

Indicatie

Verschillende infecties, zoals lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën, otitis media, sinusitis, urineweginfecties, infecties aan de geslachtsorganen, infecties van het maag-darmstelsel, intra-abdominale infecties en infecties van de huid en weke delen.(1,2)

Standpunt Epor en samenvatting

Ciprofloxacin wordt door Epor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van diverse infecties wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen. Het advies is om lokale antibiotica-protocollen te volgen. Fluorchinolonen zoals ciprofloxacin zijn 'reserve' antimicrobiële middelen. Om resistentieontwikkeling te voorkomen, dient de toepassing ervan te worden gereserveerd voor situaties waarin met andere antimicrobiële middelen onvoldoende resultaat wordt verkregen.

Dosering: er is geen dosis aanpassing op grond van leeftijd nodig.(3)

De dosis is afhankelijk van de indicatie. Zie hiervoor lokale antibiotica-protocollen.

Gebruiksgemak: doseringsfrequentie en toediening zijn afhankelijk van indicatie, zie hiervoor lokale antibiotica-protocollen.

De tabletten mogen worden fijngemalen, maar opletten voor resistentie, maak gebruik van handschoenen en een masker.

Stoppen van de medicatie: geen informatie bij ouderen. Over het algemeen geldt dat de kuur moet worden afgemaakt.

Ervaring: er zijn een middel groot aantal (ruim 400) ouderen in RCTs bestudeerd.(4-6)

Effectiviteit:

In een studie bij oudere vrouwen (>65 jaar) met een ongecompliceerde urineweginfectie was ciprofloxacin (n=129, leeftijd 80±9 jaar) significant effectiever dan cotrimoxazol (n=132, leeftijd 79±9 jaar).(4)

In een gerandomiseerde studie (RCT) was intraveneus ciprofloxacin ter behandeling van een galblaas- en/of galgangontsteking bij 50 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 69,7±13 jaar, 10 >80 jaar) effectief bij 100% en imipenem/cilastatine bij 54 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 69,5±12 jaar, 7 >80 jaar) bij 94,4%.(5)

Een dubbelblinde RCT bij patiënten met een gecompliceerde urineweginfectie of acute pyelonefritis was ciprofloxacin (400mg iv of 500 mg oraal 10 dagen, n=556, waarvan 141 65-74 jaar en 108 >74 jaar) vergelijkbaar effectief met levofloxacin (1dd 750 mg iv of oraal vijf dagen, n=537, waarvan 101 65-74 jaar en 104 >74 jaar).(6)

Bijwerkingen: in een studie bij oudere vrouwen (>65 jaar) met een ongecompliceerde urineweginfectie gaf ciprofloxacin minder bijwerkingen (17%) vergeleken met cotrimaxazol (27%; P= 0.047).(4)

In een RCT gaf intraveneus ciprofloxacine ter behandeling van een galblaas- en/of galgangontsteking bij 50 oude patiënten (gemiddelde leeftijd $69,7 \pm 13$ jaar) bij 5,4% bijwerkingen vergeleken met imipenem/cilastatine bij 54 oude patiënten (gemiddelde leeftijd $69,5 \pm 12$ jaar) bij 5.2% (3/58).(5)

In een dubbelblinde RCT bij patiënten in de algemene populatie met een gecompliceerde urineweginfectie of acute pyelonefritis (waaronder ruim 400 patiënten >65 jaar) had 33% met ciprofloxacine een bijwerking die behandeling behoeftte en 35,5% met levofloxacine.(6)

Bij gebruik van fluoroquinolonen bestaat een verhoogd risico op verwijding in de aorta (aorta-aneurysma) of scheur in de binnenwand van de aorta (aorta-dissectie). Dit komt vooral voor bij oudere mensen. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) adviseert om bij patiënten met een verhoogd risico op deze zeldzame bijwerkingen eerst andere behandelopties te overwegen.(7)

Vaak gastro-intestinale bijwerkingen en soms neurotoxische bijwerkingen (slaapstoornissen, agitatie, duizeligheid). Dergelijke bijwerkingen zijn niet vaker gerapporteerd bij ouderen, maar voorzichtigheid is geboden bij verhoogd risico op dehydratie en neurotoxiciteit.(8,9)

Zeer zelden (<0,01%) treden peesrupturen (met name van de achillespees) op.

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: de absolute biologische beschikbaarheid is zowel bij een enkele dosis van 250mg als bij 5 dagen een dosis van 2dd 500 mg significant hoger bij oudere gezonde vrijwilligers dan bij jongere volwassenen 72% vs 58%%, respectievelijk 79 vs 63%; $P < 0.05$). Het verdelingsvolume, halfwaardetijd en de renale klaring waren vergelijkbaar.(10)

Uitgebreide tekst

Dosis

Er is geen dosisaanpassing nodig op grond van leeftijd.(3)

De dosis is afhankelijk van de indicatie. Zie hiervoor lokale antibiotica-protocollen.

Vergelijkbare plasmaconcentraties worden bereikt met orale toediening en toediening per sonde.(11)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij creatinineklaring 10-60 ml/min/1.73 m²: 250-500 mg om de 12 uur.

Bij dialyse patiënten: 250-500 mg om de 24 uur (na dialyse).

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: nee.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Er is een tablet van 250, 500 en 750 mg, een granulaat voor suspensie (50 en 100 mg/ml) en infuusvloeistof (2mg/ml).

Doseringsfrequentie en toediening zijn afhankelijk van indicatie, zie hiervoor lokale antibiotica-protocollen.

De tabletten mogen worden fijngemalen, maar opletten voor resistentie, maak gebruik van handschoenen en een masker.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Geen informatie bij ouderen. Over het algemeen geldt dat de kuur moet worden afgemaakt.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

In 3 studies met ciprofloxacin wordt het aantal patiënten in een bepaalde leeftijdscategorie genoemd. De overige studies rapporteerden leeftijd niet, of hadden patiënten geïncludeerd die gemiddeld jonger waren dan 65 jaar.

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

65-74 jaar: 245.

>74 jaar: 183.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 41.125 mannen en 27.563 vrouwen.

≥75 jaar: 45.452 mannen en 43.658 vrouwen.

Ciprofloxacin is sinds 1987 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Een studie bij 172 oudere vrouwen, waarvan 86 in een verpleeghuis, met een ongecompliceerde urineweginfectie vergeleek het effect van ciprofloxacin-suspensie 2dd 250 mg gedurende 10 dagen (n=129, leeftijd 80±9 jaar) met cotrimoxazol 2dd 160/800 mg gedurende 10 dagen (n=132, leeftijd 79±9 jaar). Ciprofloxacin was in de intention-to-treat analyse significant effectiever met een genezing van 96% versus 87% (95% CI=2,0-16,7; P= 0.025).(4)

In een gerandomiseerde studie (RCT) werd het effect van intraveneus ciprofloxacin ter behandeling van een galblaas- en/of galgangontsteking bij 50 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 69,7±13 jaar, 10 >80 jaar, 38% vrouw) vergeleken met imipenem/cilastatine bij 54 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 69,5±12 jaar, 7 >80 jaar, 37% vrouw). Ciprofloxacin was effectief bij 100% van de patiënten en imipenem/cilastatine bij 94,4%.(5)

Een dubbelblinde gerandomiseerde studie werd in de algemene populatie uitgevoerd bij patiënten met een gecompliceerde urineweginfectie of acute pyelonefritis. De patiënten werden behandeld met ciprofloxacin 400mg iv of 500 mg oraal gedurende 10 dagen (n=556, waarvan 141 65-74 jaar en 108 >74 jaar, 60% vrouw) of levofloxacin 1dd 750 mg (iv of oraal) gedurende vijf dagen (n=537, waarvan 101 65-74 jaar en 104 >74 jaar, 62% vrouw). In de intention-to-treat analyse was de eradicaie met ciprofloxacin 77,5% en met levofloxacin 79,8% (95% CI, -8.8% to 4.1%).(6)

In andere studies in de algemene populatie is ciprofloxacin effectief gebleken in de behandeling van verschillende infecties, waaronder gecompliceerde urineweginfecties, lagere luchtweginfecties door gram-negatieven en bepaalde intra-abdominale infecties. De effectiviteit hangt met name af van de lokale resistentiepatronen.

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

De number needed to treat is niet te bepalen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Nee.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Nee.(9)

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Een studie bij 172 oudere vrouwen, waarvan 86 in een verpleeghuis, met een ongecompliceerde urineweginfectie vergeleek de bijwerkingen van ciprofloxacin-suspensie 2dd 250 mg gedurende 10 dagen (n=129, leeftijd 80±9 jaar) met cotrimoxazol 2dd 160/800 mg gedurende 10 dagen (n=132, leeftijd 79±9 jaar). De incidentie van bijwerkingen was lager met ciprofloxacin (17%) vergeleken met cotrimoxazol (27%; P= 0.047). Vroegtijdig staken van de medicatie wegens bijwerkingen kwam minder vaak voor bij ciprofloxacin (2%) vergeleken met cotrimoxazol (11%, P = 0.004).(4)

In een gerandomiseerde studie (RCT) werd het effect van intraveneus ciprofloxacin ter behandeling van een galblaas- en/of galgangontsteking bij 50 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 69,7±13 jaar, 10 >80 jaar, 38% vrouw) vergeleken met imipenem/cilastatine bij 54 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 69,5±12 jaar, 7 >80 jaar, 37% vrouw). Bijwerkingen traden op bij 5,4% (3/56) van de patiënten met ciprofloxacin en bij 5,2% (3/58) van de patiënten met imipenem/cilastatine. Geen van de bijwerkingen was ernstig.(5)

In een dubbelblinde RCT bij patiënten met een gecompliceerde urineweginfectie of acute pyelonefritis had 33% met ciprofloxacin een bijwerking die behandeling behoeft en 35,5% met levofloxacin. Ernstige bijwerkingen traden op bij 15 van de 556 patiënten met ciprofloxacin en 17 van de 537 patiënten met levofloxacin.(6)

Bij gebruik van fluorochinolonen bestaat een verhoogd risico op verwijding in de aorta (aorta-aneurysma) of scheur in de binnenwand van de aorta (aorta-dissectie). Dit komt

vooral voor bij oudere mensen. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) adviseert om bij patiënten met een verhoogd risico op deze zeldzame bijwerkingen eerst andere behandelopties te overwegen. Wanneer die er niet zijn, moet een afweging van de voordelen en de risico's worden gemaakt.(7)

De meest voorkomende bijwerkingen van ciprofloxacine zijn misselijkheid en diarree bij 1-10% van de gebruikers.

Verder worden soms (0,1-1%) psychomotorische hyperactiviteit, agitatie, hoofdpijn, duizeligheid en slaapstoornissen gemeld.

Zeer zelden (<0,01%) worden er peesrupturen gezien bij het gebruik van ciprofloxacine.(1,2)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Er werden niet vaker bijwerkingen gezien bij ouderen, maar bij het bestaan van atherosclerose of beschadigd zenuwstelsel kan de neurotoxiciteit van ciprofloxacine meer uitgesproken zijn.(8,9)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: zelden (0,01-0,1%) verwardheid, desoriëntatie en hallucinaties.

Delier: soms (0,1-1%) slaapstoornissen, agitatie, (psychomotorische) hyperactiviteit. Zelden (0,01-0,1%) verwardheid, desoriëntatie en hallucinaties. Psychose, manie, en hypomanie zijn gemeld.

Duizeligheid: soms (0,1-1%).

Valneiging en/of motorische functie: soms (0,1-1%) spierpijn, gewrichtspijn. Zelden: (0,01-0,1%) verhoogde spiertonus, spierkrampen. Zeer zelden (< 0,01%) tendinitis, peesruptuur.

Sedatieve effecten: nee, abnormale dromen zijn gemeld.

Orthostatische effecten: zelden (0,01-0,1%) hypotensie, syncope.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) misselijkheid, diarree. Soms (0,1-1%) dyspepsie, buikpijn, braken, flatulentie, anorexie.

Hemostase: zelden (0,01-0,1%) leukopenie, anemie, neutropenie, trombocytopenie, leukocytose, trombocytose.

Cardiovasculaire bijwerkingen: verhoogd risico op verwijding in de aorta (aorta-aneurysma) of scheur in de binnenwand van de aorta (aorta-dissectie).(7)

Zelden (0,01-0,1%) vasodilatatie, hypotensie, syncope, tachycardie en oedeem.

Ventriculaire aritmie, verlenging QT-interval en 'torsade de pointes' zijn gemeld.(8)

Cognitie: geen.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).

Versterking van het effect door ciprofloxacin

Ciprofloxacin remt CYP1A2 en kan tot een verhoogde serumspiegel leiden van bv. theofylline, clozapine, ropinirol, duloxetine, agomelatine.

Verder verhoogt het de tizanidineconcentratie waardoor een versterkt hypotensief en sederend effect kan optreden.

Verhoogde methotrexaat, sildenafil en zolpidem concentraties.

Vermindering effect van ciprofloxacin

Meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralensupplementen (bv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bv. sevelameer of lanthaancarbonaat), sucralfaat of antacida, en sterk gebufferde geneesmiddelen (bv. didanosinetabletten) die magnesium, aluminium of calcium bevatten, verminderen de absorptie van ciprofloxacin.

Overige interacties

Bij gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten kan de INR veranderen; controleer deze regelmatig(er).

Onvoorspelbare plasmaspiegels van fenytoïne.

Probenecide, vermindert de uitscheiding van ciprofloxacin.

Combinatie met ciclosporine kan resulteren in een voorbijgaande stijging van de serumcreatininespiegel.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die bekend zijn met een verlengd QT-interval. Bij patiënten met een verhoogd risico op een aorta-aneurysma) of aorta-dissectie fluorochinolonen vermijden.(7)

Farmacokinetiek

Ciprofloxacin is een fluorochinolon. Het remt het DNA-gyrase van de bacterie, waardoor eiwitsynthese wordt geblokkeerd, hetgeen een bactericide werking sorteert.

Metabolisering voor een klein deel tot minder actieve metabolieten. De eliminatie is voor 66% met de urine en 33% met de feces grotendeels onveranderd.(1,2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De absolute biologische beschikbaarheid is na inname van een enkele dosis van 250mg significant hoger bij oudere gezonde vrijwilligers (n=8, 63-76 jaar) dan bij jongere volwassenen (n=8, 22-34 jaar): 72% vs 58%%; P<0.05. Het verdelingsvolume, halfwaardetijd en de renale klaring waren vergelijkbaar.(10)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De farmacokinetiek werd bij oudere (n=8, 63-76 jaar) en jongere (n=8, 22-34 jaar) gezonde vrijwilligers bestudeerd na 5 dagen 2dd 500 mg. De absolute biologische beschikbaarheid was significant hoger bij ouderen: 79 vs 63%; P<0.05).(10)

Kritisch zieke patiënten met een mediane leeftijd van 69±17 jaar kregen 400mg ciprofloxacin intraveneus toegediend. De AUC₀₋₂₄ liet veel variatie zien en was met 50% verhoogd bij patiënten met verminderde nierfunctie.(12)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

In het geval van verminderde nierfunctie kan er accumulatie optreden indien er geen dosisaanpassing wordt gedaan.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

De biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin is 70-80% en heeft dus geen hoge extractieratio.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Voorzichtigheid is geboden wanneer u een oudere persoon bent met hartproblemen. Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking kan soms voorkomen, met name als u ouder bent. Hypoglykemie is het meest gemeld bij patiënten met diabetes, vooral bij oudere patiënten.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [ciprofloxacin](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [ciprofloxacin](#).
3. Nicolle LE. Quinolones in the aged. Drugs 1999; 58 Suppl. 2:49-51.
4. Gomolin IH, Siami PF, Reuning-Scherer J, et al., and Oral Suspension Study Group. Efficacy and safety of ciprofloxacin oral suspension versus trimethoprim/sulfamethoxazole oral suspension for treatment of older women with acute urinary tract infection. J Am Geriatr Soc 2001; 49:1606-13.
5. Tazuma S, Igarashi Y, Tsuyuguchi T, Ohara H, Inui K, Ohya T. On behalf of the BTI Therapy research group. Clinical efficacy of intravenous ciprofloxacin in patients with biliary tract infection: a randomized controlled trial with carbapenem as comparator. J Gastroenterology 2009;44:781-92.
6. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A Double-Blind, Randomized Comparison of Levofloxacin 750 mg Once-Daily for Five Days With Ciprofloxacin 400/500 mg Twice-Daily for 10 Days for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections and Acute Pyelonephritis, Urology 2008;71(1), January: 17-22.
7. CBG [bericht bijwerking fluorochinolonen](#) (DHCP).

8. Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging* 2010; 27(3):193–209.
9. Wiseman LR, Balfour JA. Ciprofloxacin: a review of its pharmacological profile and therapeutic use in the elderly. *Drugs Aging* 1994; 4 (2): 145-73.
10. Ljunberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly: Increased oral bio-availability and reduced clearance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 515–20.
11. Lubart E, Berkovitch M, Leibovitz A, Britzi M, Soback S, Bukasov Y, Segal R. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in hospitalized geriatric patients: comparison between nasogastric tube and oral administration. *Ther Drug Monit.* 2013 Oct;35(5):653-6.
12. van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 2008; 23 (3):422-30.