

# Meerderheid van de intensiverepatiënten behandeld met ciprofloxacine bereikt de farmacodynamische streefwaarde niet

A. Abdulla <sup>a\*</sup>, N.G.M. Hunfeld <sup>ab</sup>, A. Dijkstra <sup>c</sup>,  
S. Duran <sup>c</sup>, D.A.M.P.J. Gommers <sup>b</sup>, J.W. Mouton <sup>d</sup>,  
T. van Gelder <sup>ac</sup> en B.C.P. Koch <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

<sup>b</sup> Intensive Care, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

<sup>c</sup> Intensive Care, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam.

<sup>d</sup> Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

<sup>e</sup> Interne Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

\* Correspondentie: a.abdulla@erasmusmc.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A. Abdulla.

Citeer als: Abdulla A, Hunfeld NGM, Dijkstra A, Duran S, Gommers DAMPJ, Mouton JW, van Gelder T, Koch BCP. Meerderheid van de intensiverepatiënten behandeld met ciprofloxacine bereikt de farmacodynamische streefwaarde niet. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2018;3:a1672.

## Kernpunten

- Pathofysiologische veranderingen die kenmerkend zijn voor ernstige ziekte op de intensive care kunnen klinisch relevante veranderingen in de PK-parameters van antibiotica veroorzaken, wat kan leiden tot suboptimale blootstelling.
- Empirische benadering van intraveneuze ciprofloxacinedoseringen bij ernstig zieke patiënten resulteert vaak in inadequate blootstelling; in slechts 16,3% van de IC-patiënten wordt de farmacodynamische streefwaarde van  $fAUC_{0-24}/MIC \geq 100$  behaald.
- Geïndividualiseerde doseringen op de IC zijn noodzakelijk om de blootstelling van ciprofloxacine te optimaliseren.

## Inleiding

De morbiditeit en mortaliteit bij ernstig zieke patiënten op de intensive care (IC) met infecties blijft een wereldwijd gezondheidsprobleem. Zowel de incidentie van

## ABSTRACT

*A majority of the ICU patients treated with ciprofloxacin does not achieve the pharmacodynamic target*

### BACKGROUND

Traditional antibiotic dosing is not designed for patients at the intensive care unit, as the extreme pharmacokinetic behaviour of drugs in critically ill patients threatens the achievement of optimal antibiotic treatment outcomes. For severe infections, the pharmacodynamic target (PDT) of  $fAUC_{0-24}/MIC \geq 100$  has been proposed.

### OBJECTIVE

In this study, we examine the PDT attainment of empirical dosing regimens of ciprofloxacin in critical ill patients and patient characteristics associated with the failure to achieve the PDT.

### DESIGN

A prospective observational PK/PD study was performed at the ICUs of Erasmus MC and Maasstad Hospital, Rotterdam.

### METHODS

Based on optimal sampling, five separate 5 mL samples were taken at various time points. Non-compartmental PK analysis was performed. The percentage PDT attainment was the primary endpoint. As a secondary endpoint, patient characteristics associated with the non-achievement of the PDT were evaluated using multivariate analysis.

### RESULTS

A total of 43 ICU patients receiving intravenous ciprofloxacin were included in this study. The median age was 66 years, APACHE II score was 22 and creatinine clearance rate was 58 mL/min. The median  $fAUC_{0-24}$  and  $C_{max}$  were 29.9 mg•h/L and 3.0 mg/L, respectively. The proportion of patients achieving the PDT was 16.3%. Using multivariate analysis, an increase of the body mass index, creatinine clearance rate and albumin were found to be predictive of a decreased  $fAUC_{0-24}/MIC$  ratio.

### CONCLUSION

An empirical approach of ciprofloxacin dosing results in poor target attainment in the majority of the ICU patients. At present, TDM of ciprofloxacin is not used as a routine intervention. We believe that should be changed, because of the high variability in PK parameters in critically ill patients.

infecties als het sterftcijfer dat hieraan gekoppeld is, zijn in de afgelopen decennia niet verbeterd [1,2]. Snelle identificatie en een optimale behandeling van bacteriële infecties in deze patiëntengroep is essentieel. Eerdere studies hebben aangetoond dat suboptimale spiegels van antibiotica bij IC-patiënten niet ongewoon zijn [3-7]. Deze bevindingen zijn toegeschreven aan de pathofysiologische veranderingen die kenmerkend zijn voor IC-patiënten, zoals veranderingen in de klaring en het verdelingsvolume [3,8-10]. *Therapeutic drug monitoring* (TDM) is een veelgebruikte doseringsstrategie om de toxiciteit van een geneesmiddel te minimaliseren en de werkzaamheid ervan te maximaliseren. Hoewel TDM bij antibiotica met een bredere therapeutische index, zoals fluorochinolonen, ook wordt aanbevolen [6,11,12], wordt het niet routinematig ingezet in de meeste ziekenhuizen. Het fluorochinoloon ciprofloxacine wordt gekenmerkt door een snelle concentratie-afhankelijke bactericide activiteit tegen de meeste gramnegatieve aerobe bacteriën en in mindere mate tegen veel grampositieve bacteriën [13,14]. Vanwege zijn bacteriedodende activiteit bij nosocomiale infecties wordt ciprofloxacine op de IC veel voorgeschreven. De oppervlakte onder de vrije concentratie-tijdcurve gedeeld door de minimaal remmende concentratie ( $fAUC_{0-24}/MIC$ )-ratio en de maximale concentratie gedeeld door de MIC ( $fC_{max}/MIC$ )-ratio, zijn goede voorspellers voor de effectiviteit van ciprofloxacine [7,11]. Voor ciprofloxacine zijn een  $fAUC_{0-24}/MIC \geq 100$  en  $fC_{max}/MIC \geq 10$  in kritisch zieke patiënten de farmacodynamische streefwaardes (FDS's) voor het bereiken van klinische genezing [15,16]. In dit onderzoek bestuderen we de frequentie van het behalen van de FDS van empirisch gedoseerde ciprofloxacine en de patiëntkenmerken die geassocieerd zijn met het niet bereiken van de FDS.

## Methoden

### Onderzoeksopzet

Dit onderzoek betreft een prospectief, observationeel, farmacokinetisch/farmacodynamisch (PK/PD)-onderzoek op de volwassen intensivere (IC)-afdelingen van het Erasmus Medisch Centrum (EMC) en het Maasstad Ziekenhuis (MSZ) te Rotterdam. Dit onderzoek maakte deel uit van een groter multicenter onderzoek (EXPAT), waarin de PK/PD van fluorochinolonen en betalactam-antibiotica wordt onderzocht. Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus MC en geregistreerd in het Nederlandse Trial Register (ID: NTR5632).

### Onderzoekspopulatie

Alle patiënten die werden opgenomen in de periode januari tot en met december 2016 op de volwassen IC-afdelingen van beide ziekenhuizen kwamen in aanmerking voor inclusie. De inclusiecriteria van dit onderzoek waren:

- leeftijd  $\geq 18$  jaar;
- intraveneuze ciprofloxacine therapie;

- geschikte intraveneuze toegang;
- verwachte IC-opnameduur  $\geq 72$  uur.

De dosering en duur van de therapie zijn volgens lokaal antibioticabeleid gekozen, de standaard startdosis in het MSZ is tweemaal daags 400 mg en in het EMC driemaal daags 400 mg.

### Dataverzameling

Demografische en klinische patiëntgegevens zijn verzameld uit het elektronische patiëntendossier en het patiëntdata-managementsysteem. De gegevensverzameling is vastgelegd in het Electronic Data Capture programma OpenClinica.

Op basis van optimale bemonstering werden op dag 2 van de therapie op vijf verschillende tijdstippen bloedmonsters afgenomen. Plasmaconcentraties werden bepaald met een conform de Food and Drug Administration gevalideerde multi-analyse UPLC-MS/MS-assay. Gemeten concentraties werden gecorrigeerd voor percentage eiwitbinding (30%) [17].

### Primaire eindpunten

Als primaire eindpunten zijn de volgende *PK/PD indices* berekend:

- $fAUC_{0-24}/MIC$ ;
- $\% fAUC_{0-24}/MIC \geq 100$ ;
- $fC_{max}/MIC$ ;
- $\% fC_{max}/MIC \geq 10$ .

Voor het berekenen van de  $fAUC_{0-24}/MIC$  en  $fC_{max}/MIC$ -ratio's werd gebruik gemaakt van het niet-soortgerelateerde PK/PD klinische breekpunt van 0,5 mg/L. Dit is de hoogste waarde van de MIC waarvan verwacht mag worden dat ciprofloxacine onder standaard omstandigheden effectief is voor *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* en *Neisseria spp* [18].

### Secundaire eindpunten

Leeftijd, *body mass index* (BMI), creatinineklaring, albumine, vochtbalans, ureum, *sequential organ failure assessment* (SOFA)-score en *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE) II-score werden als risicofactoren getest met betrekking tot hun relatie met de berekenende  $fAUC_{0-24}/MIC$ .

### Data-analyse

Niet-compartimentele PK-analyse van de plasmaconcentratie-tijdgegevens werd uitgevoerd met PKSolver versie 2.0 [19]. Voor de statistische toetsen is IBM Statistics SPSS (versie 24) gebruikt. Metrische variabelen werden getoetst op de normaliteit met de Shapiro-Wilk-test. Voor de vergelijking tussen de groepen patiënten die wel of niet de FDS behaald hadden, werden continue variabelen met een normale verdeling geanalyseerd met de ongepaarde *t*-toets en bij een niet-normale verdeling met de Mann-Whitneytoets. Categoriële data werden getoetst met de chi-kwadrat-toets of Fisher-exacttoets. Identificeren van klinische en

Tabel 1 Beschrijving demografische en klinische patiëntgegevens

	Alle patiënten (n = 43)	FDS niet behandeld (n = 36)	FDS behandeld (n = 7)	P-waarde
Demografische kenmerken				
• centrum				
- EMC	15 (34,9)	11 (73,3)	4 (26,7)	0,215
- MSZ	28 (65,1)	25 (89,3)	3 (10,7)	
• Leeftijd, in jaren	66,0 (56,5-70,5)	66 (54,5-71,8)	62 (58-70)	0,916
• Man	25 (58,1)	21 (58,3)	4 (57,1)	1,000
• Vrouw	18 (41,9)	15 (41,7)	3 (42,9)	
• Lichaamsgewicht, in kg	80 (64-90)	80 (65,0-96,5)	80 (60-85)	0,391
• <i>body mass index</i> , in kg/m <sup>2</sup>	26,2 (22,2-28,7)	26,5 (22,9-29,1)	24,3 (20,8-27,2)	0,118
PK/PD indices				
• <i>fAUC</i> <sub>0-24</sub>	29,9 (19,6-42,1)	25,9 (16,8-38,1)	86,8 (64,0-107,4)	<0,001
• <i>fC</i> <sub>max</sub>	3,0 (2,3-4,0)	2,9 (2,1-3,5)	6,7 (3,6-7,8)	0,001
• <i>fAUC</i> <sub>0-24</sub> /MIC ≥ 100	7 (16,3)			
• <i>fC</i> <sub>max</sub> /MIC ≥ 10	7 (16,3)			
Ciprofloxacinodosis				
• 1 dd 400	3 (7,0)	3 (8,3)	0 (0,0)	0,277
• 2 dd 400	26 (60,5)	23 (63,9)	3 (42,9)	
• 3 dd 400	14 (32,6)	10 (27,8)	4 (57,1)	
Klinische gegevens				
• APACHE II-score *	22 (19-26)	22 (19-26)	23 (20-30)	0,668
• SOFA-score *	13 (12-17)	13 (9-16)	11 (10-14)	0,744
• vochtbalans *, in mL	2044,0 (687,5-4270,5)	2072,0 (643,0-4900,0)	2073,0 (712,0-4241,0)	0,921
• serumcreatinine, in μmol/L *	92 (69-169)	100 (59-180)	86 (83-136)	0,948
• serumcreatinine †, in μmol/L	100 (68-165)	94 (55-156)	146 (100-227)	0,130
• eGFR *, in mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	58,0 (31-102)	56,0 (29,5-102,8)	59,0 (34,0-84,0)	0,805
• eGFR †‡, in mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	53,0 (28,0-102,0)	66,5 (29,8-121,3)	38,0 (25,0-49,0)	0,122
• albumine *	25,0 (22,0-28,8)	26,0 (22,0-32,0)	24,0 (18,0-26,0)	0,081
• ureum *	10,1 (6,2-19,0)	8,6 (4,9-18,4)	16,5 (10,1-21,7)	0,054
• C-reactief proteïne *	138 (53-194)	140 (85-212)	67 (51-177)	0,532
• C-reactief proteïne †	136 (57-217)	139 (54-214)	136 (57-238)	0,882
• leukocyten †, maal 10 <sup>9</sup> /L	13,7 (10,4-16,7)	13,3 (8,8-16,5)	16,7 (14,6-21,0)	0,157
Klinische uitkomsten				
• lengte van IC-verblijf, in dagen	9,0 (4,5-28,5)	7,5 (4,3-29,0)	14,0 (4,0-26,0)	0,729
• 30-dagen mortaliteit				
- in leven	33 (76,7)	29 (80,6)	4 (57,1)	0,325
- overleden	10 (23,3)	7 (19,4)	3 (42,9)	

\* op dag 0 gemeten (aanvangswaarde).

† op dag 2 gemeten.

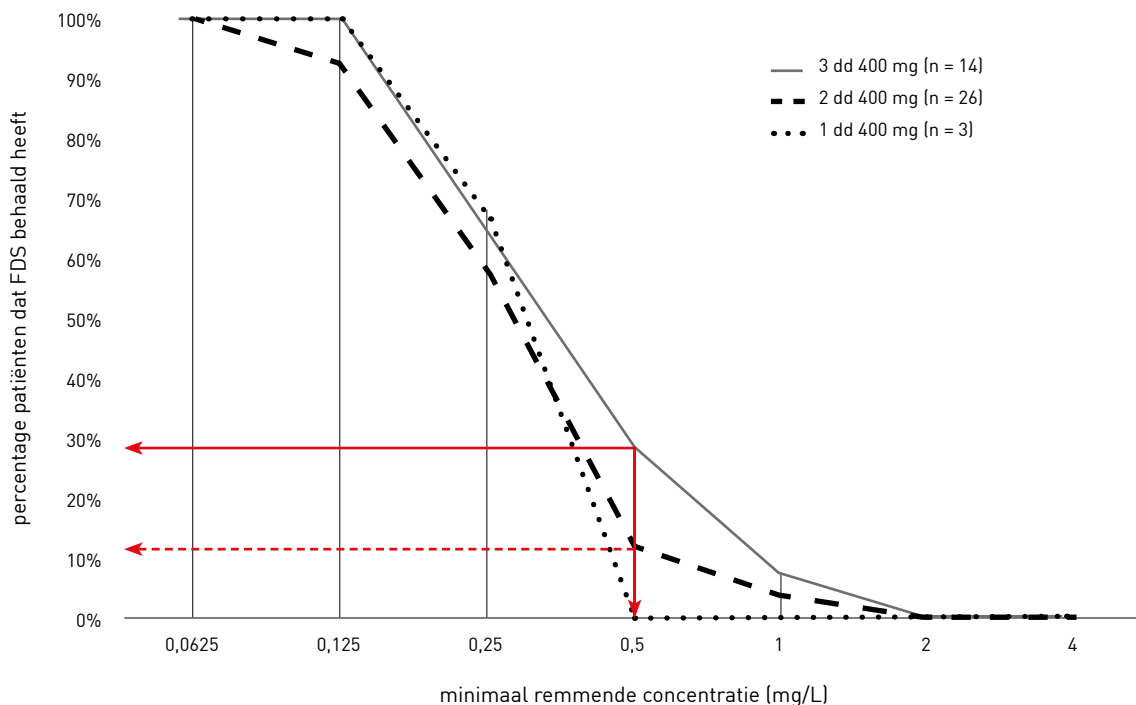
‡ eGFR is berekend met behulp van de MDRD-vergelijking.

Gegevens worden weergegeven als mediaan (interkwartielafstand) of aantal (percentage). Statistische analyse van verschillen tussen groepen werd gedaan met de ongepaarde *t*-toets voor continue variabelen met normale verdeling en in geval van niet-normale verdeling met de Mann-Whitneytoets. Categorische data zijn getoetst met behulp van chi-kwadraattoets of Fisher-exacttoets.

FDS = *fAUC*<sub>0-24</sub>/MIC ≥ 100 bij een MIC van 0,5 mg/L.

FDS: farmacodynamische streefwaarde, EMC: Erasmus Medisch Centrum, MSZ: Maasstad Ziekenhuis, PK/PD: *pharmacokinetic/pharmacodynamic*, *fAUC*<sub>0-24</sub>: vrije concentratie-tijdcurve, *fC*<sub>max</sub>: maximale concentratie, MIC: minimaal remmende concentratie, APACHE II-score: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score*, SOFA-score: *sequential organ failure assessment score*, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, IC: intensive care.

**Figuur 1** Percentage patiënten met een adequate  $fAUC_{0-24}/MIC$ -ratio bij een minimaal remmende concentratie van 0,0625 - 4 mg/L



De pijlen geven het percentage patiënten aan die de FDS behalen bij het klinische breekpunt ( $MIC = 0,5$  mg/L) voor ciprofloxacinedoseringen van 800 mg/dag [---] en 1200 mg/dag [—].

$fAUC_{0-24}/MIC$ : de oppervlakte onder de vrije concentratie-tijdcurve gedeeld door de minimaal remmende concentratie, FDS: farmacodynamische streefwaarde.

demografische patiëntkenmerken die geassocieerd zijn met het niet bereiken van de FDS, werden getoetst met een multivariate analyse (Stepwise). Alleen de variabelen met significante regressiecoëfficiënten werden aan het multivariabel regressiemodel toegevoegd. Alle testen werden tweezijdig getoetst en een P-waarde van  $< 0,05$  werd als statistisch significant beschouwd.

## Resultaten

### Onderzoekspopulatie

In dit onderzoek werden 43 IC-patiënten (leeftijd: 66 jaar [56,5-70,5]; APACHE II-score: 22 [19-26]; SOFA-score: 13 [12-17]) geïncubeerd. De mediane  $fAUC_{0-24}$  en  $C_{max}$  zijn respectievelijk 29,9 mg·h/L (19,6-42,1) en 3,0 mg/L (4,7-8,0). Klinische en demografische eigenschappen worden getoond in tabel 1, waarbij er onderscheid is gemaakt tussen de patiënten die wel en niet de FDS hebben behaald. De patiëntkarakteristieken tussen de twee groepen zijn vergelijkbaar, met uitzondering van de  $fAUC_{0-24}$  ( $P < 0,001$ ) en  $fC_{max}$  ( $P = 0,001$ ). Binnen de eerste 30 dagen na opname overleden 10 patiënten (23,3%). Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen de groepen patiënten die wel of niet de FDS behaalden ( $P = 0,325$ ).

### Primaire eindpunten

Bij een groot aantal patiënten werden de IC-streefwaardes niet bereikt. De proportie patiënten die de FDS bereikten, bij een klinisch breekpunt van 0,5 mg/L, is voor beide primaire eindpunten ( $fAUC_{0-24}/MIC \geq 100$  en  $fC_{max}/MIC \geq 10$ ) 16,3% (7/43). Het percentage patiënten met een adequate  $fAUC_{0-24}/MIC$ -ratio uitgezet tegen  $MIC = 0,0625-4$  mg/L wordt in figuur 1 getoond.

### Secundaire eindpunten

Het geschatte regressiemodel verklaart een significante proportie van de variatie, 29,9% ( $F$ -test = 4,11; aantal vrijheidsgraden [df] = 1,38;  $P < 0,05$ ). In de multivariate analyse waren de BMI (regressiecoëfficiënt [B] = -3,755; 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = -6,302- -1,208), geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) op dag 2 (B = -0,348; 95%-BI = -0,641- -0,054) en albumine op dag 0 (B = -2,562; 95%-BI = -5,121- -0,004) significant geassocieerd met de afhankelijke variabele  $fAUC_{0-24}/MIC$ . De sterkste voorspeller was de variabele BMI, met een partiële en unieke bijdrage aan het model van respectievelijk 19,0% en 16,4%.

## Beschouwing

Van de 43 geïncludeerd IC-patiënten behaalde slechts 16,3% de FDS bij een klinisch breekpunt van 0,5 mg/L als uitgangswaarde voor de MIC. Onze uitkomsten komen overeen met resultaten uit eerder uitgevoerde onderzoeken naar blootstelling van ciprofloxacine in kritisch zieke patiënten [6,7,20,21]. In onze studie is geen significant effect van de dosis op het behalen van de FDS aangetoond. Er was weliswaar een numeriek verschil in het bereiken van de FDS tussen de tweemaal (11,5%) en de driemaal (28,6%) daagse dosering, maar dat verschil bereikte geen statistische significantie. Een mogelijke oorzaak hiervoor is het significante verschil in de eGFR bij aanvang tussen de drie doseringsgroepen ( $P = 0,046$ ). In de driemaal daagse groep was de mediane eGFR 82,5 mL/min, in de een- en tweemaal daagse groepen respectievelijk 28,0 en 50,5 mL/min. Bij verminderde nierfunctie nemen halfwaardetijd en AUC van ciprofloxacine toe en neemt de renale klaring af, hierdoor wordt de kans op het behalen van de FDS bij een lage eGFR hoger. In verschillende studies is in subpopulaties het effect van de dosis op het behalen van PK/PD-doelen wel aangetoond [6,20]. Van Zanten et al. hebben in hun prospectieve studie laten zien dat tweemaal daags 400 mg, de meest gebruikelijke dosis van ciprofloxacine intraveneus, vaak inadequaat is om infecties bij kritisch zieke patiënten te behandelen [6]. Bovendien leiden subtherapeutische plasmaconcentraties niet alleen tot het falen van de behandeling, maar ook tot het ontstaan van resistentie tegen antibiotica [8]. Dit is met name een probleem met fluorochinolonen, aminoglycosiden en betalactam-antibiotica [22]. Van bijzonder belang is het vermogen van fluorochinolonen om resistentie te veroorzaken op andere klassen van antibiotica [23]. Inadequate antibioticablootstelling bij IC-patiënten blijkt bovendien een belangrijke onafhankelijke determinant te zijn bij ziekenhuissterfte [5,24]. In het algemeen wordt ciprofloxacine als veilig beschouwd en wordt het goed verdragen, zelfs bij hogere doses [25-27]. Rekening houdend met de toenemende resistentie tegen ciprofloxacine wereldwijd, is een ciprofloxacinedosis van 1200 mg intraveneus dagelijks bij patiënten met een normale nierfunctie gerechtvaardigd [28]. Op basis van TDM kan vervolgens vastgesteld worden of de beoogde FDS behaald wordt. In dit onderzoek is voor de AUC een afnameschema met vijf monsternames gebruikt, voor TDM adviseren wij een topspiegel of elke tweede spiegel naast de dalspiegel om met voldoende nauwkeurigheid de  $C_{max}$  en AUC te schatten [29].

Patiënten met een eGFR < 50 mL/min hadden een significant hogere kans (*odds ratio* = 0,106; 95%-BI = 0,012-0,977;  $P = 0,048$ ) op het behalen van de FDS. Deze correlatie komt overeen met wat eerder in verschillende subpopulaties is aangetoond [30-33]. In dit onderzoek hebben we tevens laten zien dat een toename van de BMI en serumalbumine significant zijn geassocieerd met het niet behalen van de FDS.

Sterkte punten van dit onderzoek zijn het prospectieve ontwerp, de omvang en de uitvoering in zowel een academisch als een topklinisch ziekenhuis. Een beperking van deze studie is het gebruik van het klinische breekpunt van ciprofloxacine voor het berekenen van de primaire eindpunten. Dit leidt mogelijk tot een overschatting van het percentage patiënten met suboptimale blootstelling. Een andere beperking is het gebruik van een niet-compartmenteel model voor de AUC-berekening. Dit is een vereenvoudigde weergave van het gedrag van het antibioticum in de patiënt. De serumconcentraties van ciprofloxacine worden het best beschreven door een twee compartimentenmodel met nulde-orde input (infusie) en eerste-orde eliminatie [11,34,35].

## Conclusie

Empirische benadering van intraveneuze ciprofloxacinedoseringen in kritisch zieke patiënten resulteert bij de meerderheid van de IC-patiënten in het niet behalen van de FDS. Op dit moment wordt TDM van fluorochinolonen niet als een routinematige interventie ingezet. Wij zijn van mening dat dat zou moeten veranderen. De hoge variabiliteit in de PK-parameters bij kritisch zieke patiënten, samen met toenemende MIC's van gramnegatieve bacteriën, pleiten voor een individuele benadering van ciprofloxacinedoseringen op de IC. ■

## Literatuur

1. Vincent JL, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302:2323-2329.
2. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18:480.
3. De Waele JJ, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014;40:1340-1351.
4. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the beta-lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:3178-3183.
5. Roberts JA, et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58:1072-1083.
6. Van Zanten ARH, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2008;23:422-430.
7. Forrest A, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:1073-1081.
8. Sime F, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review. *Ann Intensive Care*. 2012;2:35.
9. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2015;39:563-572.
10. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005;44:1009-1034.

11. Conil JM, et al. Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:505-510.
12. Scaglione F, et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;34:394-400.
13. Blondeau JM, Yaschuk Y, Suter M, Vaughan D. In-vitro susceptibility of 1982 respiratory tract pathogens and 1921 urinary tract pathogens against 19 antimicrobial agents: a Canadian multicentre study. Canadian Antimicrobial Study Group. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(suppl A):3-23.
14. Thomson CJ. The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: a 10 year perspective. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(suppl A):31-40.
15. Madaras-Kelly KJ, Ostergaard BE, Hovde LB, Rotschafer JC. Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:627-32.
16. Thomas JK, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:521-527.
17. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:99-110.
18. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 7.1. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2017. Beschikbaar op: [http://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/previous\\_versions\\_of\\_documents/](http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/).
19. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99:306-314.
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;58:380-386.
21. 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;27:665-672.
22. Nseir S, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33:283-289.
23. Niederman MS. Reexamining quinolone use in the intensive care unit: use them right or lose the fight against resistant bacteria. *Crit Care Med*. 2005;33.
24. Yusuf E, et al. Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. *Ann Intensive Care*. 2017;7:72.
25. Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs and Aging*. 2010;27:193-209.
26. Bertino J, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clinical Therapeutics*. 2000;22:798-817.
27. 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;42:2235-9.
28. Haesecker M, et al. The ciprofloxacin target AUC: MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:180-185.
29. 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;37:1065-1072.
30. Drusano GL, et al. Pharmacokinetics of intravenously administered ciprofloxacin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31:860-864.
31. Singlas E, Taburet AM, Landru I, Albin H, Ryckelink JP. Pharmacokinetics of ciprofloxacin tablets in renal failure; influence of haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;31:589-593.
32. Shah A, et al. Pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin in normal and renally impaired subjects. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:103-116.
33. Jones EM, et al. The pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin 400 mg 12 hourly in patients with severe sepsis: The effect of renal function and intraabdominal disease. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40:121-124.
34. Khachman D, et al. Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis and monte carlo simulations. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1798-1809.
35. Roger C, et al. Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1643-1650.