot 6 uur na de gift waarbij wordt opgemerkt dat ciprofloxacin normaal gesproken 2 (tot 3) dd gedoseerd wordt. Deze sampling tijd is echter relatief kort voor bepaling van deze kinetische parameters.												
Allard S ea. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity.		Obesen (n=17) TBW 110,7 ± 20,2 kg; BMI 36,4	Resultaten: Na een eenmalige intraveneuze gift ciprofloxacin 400 mg is de Cmax in plasma 2,7 ± 0,5 mg/L bij obesen en	Opmerkingen GIC: Allard <i>et al.</i> presenteert de farmacokinetische parameters in plasma zonder metingen in de interstitiële vloeistof.												

Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1993;54: 368-373.		$\pm 3,9$ kg/m² niet- obesen (n=11) TBW 71,8 $\pm 9,9$ kg; BMI 23,3 $\pm 2,4$ kg/m²	3,1 $\pm$ 0,6 mg/L bij niet-obesen (p < 0,05). AUC_{plasma} is 7,7 $\pm$ 1,5 mg*hr/L bij obesen en 9,3 $\pm$ 1,5 mg*hr/L bij niet-obesen (p < 0,05). De halfwaardetijd bedraagt 4,3 $\pm$ 0,7 uur bij obesen en 4,0 $\pm$ 0,3 uur bij niet-obesen. Het verdelingsvolume van ciprofloxacin is 269 $\pm$ 52 L en 2,5 $\pm$ 0,4 L/kg TBW bij obesen en 219 $\pm$ 35,8 L en 3,1 $\pm$ 0,3 L/kg TBW bij niet-obesen (p < 0,001). De klaring van ciprofloxacin is 0,64 $\pm$ 0,13 L/min bij obesen en 0,50 $\pm$ 0,14 L/min bij niet-obesen. Opmerkingen auteurs: De auteurs adviseren hierop de dosering ciprofloxacin bij obesen te berekenen met de formule IBW + 0,45 (TBW-IBW). Echter de verlaagde AUC en Cmax bij obesen ten opzichte van niet-obesen moet in het licht worden gezien van de verminderde weefselpenetratie zoals gerapporteerd door Hollenstein et al.	Naast het verhoogde verdelingsvolume wordt ook een verhoogde klaring van ciprofloxacin bij obesen gerapporteerd. Bij een vaste dosering van 400 mg is de AUC/MIC bij obesen verlaagd ten opzichte van niet-obesen. Dit geldt ook voor de Cmax.
Caldwell JB. Intravenous ciprofloxacin dosering in a morbidly obese patient. Annals Pharmacotherapy. 1994; 28:806.		Morbide obese man (n=1) TBW 250 kg	Resultaten: Patiënt wordt behandeld met ciprofloxacin 800 mg intraveneus 2 x daags (3,2 mg/kg 2 x per dag) voor cellulitis in de onderste extremiteiten beiderzijds en mogelijk sepsis. Cmax 1 uur na infusie 4,2 mg/L. Geen melding van bijwerkingen.	Opmerkingen GIC: Caldwell berekent de dosering van 800 mg 2 x daags met de formule IBW + 0,45 (TBW-IBW) waarbij een extra verdelingsvolume van 2 L/kg is aangehouden. Op basis van deze formule en extra verdelingsvolume hanteren zij een gift van 800 mg. Caldwell streeft een therapeutische ciprofloxacinespiegel van 0,5-5 mg/L na. Deze referentiewaarde wijkt af van de Nederlandse standaard waarbij in niet-obesen op AUC0-24u/MIC in serum van minimaal 125 mg*h/L wordt getarget en het onduidelijk is hoe hoog deze ratio moet zijn in plasma van obesen om dezelfde concentratie in weefsel te krijgen in obesen tegenover niet-obesen.
Utrup TR ea.		Morbide obese	Resultaten:	Opmerkingen GIC:

High-dose ciprofloxacin for serious gram-negative infection in an obese, critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. <i>Annals Pharmacotherapy</i> . 2010; 44:1660-4.		man (n=1) TBW 185 kg; BMI 53,7 kg/m ²	Patiënt met CVVHFD (continue venoveneuze hemodiafiltratie) wordt behandeld met ciprofloxacin 800 mg intraveneus 2 x daags (4,3 mg/kg 2 x per dag) voor een geïnfecteerde wond na eerder behandeld te zijn met piperacilline/tazobactam. Patiënt onderging vanwege acuut nierfalen ten gevolge van een trauma en hemorragische shock de continue dialyse techniek CVVHFD. De prefilter piekconcentratie ciprofloxacin is 13 mg/L 2 uur na toediening. De prefilter dalconcentratie ciprofloxacin is 4,8 mg/L 11,5 uur na toediening. AUC_{24uur plasma} is 192 mg*hr/L (MIC ciprofloxacin ≤ 1 mg/L) Opmerkingen auteurs: Op basis van de prefilter piekconcentratie van 13 mg/L en een MIC ≤ 1,0 mg/L concludeert Utrup <i>et al.</i> dat de C_{max}/MIC voldoet aan de streefwaarden van C_{max}/MIC > 10 mg/L.	In het licht van de verminderde weefselpenetratie is de vraag of deze AUC _{24uur plasma} hoog genoeg is. De Nederlandse standaard target in niet-obesen een AUC _{0-24u} /MIC van minimaal 125 mg*h/L in serum wordt getarget waarbij het onduidelijk is hoe hoog deze ratio moet zijn in plasma van obesen om dezelfde concentratie in weefsel te krijgen in obesen tegenover niet-obesen
---	--	---	---	---

Overig	BMI / kg	Opmerking
-		-

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja (parenteraal)	Ja	19 december 2022
Beslissing werkgroep	Ja (oraal)	Ja	19 december 2022