

Farmacodynamische breekpunten voor werkzaamheid en resistentie van ciprofloxacine bij IC-patiënten die continue venoveneuze hemodialyse ondergaan: een prospectieve patiëntenserie

B.J.C. Hendriks ^{ab*}, J.J. Swen ^b, E.J. Wesselink ^a,
E. Rijnsburger ^c, D.J.A.R. Moes ^b en H.-J. Guchelaar^b

^a Ziekenhuisapotheek, Zaans Medisch Centrum, Zaandam.

^b Klinische Farmacie en Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

^c Intensive Care, Zaans Medisch Centrum, Zaandam.

* Correspondentie: B.J.C.Hendriks@lumc.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van B.J.C. Hendriks.

Citeer als: Hendriks BJC, Swen JJ, Wesselink EJ, Rijnsburger E, Moes DJAR, Guchelaar HJ. Farmacodynamische breekpunten voor werkzaamheid en resistentie van ciprofloxacine bij IC-patiënten die continue venoveneuze hemodialyse ondergaan: een prospectieve patiëntenserie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1619.

Kernpunten

- Doseerrichtlijnen voor ciprofloxacine bij intensive-carepatiënten die continue venoveneuze hemodialyse ondergaan, zijn gebaseerd op farmacokinetische studies die niet representatief zijn voor de huidige klinische praktijk.
- Bij een doseerregime van tweemaal daags 200 mg intraveneus behalen deze patiënten geen spiegels die geassocieerd zijn met een goede werkzaamheid en moeten hogere doseringen overwogen worden.
- Vanwege de interindividuele variatie in farmacokinetiek moet *therapeutic drug monitoring* bij deze patiënten overwogen worden.

Inleiding

Acute nierinsufficiëntie (ANI) treft 5,7% van alle patiënten op de Intensive Care (IC) en is geassocieerd met een hoge mortaliteit. In ongeveer de helft van de ANI-gevallen speelt sepsische shock een rol in de etiologie; behandeling met adequaat gedoseerde antimicrobiële middelen is dan essentieel. Bij 58% van de patiënten met ANI is een vorm van continue nierfunctievervangende

ABSTRACT

Pharmacodynamic breakpoints for effectiveness and resistance of ciprofloxacin in critically ill patients treated with continuous venovenous haemodialysis: a prospective patient series

OBJECTIVE

To determine whether our standard ciprofloxacin regimen was sufficient to effectively treat infections and minimize the spread of resistance in Intensive Care Unit (ICU) patients undergoing continuous venovenous haemodialysis (CVVHD).

DESIGN

Prospective case series.

METHODS

Through and peak ciprofloxacin concentrations were determined in ICU patients receiving 200 mg of ciprofloxacin every 12 hours while undergoing CVVHD. Individual pharmacokinetic parameters were calculated using maximum *a posteriori* Bayesian estimation. Because response rates to ciprofloxacin are increased when the ratio of the 24 hour area under the concentration–time curve (AUC_{24}) versus the minimum inhibitory concentration (MIC) of the micro-organism (AUC_{24}/MIC ratio) exceeds 125 h, the pharmacodynamic breakpoint for efficacy ($PDBP_{eff}$) was calculated with the formula $PDBP_{eff} = AUC_{24-ss}/125$, where AUC_{24-ss} is the estimated AUC at steady state during a 12 hour dosing interval multiplied by 2.

RESULTS

5 patients were included. The $PDBP_{eff}$ was 0.26 (range 0.16–0.41). A large interindividual variability in volume of distribution for ciprofloxacin was observed.

CONCLUSION

The pharmacokinetic breakpoints we observed in patients undergoing CVVHD who were treated with 200 mg of ciprofloxacin every 12 hours, are probably insufficient to treat infections with various clinically relevant pathogens. In these patients, a regimen of 400 mg every 12 hours should be considered.

therapie (CNVT) noodzakelijk, zoals continue venoneuze hemodialyse (CVVHD) [1]. CVVHD beïnvloedt de klaring van veel geneesmiddelen, waaronder antibiotica zoals ciprofloxacine [2].

Het werkingsspectrum van ciprofloxacine omvat bacteriën die frequent infecties veroorzaken bij IC-patiënten in Nederlandse ziekenhuizen [3]. Doseerrichtlijnen voor kritisch zieke patiënten die CNVT ondergaan, zijn beschikbaar in de vorm van literatuuroverzichten [4-7] en handboeken [8]. Deze aanbevelingen zijn echter gebaseerd op studies die tussen 1992 en 2001 zijn gepubliceerd [9-12]. De betrokken patiënten werden behandeld met apparatuur en behandelregimes die niet representatief zijn voor de hedendaagse klinische praktijk [4, 13, 14]. Het is dus niet uitgesloten dat deze richtlijnen in de huidige situatie leiden tot suboptimale behandeluitkomsten. In de literatuur zijn daarvoor ook aanwijzingen. Naar aanleiding van een gerandomiseerde klinische studie waarin twee intensiteiten van CVVHD werden vergeleken, is de hypothese opgeworpen dat toegenomen dialytische klaring van antibiotica in de groep met hoge intensiteit, verantwoordelijk is voor het ontbreken van een positief behandel-effect op overleving [15]. Behalve tot een toename in mortaliteit leiden subtherapeutische antibioticaspiegels eveneens tot verspreiding van resistentie [16].

De kans op een respons op ciprofloxacine is significant hoger wanneer de verhouding van de oppervlakte onder de concentratie-tijdscurve (AUC) versus de minimaal remmende concentratie in vitro (MIC) groter is dan 125 uur [16-19]. Dankzij deze relatie kan bij een bepaald behandelregime met behulp van AUC's berekend worden wat de hoogste MIC is die nog effectief behandeld kan worden: het farmacodynamische breekpunt (FDB) voor werkzaamheid. De verspreiding van ciprofloxacineresistentie kan geminimaliseerd worden door een verhouding van maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) versus MIC van minimaal 10 na te streven; ook hiervoor kan een FDB berekend worden [20].

In het beschreven ziekenhuis is de gebruikelijke intraveneuze ciprofloxacinedosis voor IC-patiënten die CVVHD ondergaan, tweemaal daags 200 mg. Het doel was om in deze prospectief geïncorporeerde patiëntenserie vast te stellen of de bij dit behandelregime behorende FDB's hoger liggen dan de MIC's van micro-organismen die frequent bij IC-patiënten in Nederlandse ziekenhuizen worden aangehouden.

Methoden

Deze observationele studie is uitgevoerd op de IC-afdeling van het Zaans Medisch Centrum te Zaandam. De studie is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Van alle patiënten of hun vertegenwoordigers werd schriftelijke toestemming voor deelname verkregen.

Volwassen patiënten die minimaal 24 uur CVVHD

ondergingen en werden behandeld met ciprofloxacine, werden geïncorporeerd. Intensiteit van nierfunctievervangende therapie en dosering van antimicrobiële therapie werden bepaald door de behandelend intensivist.

Informatie over dosering en toedieningstijd van ciprofloxacine alsook CVVHD-parameters werden opgevraagd uit het *patient data management system* (MetaVision ICU version 5, itēmedical, Tiel). Op basis van een in de literatuur beschreven optimale monsternamestrategie werden plasmamonsters afgenomen om een dal- en topspiegel te bepalen, respectievelijk maximaal 2 uur voor en 15 à 30 minuten na een gift ciprofloxacine [21]. Ciprofloxacinespiegels werden bepaald middels een gevalideerde HPLC-UV-methode (bepalingsgrenzen 0,4-10,0 mg/L).

Individuele parameters voor ciprofloxacinefarmacokinetiek werden geschat met maximale a posteriori bayesiaanse schatting. We gebruikten hiervoor het softwareprogramma MW\Pharm (versie 3.83, Mediware, Heerenvveen) en een in de literatuur beschreven eerste-orde populatiefarmacokinetisch model met twee compartimenten [21].

Het FDB voor werkzaamheid werd berekend met de formule $FDB_{\text{eff}} = AUC_{24\text{-ss}}/125$, waarbij $AUC_{24\text{-ss}}$ de schatting is van de AUC gedurende twee doseerintervallen van 12 uur bij *steady state*. Het FDB voor resistentie werd berekend met de formule $FDB_{\text{res}} = C_{\max\text{-ss}}/10$, waarbij $C_{\max\text{-ss}}$ de schatting is van de maximale plasmaconcentratie 30 minuten na beëindiging van een ciprofloxacine-infusie in *steady state*.

Met behulp van door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) gepubliceerde gegevens werden het 50e en het 90e percentiel bepaald van de gevoeligheidsverdeling (respectievelijk MIC50 en MIC90) van wildtype *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*-species en *Citrobacter*-species [22]. Deze organismen zijn vaak veroorzakers van infecties bij IC-patiënten en hebben geen intrinsieke resistentie tegen ciprofloxacine [23].

Resultaten

In totaal werden 5 patiënten ingesloten in de periode januari tot december 2015. Patiëntkarakteristieken, geschatte farmacokinetische parameters en gevonden FDB's zijn in tabel 1 weergegeven. 4 patiënten werden empirisch behandeld met ciprofloxacine wegens gastro-enteritis, lijnsepsis, abdominale sepsis of recidiverende bacteriëmiën ten gevolge van een geïnfecteerde wond. 1 patiënt werd behandeld met ciprofloxacine in verband met *Enterococcus faecium* in de bloedkweek. Alle patiënten hadden voor afname van bloedmonsters minimaal 24 uur CVVHD ondergaan (24,4-261 uur). Alle patiënten waren behandeld volgens het doseerregime van tweemaal daags 200 mg en hadden minimaal twee giften ciprofloxacine ontvangen voor monsterafname voor de dalspiegelbepaling. Bij patiënt 5 was per abuis een monster voor topspiegelbepaling afgenomen voordat een nieuwe ciprofloxacine-infusie gestart

was. In de analyse is dit laatst afgenomen monster beschouwd als dalspiegel en is het eerder afgenomen monster verworpen.

De gevonden FBD's voor werkzaamheid (mediaan 0,26, spreiding 0,16-0,41) en voor resistentie (mediaan 0,27, spreiding 0,16-0,57) komen nagenoeg overeen. Er werd een grote interindividuele variabiliteit waargenomen in het verdelingsvolume van het centrale (V_{d1}) en het perifere (V_{d2}) compartiment. Deze variabiliteit kan niet verklaard worden uit enkel het lichaamsgewicht van de patiënt.

In figuur 1 staan mediane FBD's en de spreiding van de gevonden waarden weergegeven. De berekende waarden van MIC50 en MIC90 voor relevante micro-organismen zijn als gestippelde lijnen weergegeven. Wanneer een FDB_{eff} gevonden wordt dat hoger is dan de MIC van een infectieverwekker, is de kans op behandelrespons groter.

Beschouwing

In deze patiëntenserie beschrijven we schattingen van farmacokinetische parameters van 5 patiënten die behandeld zijn met tweemaal daags 200 mg ciprofloxacine terwijl zij CVVHD ondergaan. Geen van onze patiënten bereikte

een FDB_{eff} dat hoger was dan de MIC90-waarden van vier klinisch relevante pathogenen: *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* en *P. aeruginosa*. Alleen voor *E. coli*, *Citrobacter* spp. en *Enterobacter* spp. werden MIC50-waarden overtuigend overschreden. Onze resultaten wijzen er dan ook op dat het onderzochte doseerregime mogelijk onvoldoende werkzaam is bij IC-patiënten die CVVHD ondergaan wanneer zij behandeld worden voor infecties door de eerder genoemde pathogenen.

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) beveelt voor de empirische behandeling van nosocomiale sepsis een regime aan dat ofwel een antipseudomonaal fluorchinolon ofwel een aminoglycoside bevat [3]. Op basis van de gevonden farmacokinetische parameters hebben we in MW\Pharm voor elke patiënt het effect gesimuleerd van een virtuele dosisverhoging tot tweemaal daags 400 mg. Dit leidde tot een verhoging van het mediane FDB_{eff} tot 0,50 (spreiding 0,31-0,81). Bijwerkingen van ciprofloxacine worden relatief weinig gerapporteerd en zijn doorgaans weinig ernstig van aard [24-26]. Op basis van onze resultaten en het feit dat aminoglycosiden gecontraïndiceerd zijn bij ANI, zijn wij van mening dat bij IC-patiënten die

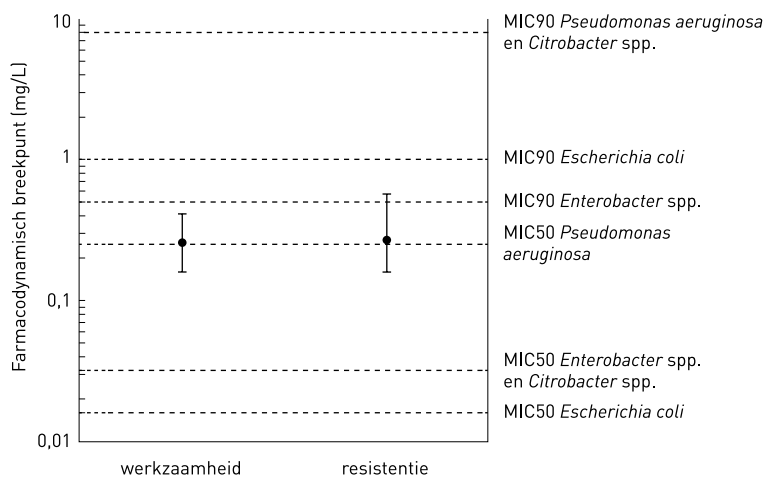
Tabel 1 Patiëntkarakteristieken en schattingen van farmacokinetische parameters en van farmacodynamische breekpunten

Karakteristiek	Mediaan	Spreiding
Leeftijd (jaar)	73	70 - 79
Geslacht	3 M, 2 V	
Gewicht (kg)	87	60 - 113
Body mass index (kg/m ²)	28,4	22,3 - 40,5
Tijd tussen start CVVHD en afname monster dalspiegel (uur)	54	24 - 261
Tijd tussen start ciprofloxacine en afname monster dalspiegel (uur)	28	17 - 79
Berekende creatinineklaring bij start CVVHD* [(ml/min)/(1,73 m ²)]	25	5 - 45
Farmacokinetische parameters		
Klaring (L/h)	12,3	7,6 - 20,0
V_{d1} (L)	56,0	30,9 - 110,6
V_{d1}/kg (L/kg)	0,66	0,41 - 0,98
V_{d2} (L)	103,0	57,4 - 153,7
V_{d2}/kg (L/kg)	1,36	0,77 - 1,50
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0,39	0,24 - 0,48
$t_{1/2\beta}$ (h)	5,32	4,78 - 6,47
C_{max-ss} (mg/L)	2,7	1,6 - 5,7
C_{min-ss} (mg/L)	0,5	0,4 - 0,9
AUC_{24-ss} (mg·h/L)	32,4	19,9 - 51,3
Farmacodynamische breekpunten		
Werkzaamheid	0,26	0,16 - 0,41
Resistentie	0,27	0,16 - 0,57

* Berekend met CKD-EPI-formule (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

AUC_{24-ss} : geschatte 24-uurs area under the curve bij steady state; C_{max-ss} : geschatte maximale plasmaconcentratie bij steady state; C_{min-ss} : geschatte minimale plasmaconcentratie bij steady state; CVVHD: continue venoveneuze hemodialyse; $t_{1/2\alpha}$: distributiehelfwaardetijd; $t_{1/2\beta}$: terminale helfwaardetijd; V_{d1} : verdelingsvolume centraal compartiment; V_{d2} : verdelingsvolume perifere compartiment.

Figuur 1 Farmacodynamische breekpunten van ciprofloxacine voor werkzaamheid en resistentie



Farmacodynamische breekpunten (mediaan en spreiding) zijn berekend voor een regime van tweemaal daags 200 mg ciprofloxacine bij intensivere patiënten die continue venoveneuze hemodialyse ondergaan. De berekende minimaal remmende concentraties behorende bij het 50e (MIC50) en het 90e (MIC90) percentiel van de gevoeligheidsverdeling van de wildtype pathogenen zijn aangegeven met stippellijnen.

CVVHD ondergaan en lijden aan nosocomiale sepsis of andere levensbedreigende infecties, sterk overwogen moet worden te behandelen met minimaal tweemaal daags 400 mg ciprofloxacine.

Om ethische en praktische redenen hebben wij niet gekozen voor een afnameschema met meer dan twee monsternames. Dit zou invloed kunnen hebben op de nauwkeurigheid van de schatting van farmacokinetische parameters. Van het door ons gebruikte schema is echter vastgesteld dat het een nauwkeurige schatting geeft van de AUC in vergelijking tot AUC's die geconstrueerd werden uit rijke curves van 7 tot 10 monsters ($r^2 = 0,993$) [21].

In ons onderzoeksprotocol was voorzien dat we minimaal 10 patiënten zouden kunnen includeren. Dat we dit aantal niet gehaald hebben is een zwakte in onze studie. Desalniettemin is het waargenomen verschil tussen de FDB's enerzijds en de berekende MIC90-waarden anderzijds overtuigend. Vanwege dit verschil en de waargenomen interindividuele variabiliteit in farmacokinetiek zou *therapeutic drug monitoring* (TDM) overwogen moeten worden bij alle IC-patiënten die CVVHD ondergaan en behandeld worden met ciprofloxacine. Wij concluderen dat het doseerregime van tweemaal daags 200 mg bij deze patiënten alleen toegepast zou moeten worden wanneer de relevante farmacokinetische en farmacodynamische parameters (respectievelijk AUC_{24-ss} en MIC van de verwekker) overtuigend zijn vastgesteld. ■

Literatuur

- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005 aug 17;294(7):813-8.
- Shotwell MS, Madonia PN, Connor MJ, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients receiving concomitant continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2015 jul;66(1):173-5.
- Gyssens IC, Bax HI, Schippers EF, et al. SWAB guidelines for antibacterial therapy of adult patients with sepsis [internet]. Amsterdam: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid; 2010 dec [geraadpleegd 2016 mrt 25]. [www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/65FB380648516FF2C125780F002C39E2/\\$FILE/swab_sepsis_guideline_december_2010.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/65FB380648516FF2C125780F002C39E2/$FILE/swab_sepsis_guideline_december_2010.pdf).
- Kielstein JT, Burkhardt O. Dosing of antibiotics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 dec;12(12):2015-9.
- Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2009 mei;29(5):562-77.
- Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 okt 15;41(8):1159-66.
- Pea F, Viale P, Pavan F, Furlan M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(12):997-1038.
- Ashley C, Currie A. *The renal drug handbook*. 3e ed. Abingdon: Radcliffe Publishing; 2009.
- Fish DN, Bainbridge JL, Peloquin CA. Variable disposition of ciprofloxacin in critically ill patients undergoing continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Pharmacotherapy*. 1995 mrt-apr;15(2):236-45.
- Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 okt;45(10):2949-54.
- Davies SP, Azadian BS, Kox WJ, Brown EA. Pharmacokinetics of ciprofloxacin and vancomycin in patients with acute renal failure treated by

- continuous haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(8):848-54.
- 12 Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, Rickard CM, Daley PJ. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med*. 2001 apr;27(4):665-72.
 - 13 Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000 jul 1;356(9223):26-30.
 - 14 Mueller BA, Pasko DA, Sowinski KM. Higher renal replacement therapy dose delivery influences on drug therapy. *Artif Organs*. 2003 sep;27(9):808-14.
 - 15 VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008 jul 3;359(1):7-20.
 - 16 Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs*. 1999;58 Suppl 2:29-36.
 - 17 Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 mei;37(5):1073-81.
 - 18 Schentag JJ, Meagher AK, Forrest A. Fluoroquinolone AUIC breakpoints and the link to bacterial killing rates. Part 1: in vitro and animal models. *Ann Pharmacother*. 2003 sep;37(9):1287-98.
 - 19 Schentag JJ, Meagher AK, Forrest A. Fluoroquinolone AUIC breakpoints and the link to bacterial killing rates. Part 2: human trials. *Ann Pharmacother*. 2003 okt;37(10):1478-88.
 - 20 Pea F, Poz D, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Which reliable pharmacodynamic breakpoint should be advised for ciprofloxacin monotherapy in the hospital setting? A TDM-based retrospective perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2006 aug;58(2):380-6.
 - 21 Forrest A, Ballow CH, Nix DE, Birmingham MC, Schentag JJ. Development of a population pharmacokinetic model and optimal sampling strategies for intravenous ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 mei;37(5):1065-72.
 - 22 Antimicrobial wild type distributions of microorganisms [internet]. Växjö: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [geraadpleegd 2015 aug 21]. <http://mic.eucast.org/Eucast2/>.
 - 23 de Greeff SC, Mouton JW, red. NethMap 2015. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in The Netherlands in 2014 [internet]. Bergen: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid; 2015 jun [geraadpleegd 2016 mrt 25]. [www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/4F5A0D8E6F0DD139C1257E6E-0051833A/\\$FILE/NethmapMaran2015%20_webversie.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/4F5A0D8E6F0DD139C1257E6E-0051833A/$FILE/NethmapMaran2015%20_webversie.pdf).
 - 24 Bertino J Jr, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin Ther*. 2000 jul;22(7):797-817.
 - 25 Lipman J, Scribante J, Gous AG, Hon H, Tshukutsoane S. Pharmacokinetic profiles of high-dose intravenous ciprofloxacin in severe sepsis. The Baragwanath Ciprofloxacin Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 sep;42(9):2235-9.
 - 26 Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010 mrt 1;27(3):193-209.