



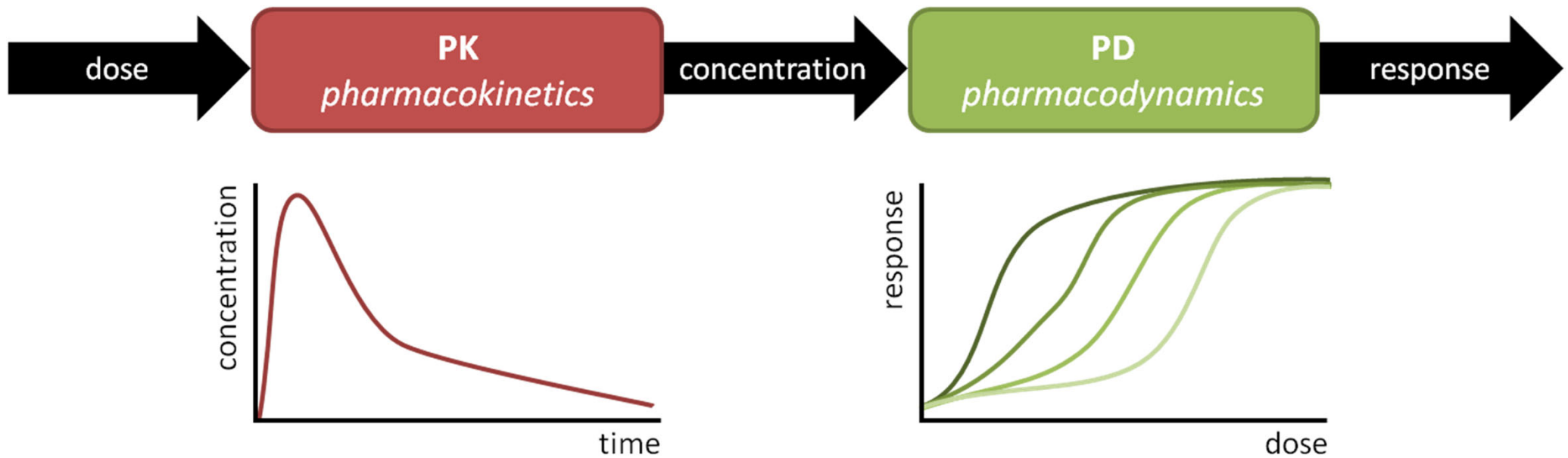
FARMACOKINETIEK- DYNAMIEK RELATIES

BRAINFEED

BASALE CONCEPTEN

- Farmacokinetiek
 - Wat doet het lichaam met het geneesmiddel?
- Farmacodynamiek
 - Wat doet het geneesmiddel met het lichaam?
 - Werkingsmechanisme
- Hoe verhouden PK en PD zich tot elkaar?
 - PK-PD

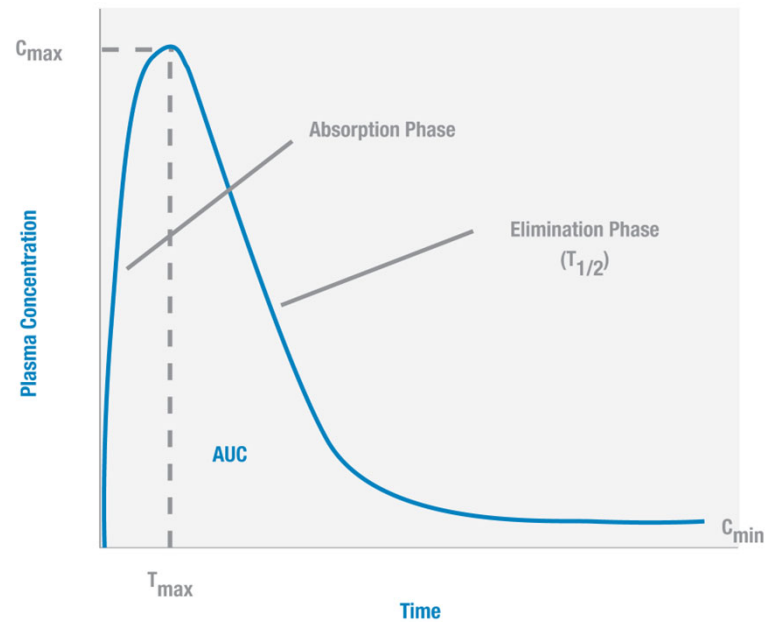
PK-PD



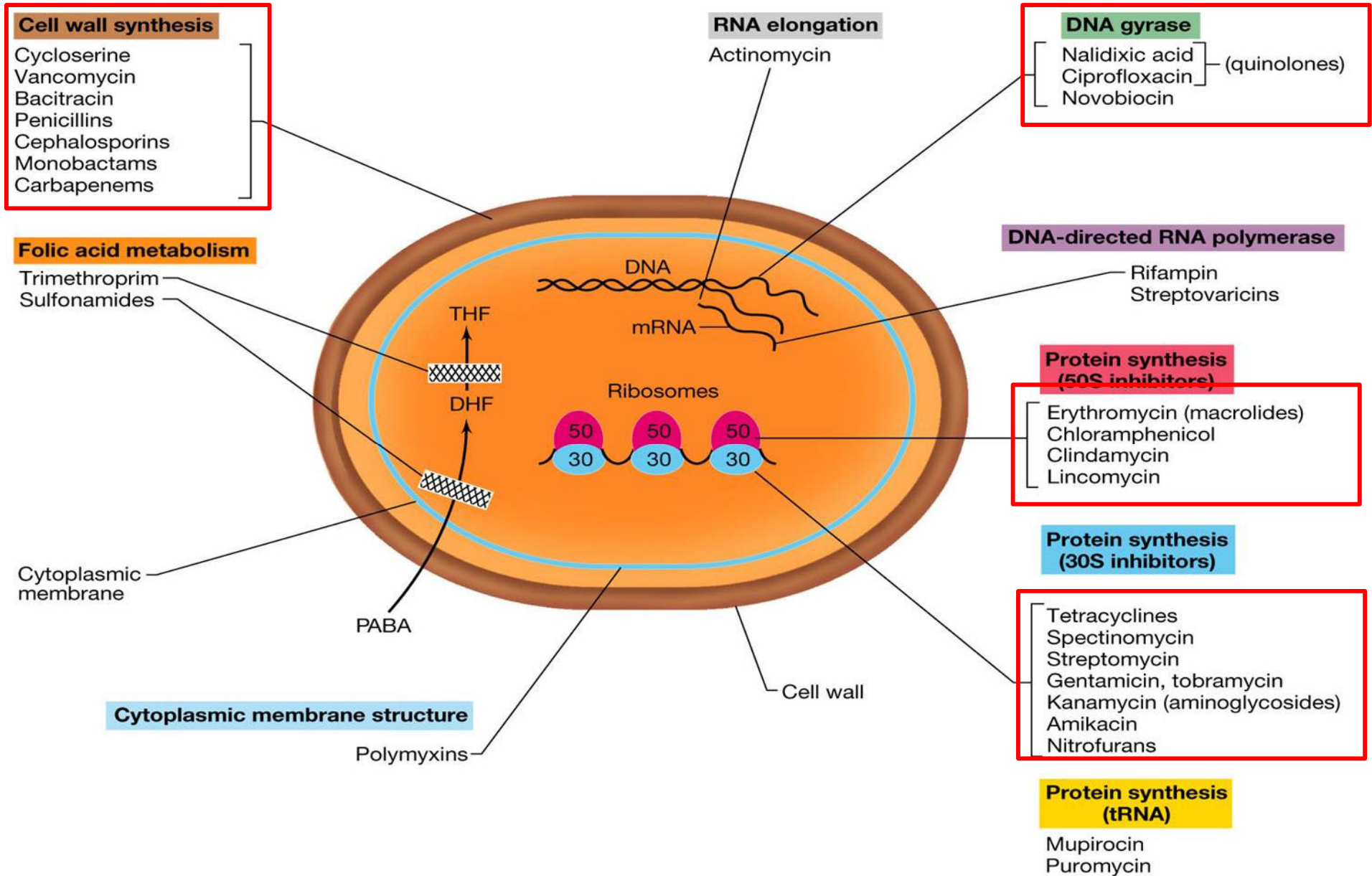
PK-PD

- Basale concepten
- Vignetten
 - Antibiotica
 - LMWH's en nierfunctiestoornissen
 - NSAIDs
 - TNF-alfa remmers
 - Trigeminus neuralgie

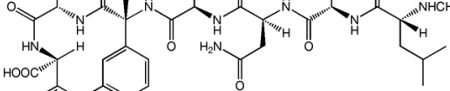
VIGNET: PK VAN ANTIBIOTICA



EFFECTIVITEIT: WERKINGSMECHANISME

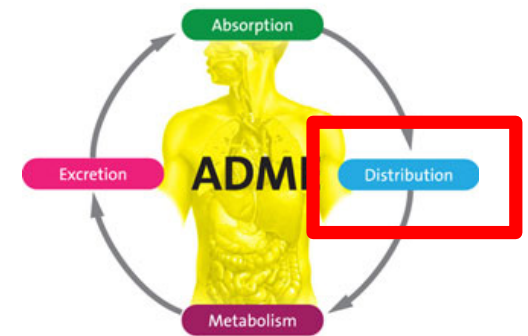


- bijv. pseudomembraneuze colitis



ANTIBIOTICA: KINETIEK EN EFFECTIVITEIT

- Distributie
 - Osteomyelitis
 - Slecht doorbloed/slecht bereikbaar voor antibiotica
 - Hoge doseringen & combinatietherapie



Adviezen SWAB

≥ 18 jaar	
6 / 13	<u>flucloxacilline</u> iv 1000mg 6dd 4 tot 6 weken + <u>aminoglycoside</u> iv 1dd 1 weken
6 / 13	<u>flucloxacilline</u> iv 2000mg 6dd 4 tot 6 weken + <u>aminoglycoside</u> iv 1dd 1 weken

combinatie
hoge dosis

ANTIBIOTICA: KINETIEK EN EFFECTIVITEIT

- **Meningitis**
 - Slecht doorbloed/slecht bereikbaar voor antibiotica
 - Passage bloedhersenbarrière vereist

meningitis - onbekende verwekker

Therapieadvies

• Volwassenen:
ceftriaxon 2000 mg 2 dd iv
+
amoxicilline 2000 mg 6 dd iv

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocephin 1 i.m., injectie 1,0 g, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

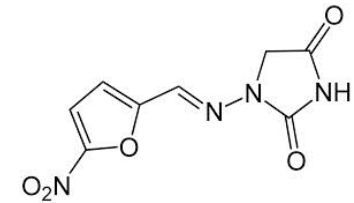
Penetratie in liquor cerebrospinalis:

Bij kinderen en zuigelingen bedraagt de diffusie door de ontstoken meningen gemiddeld 17% van de plasmaspiegel. Dit is ca. vier maal hoger dan de diffusie bij niet-ontstoken meningen.

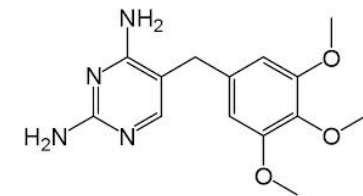
ANTIBIOTICA: METABOLISME & ELIMINATIE

- Ongecompliceerde urineweginfecties

- Cystitis
- Snelle en complete uitscheiding in urine
 - Nitrofurantoïne
 - Trimethoprim
- Inname voor de nacht
 - Langdurige blootstelling uropathogeen
 - Hoge concentraties



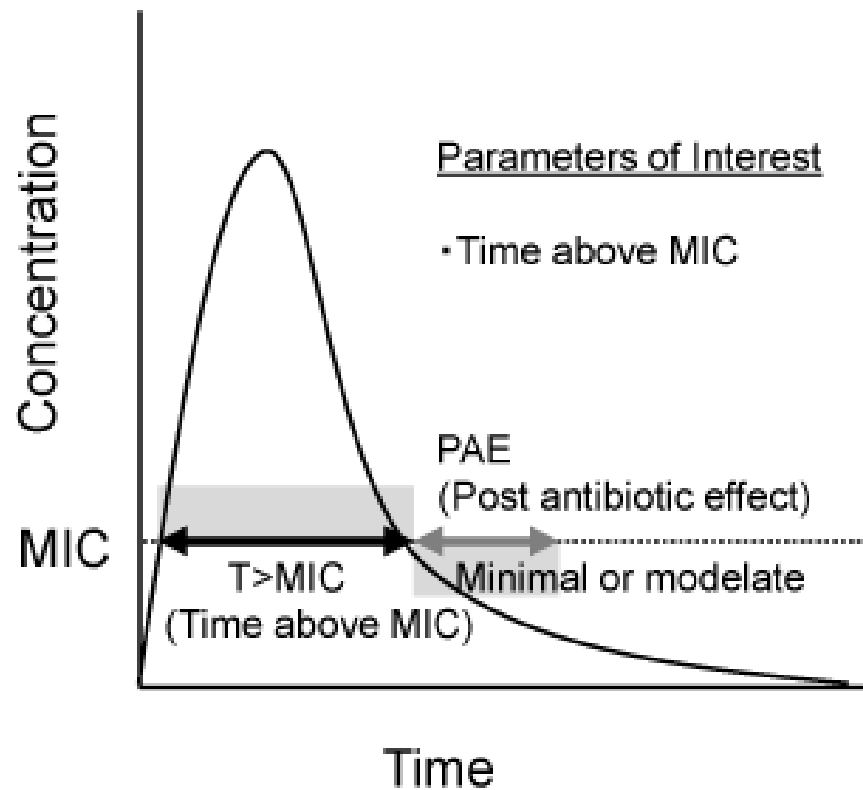
Nitrofurantoïne



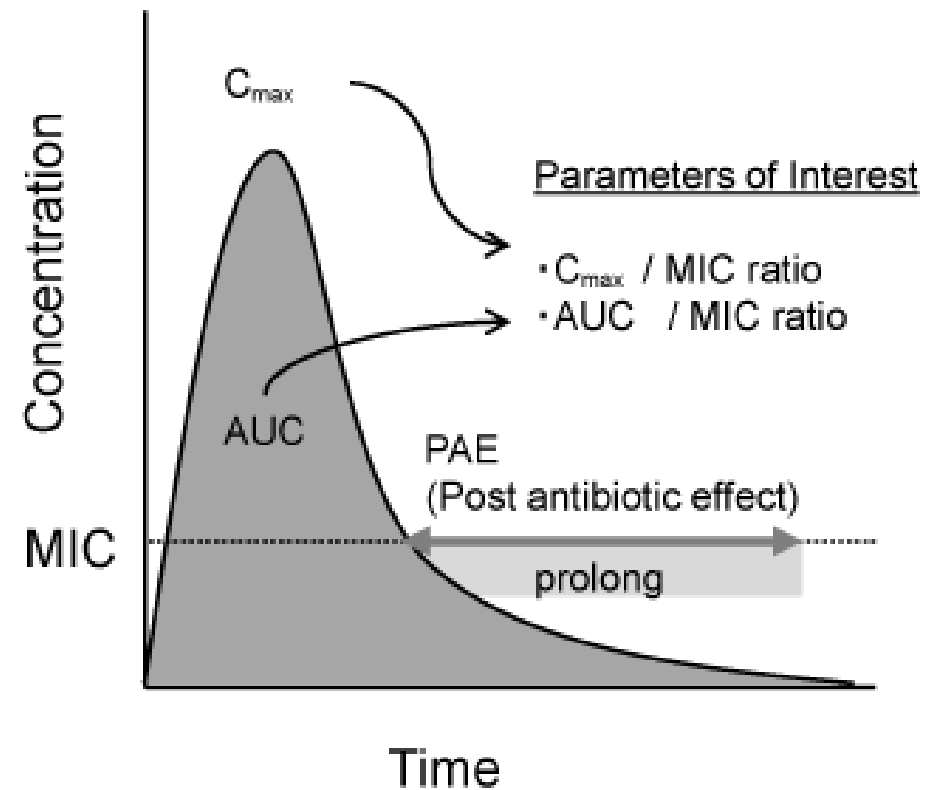
Trimethoprim

PK-PD

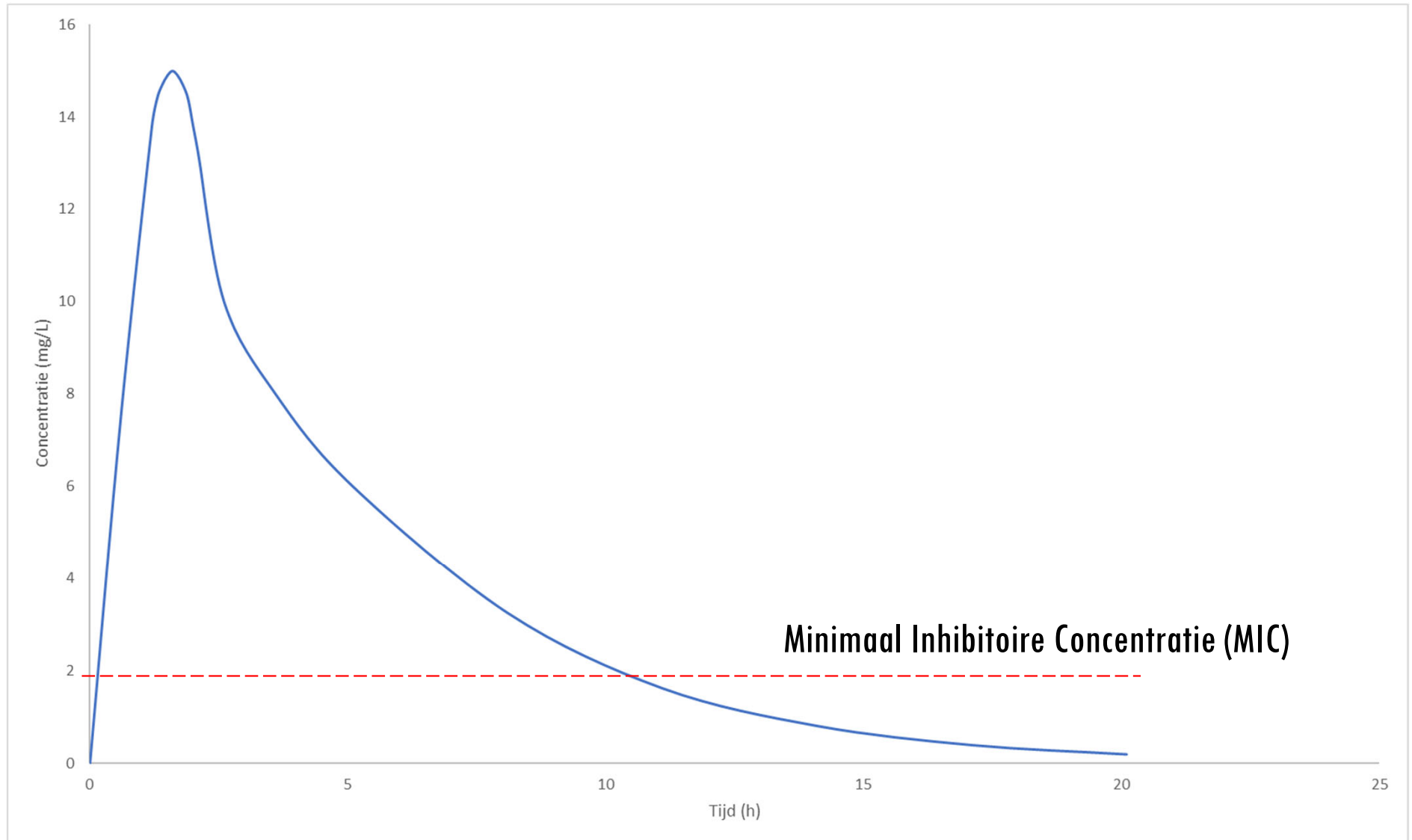
Time-dependent antibiotics



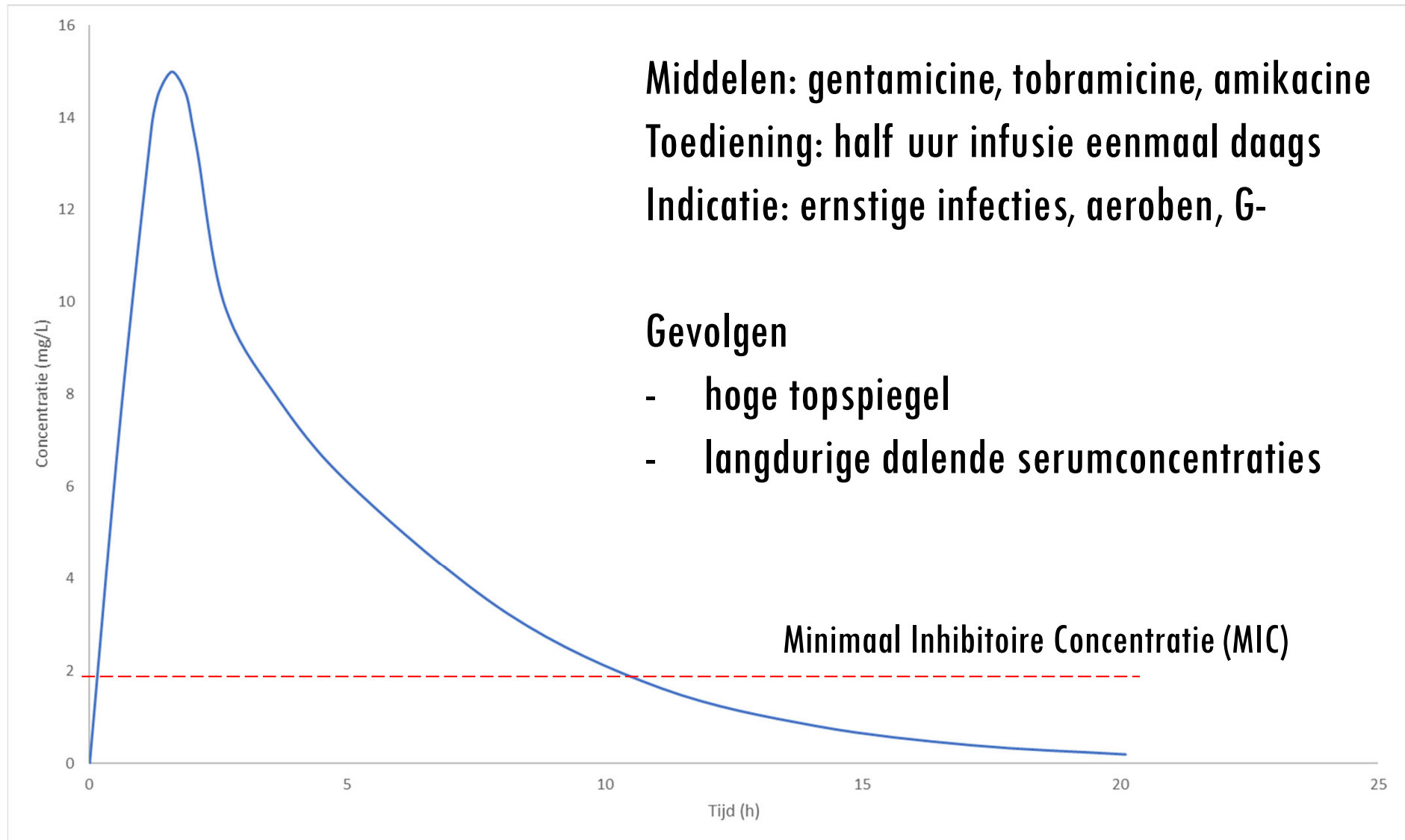
Concentration-dependent antibiotics



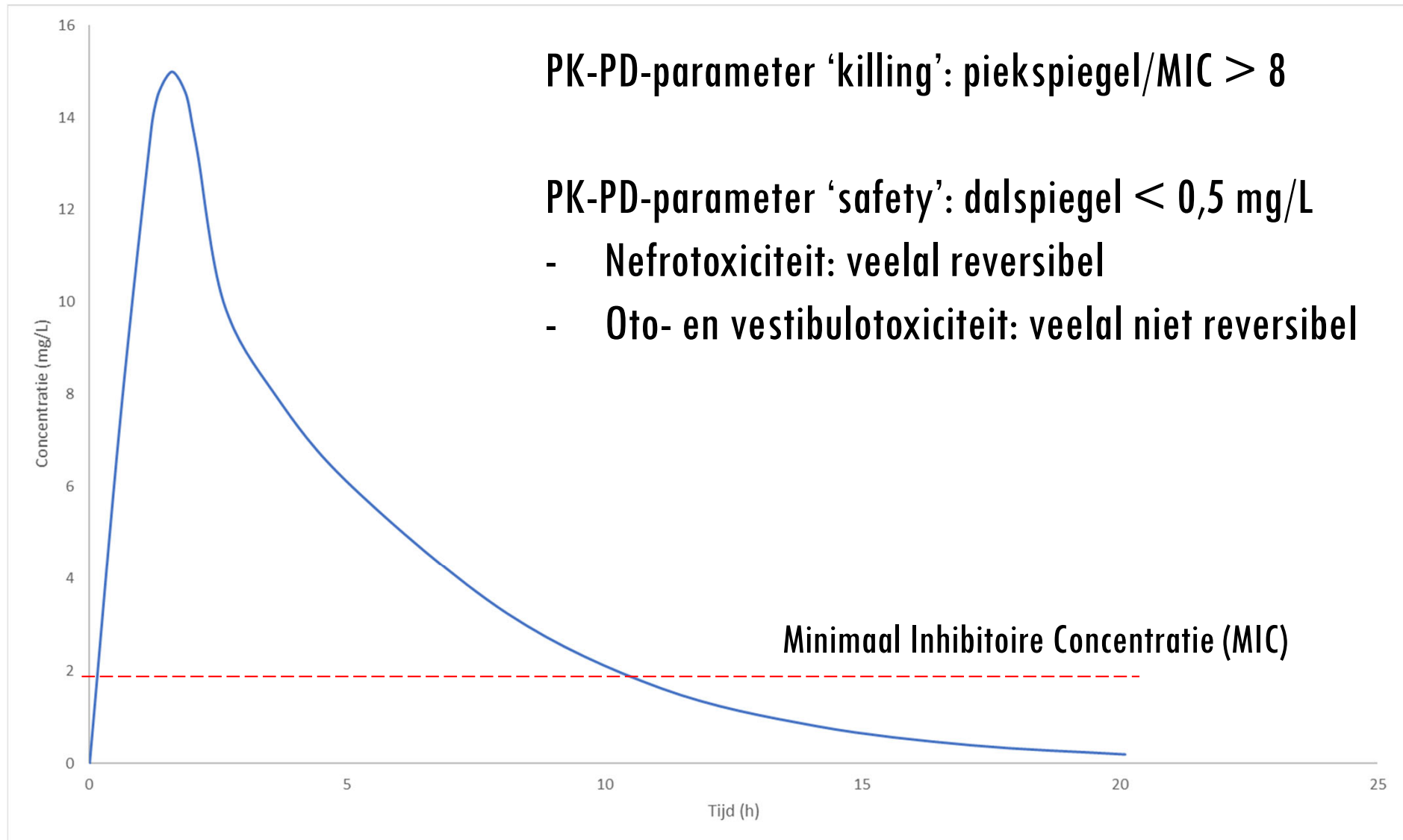
ANTIBIOTICA: PK-PD



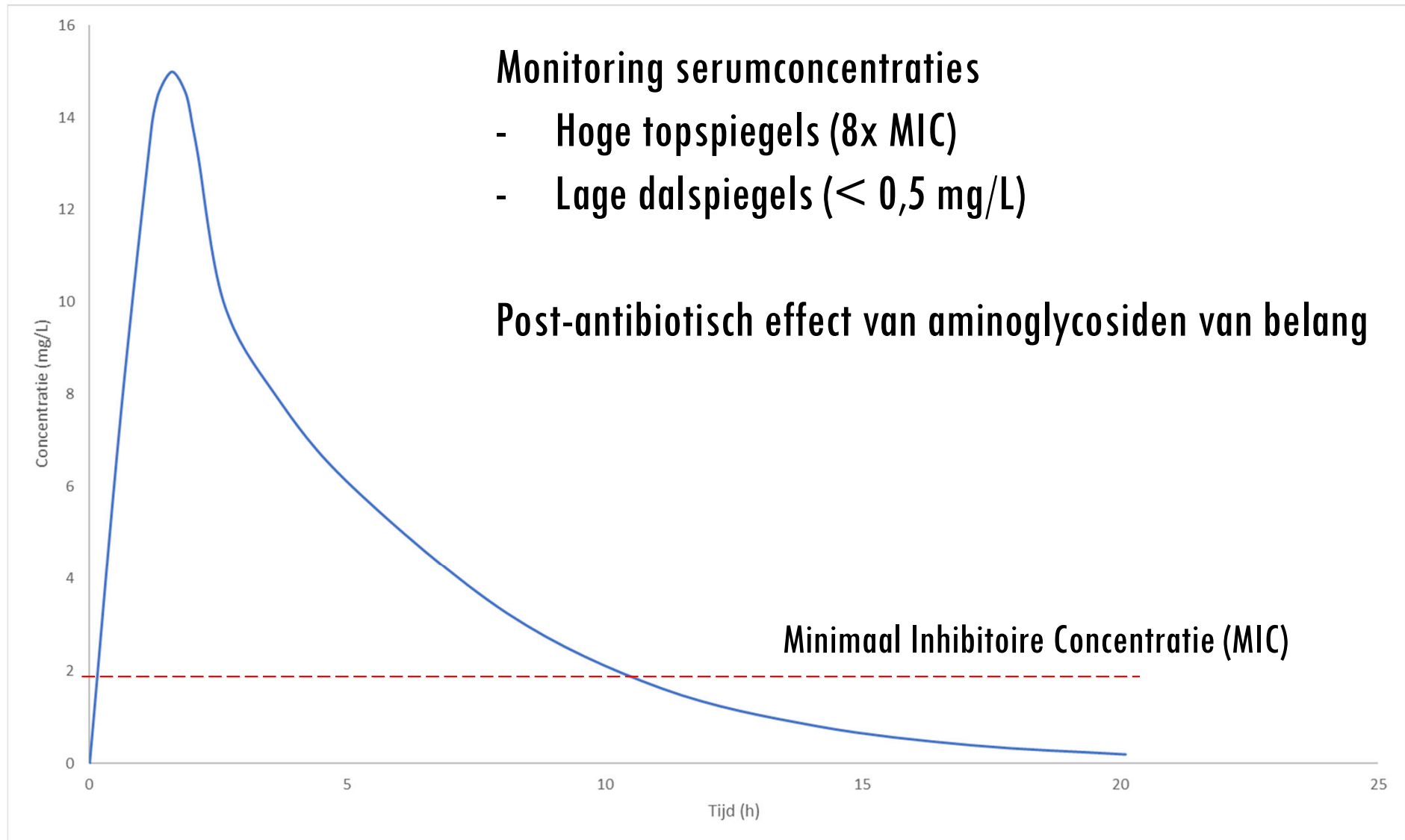
AMINOGLYCOSIDEN



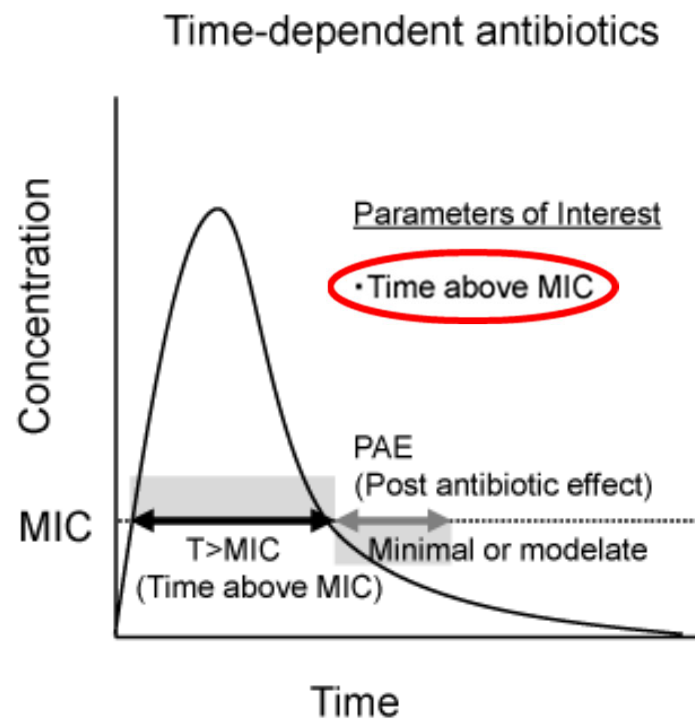
AMINOGLYCOSIDEN



AMINOGLYCOSIDEN



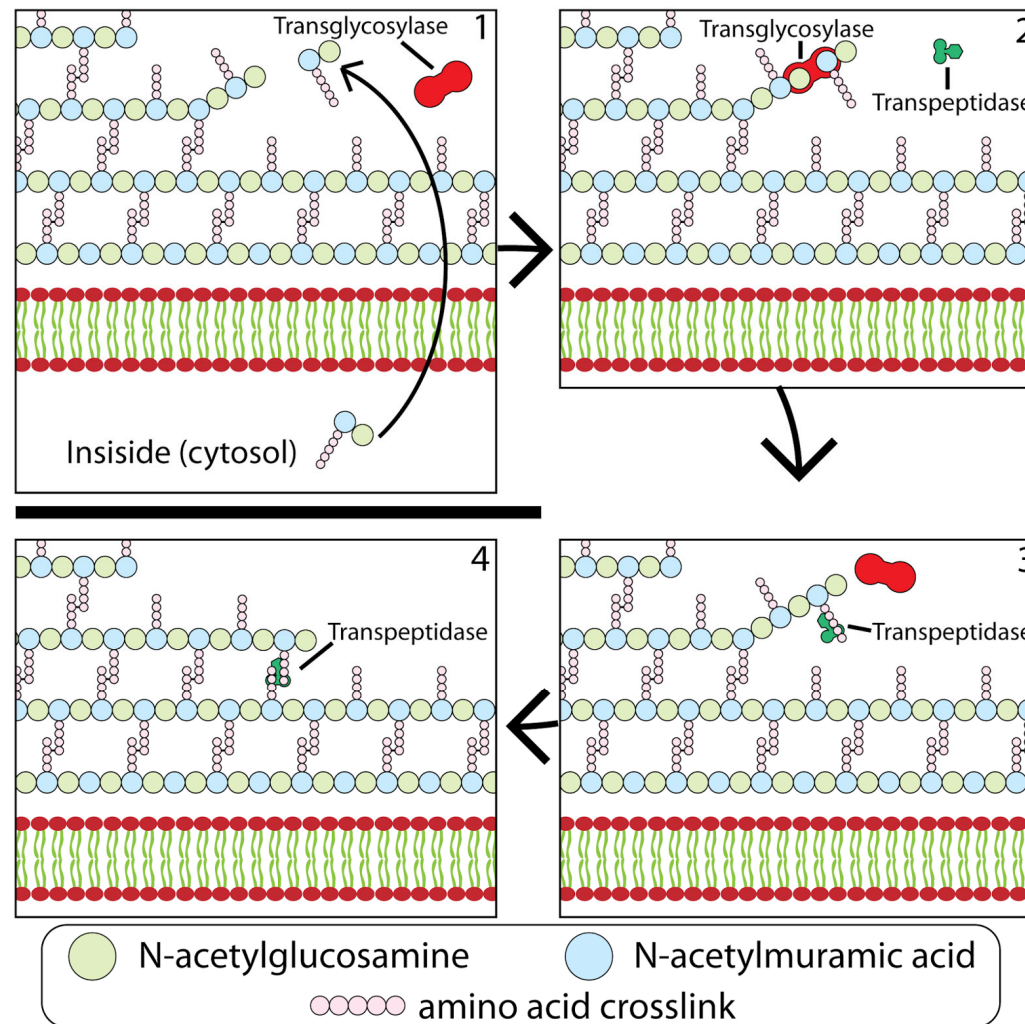
PK / PD TIJD > MIC



- - Bèta-lactam antibiotica
- - Clindamycine
- - Erytromycine
- - Linezolid

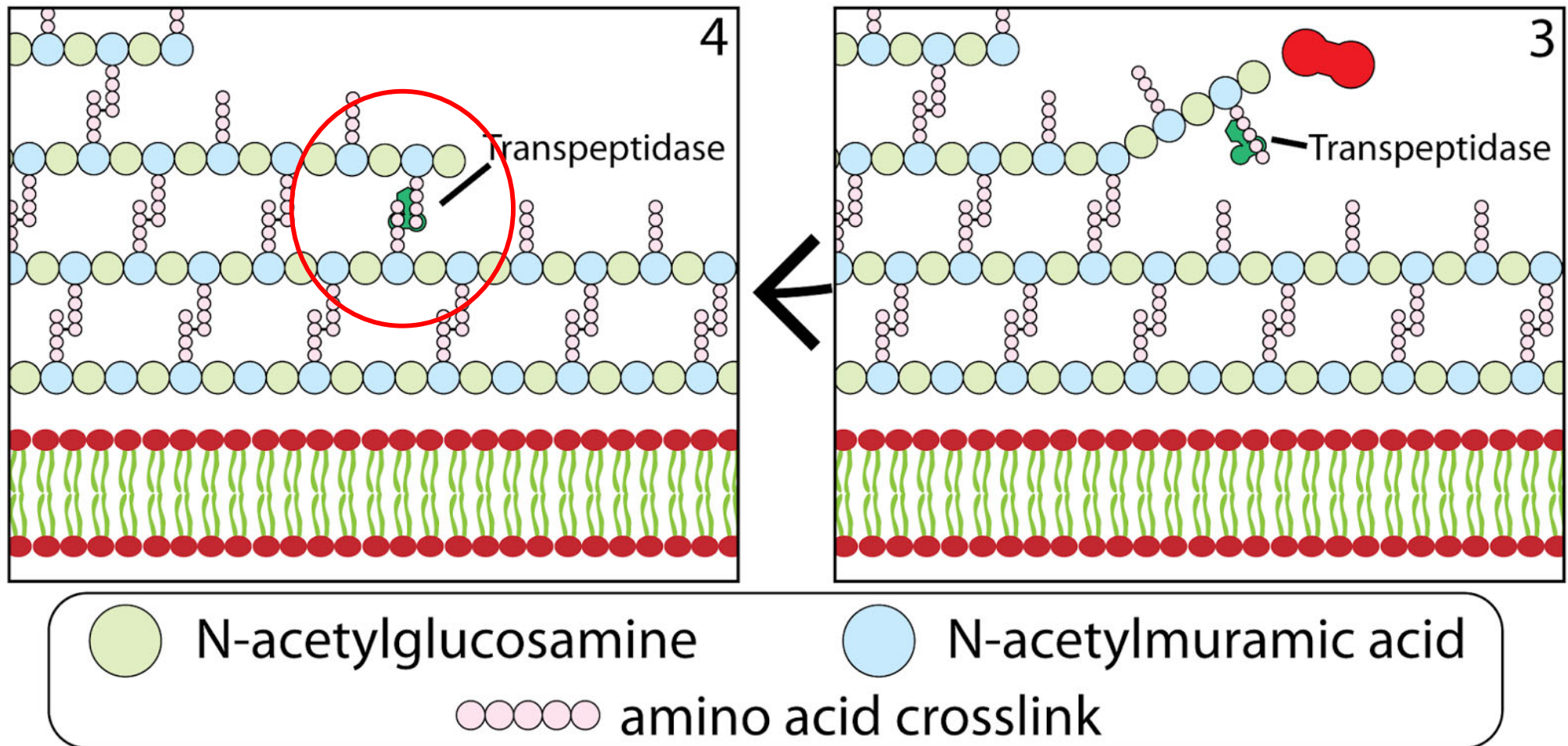
BETALACTAM ANTIBIOTICA

- Werkingmechanisme
 - Interferentie met opbouw celwand: remming peptidoglycan synthese

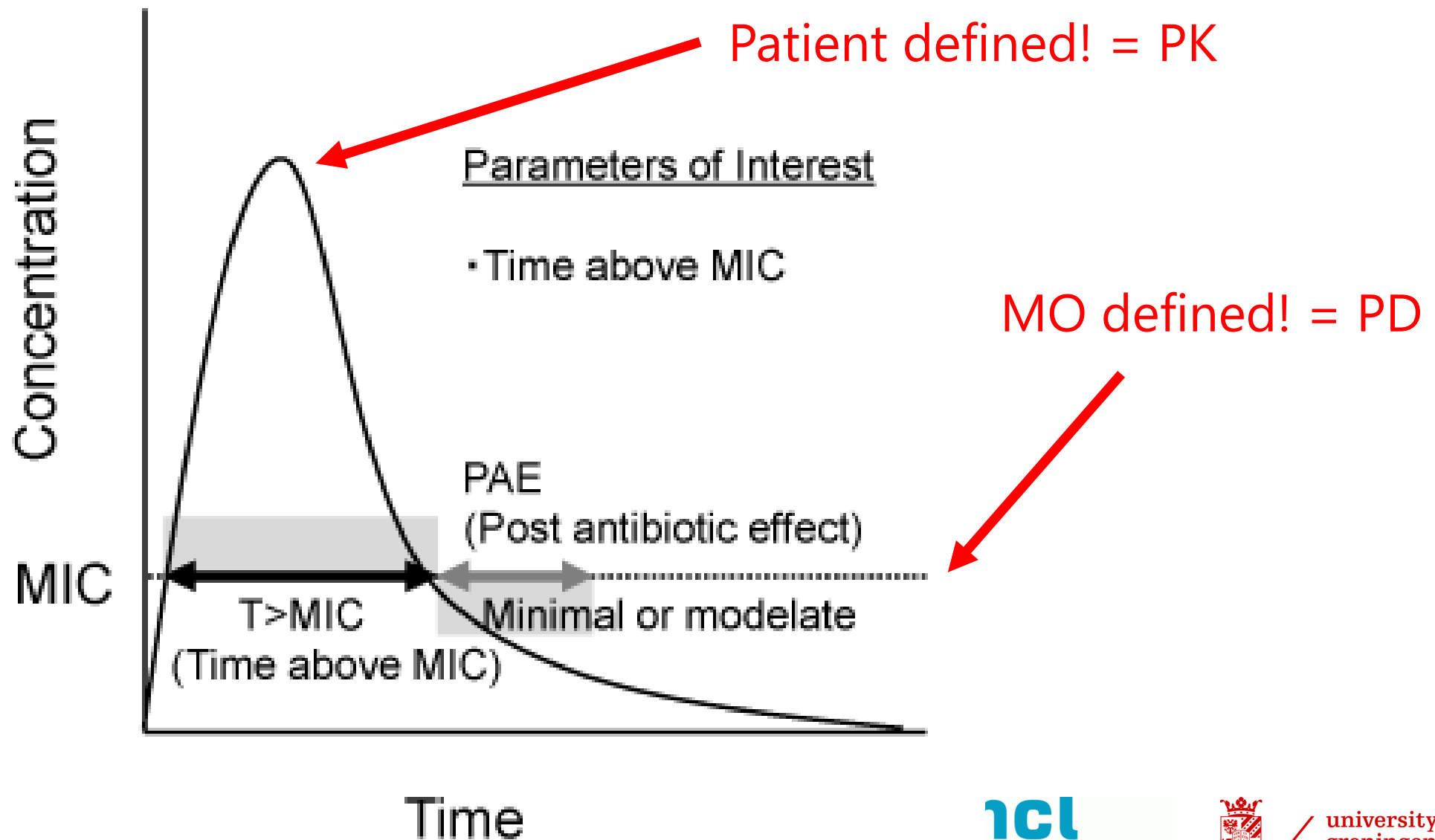


BETALACTAM ANTIBIOTICA

- Rol Penicillin-binding proteins (PBP's)
 - Binding penicilline = interferentie met synthese peptidoglycan netwerk



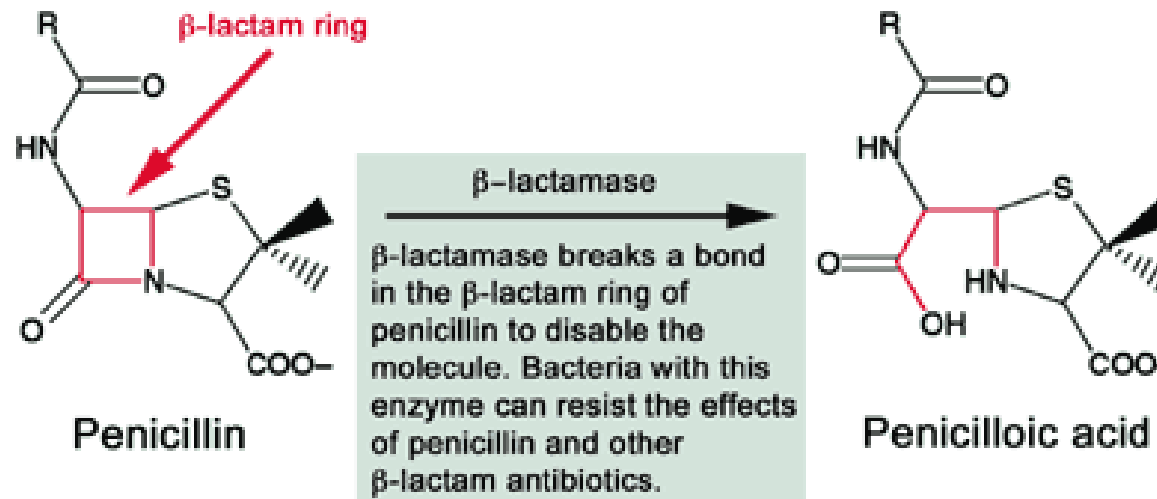
Time-dependent antibiotics



PK-PD BETALACTAM ANTIBIOTICA

- PBP's
 - Verschillende per bacteriesoort → verschillende penicillinegevoeligheid
- Daarnaast: beta-lactamase-vorming

Penicillin Resistance



UW VOORSCHRIFT

- Amoxicilline 3dd500 mg, oraal, 7 dagen



BETA-LACTAM



- One-size does not fit all
- Vignet: ernstig zieke gehospitaliseerde patiënt
- Vignet: patiënt met nierfunctiestoornis

BETA-LACTAM



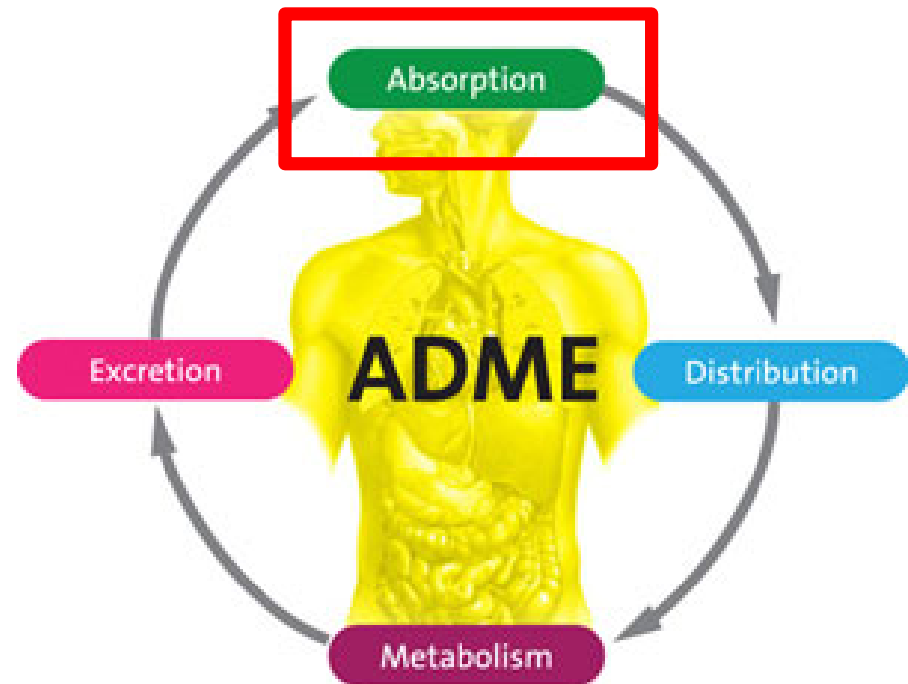
- One-size does not fit all
- Vignet: ernstig zieke gehospitaliseerde patiënt
- Vignet: patiënt met nierfunctiestoornis

PK-PD BETALACTAM ANTIBIOTICA

- PK beta-lactamantibiotica bij ernstig zieken

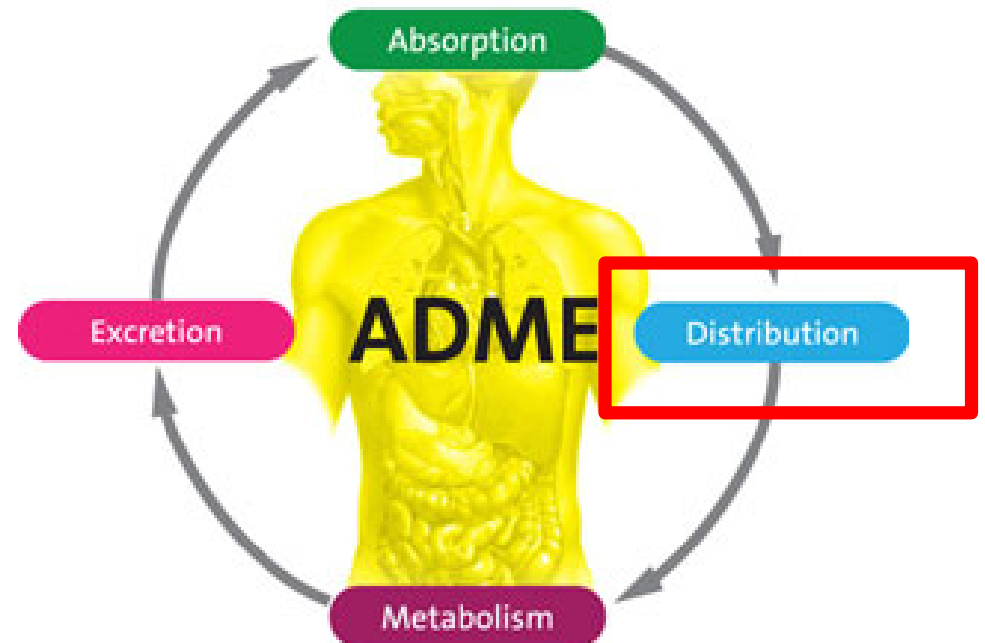
- Absorptie

- Afname darmmotiliteit
- Verlaagde perfusie GIT
- Orale toediening bezwaarlijk



PK-PD BETALACTAM ANTIBIOTICA

- PK beta-lactamantibiotica bij ernstig zieken
- Distributie
 - Verhoogd interstitieel volume
 - Door inflammatie
 - Vergroot verdelingsvolume
 - Hydrofiele geneesmiddelen
 - Bijv. beta-lactam antibiotica
 - Verminderde eiwitbinding
 - 40-50% van de ernstig zieken
 - Hogere klaring
- Resultaat: verminderde blootstelling
 - Lagere concentraties



PK-PD BETALACTAM ANTIBIOTICA

- PK beta-lactamantibiotica bij ernstig zieken

- Eliminatie

- Toegenomen renale klaring

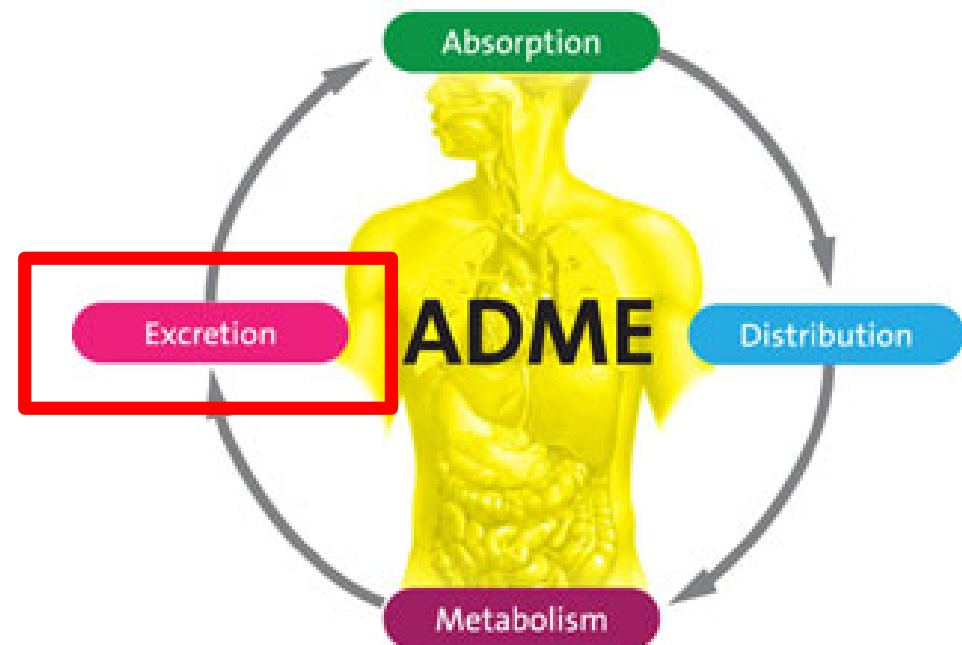
- $\text{eGFR} > 130 \text{ ml/min}$
 - Vochttoediening
 - Toediening vaso-actieve stoffen
 - Door inflammatie

- Bij 15-65% van ICU patiënten

- Augmented renal clearance (ARC)

- Resultaat: verminderde blootstelling

- Lagere concentraties

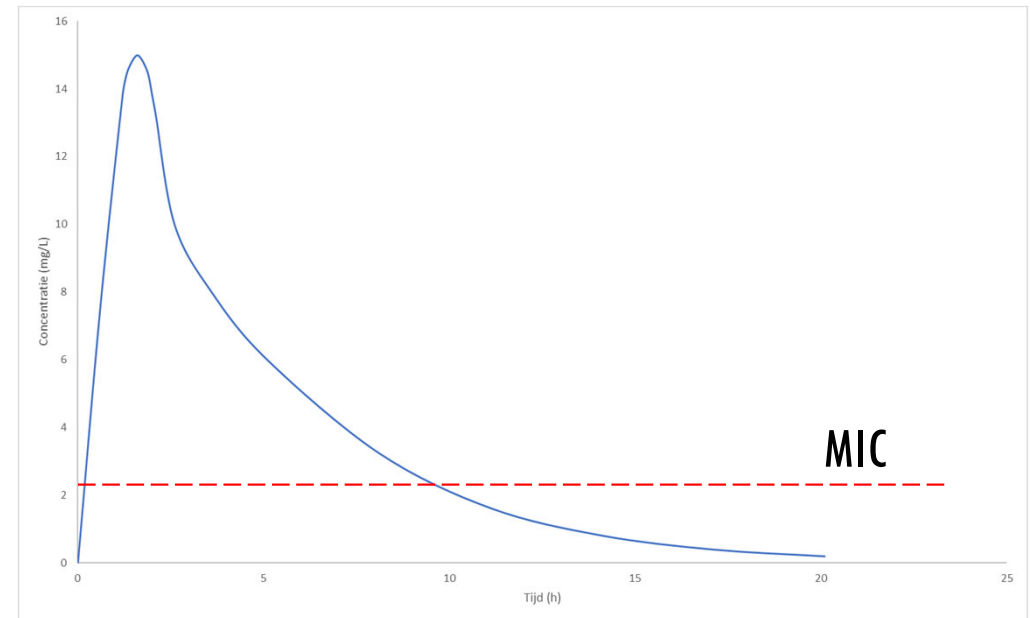


PK-PD BETALACTAM ANTIBIOTICA

- Cave: relatie plasmaconcentratie en concentratie in interstitiële ruimte
- Genoemde PK-parameters: vnl. van invloed op plasmaconcentraties
- Infectie: interstitiële ruimte
- Concentratietijdverloop in interstitium
 - Afh. soort weefsel/doorbloeding/wijze van transport naar interstitium
 - Bijv. passieve difussie van beta-lactam antibiotica

PK-PD BETALACTAM ANTIBIOTICA

- Maximale killing
 - Concentratie $>$ MIC
- Maximaal effect
 - Verzadiging PBP's
 - 4-5x MIC
- Associatie killing & blootstellingsduur
 - Minder met hoogte concentratie
 - Ideaal: continue infusie ?!



BETA-LACTAM



- One-size does not fit all
- Vignet: ernstig zieke gehospitaliseerde patiënt
- Vignet: patiënt met nierfunctiestoornis

VIGNET: NIERFUNCTIESTOORNIS

Het wettelijk kader:

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Amoxicilline capsules Mylan 500 mg, capsules

Versie: oktober 2017

RVG 11217

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amoxicilline capsules Mylan 500 mg, capsules

Nierfunctiestoornis

GFR (ml/min)	Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg	Kinderen < 40 kg [#]
meer dan 30	geen aanpassing nodig	geen aanpassing nodig
10 tot 30	maximaal 500 mg tweemaal per dag	15 mg/kg in twee giften per dag (maximaal 500 mg tweemaal per dag)
lager dan 10	maximaal 500 mg/dag	15 mg/kg in een gift per dag (maximaal 500 mg)

[#]in de meeste gevallen gaat de voorkeur uit naar een parenterale behandeling.

UW VOORSCHRIFT DIENT AANGEPAST TE WORDEN



EVIDENCE-BASED MEDICINE ?

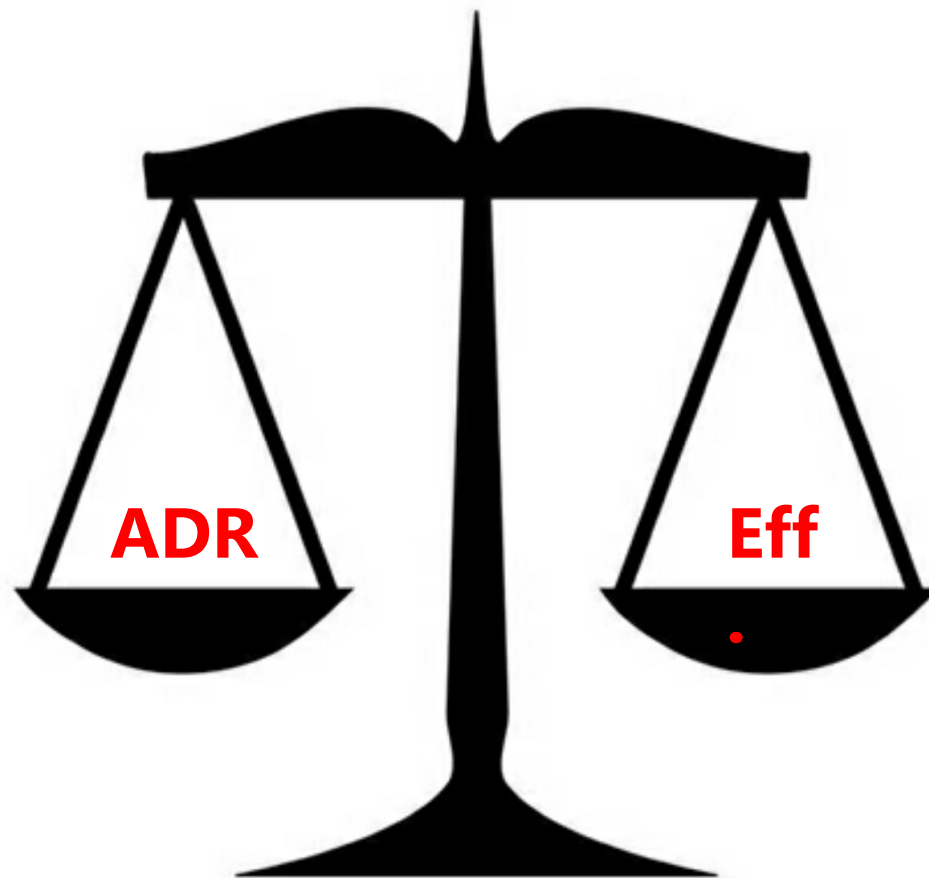


Nierfunctie: amoxicilline 1000 mg

ref. 1 Lawson DH ea	3	$t_{1/2}$ verlengd bij 8 personen met Clcr 3-42 ml/min vergeleken met 8 personen met na 1 g amoxicilline als i.v. bolus afname	3 personen krijgen dialyse, snievals zijn hoger als
ref. 2 Humbert C ea	3	ke.	Nomogram om de dosis te berekenen bij gewenste sniegal
ref. 3 Ksiazek A ea. Pharmacokinetics of amoxycillin and ampicillin in patients with renal failure. Ann Universitatis Mariae Curie-Sklodowska 1983;28:79-86.	3	$t_{1/2}$ verlengd na 1 malig 250 mg oraal. Gevonden waarden zijn: groep 1 (n=19) met Clcr 117.6 ± 7.8 ml/min en $t_{1/2}$ 1.9 uur, groep 2 (n=19) met Clcr 47.5 ± 6.3 ml/min en $t_{1/2}$ 2.331 uur, groep 3 (n=15) met Clcr 14.1 ± 1.1 ml/min en $t_{1/2}$ 3.437 uur en groep 4 (n=16) met Clcr 4.4 ± 0.8 ml/min en $t_{1/2}$ 7.848 uur.	"The necessary reduction of the dose ranges of amoxycillin is not directly proportional to the clearance of creatinin in patients with renal failure."

DUS?

- Wettelijk kader: gij zult de dosering aanpassen
- Aanleiding: enkele oeroude onderzoeken met kinetische eindpunten



ELEKTRONISCHE BEWAKING: KNMP

- Bij verminderde nierfunctie bij volwassenen
- creatinineklaring 10-30 ml/min:
 - alleen bij 4 g of meer dd na 10 dagen: doseringsinterval naar 12 uur
- creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min:
 - Oraal: max. 500 mg per 24 uur
 - Intraveneus: dosering verminderen met 15-50%;

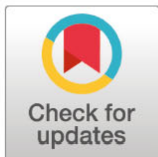
KUUR AFMAKEN?



BMJ 2017;358:j3418 doi: 10.1136/bmj.j3418 (Published 2017 July 26)

Page 1 of 5

ANALYSIS

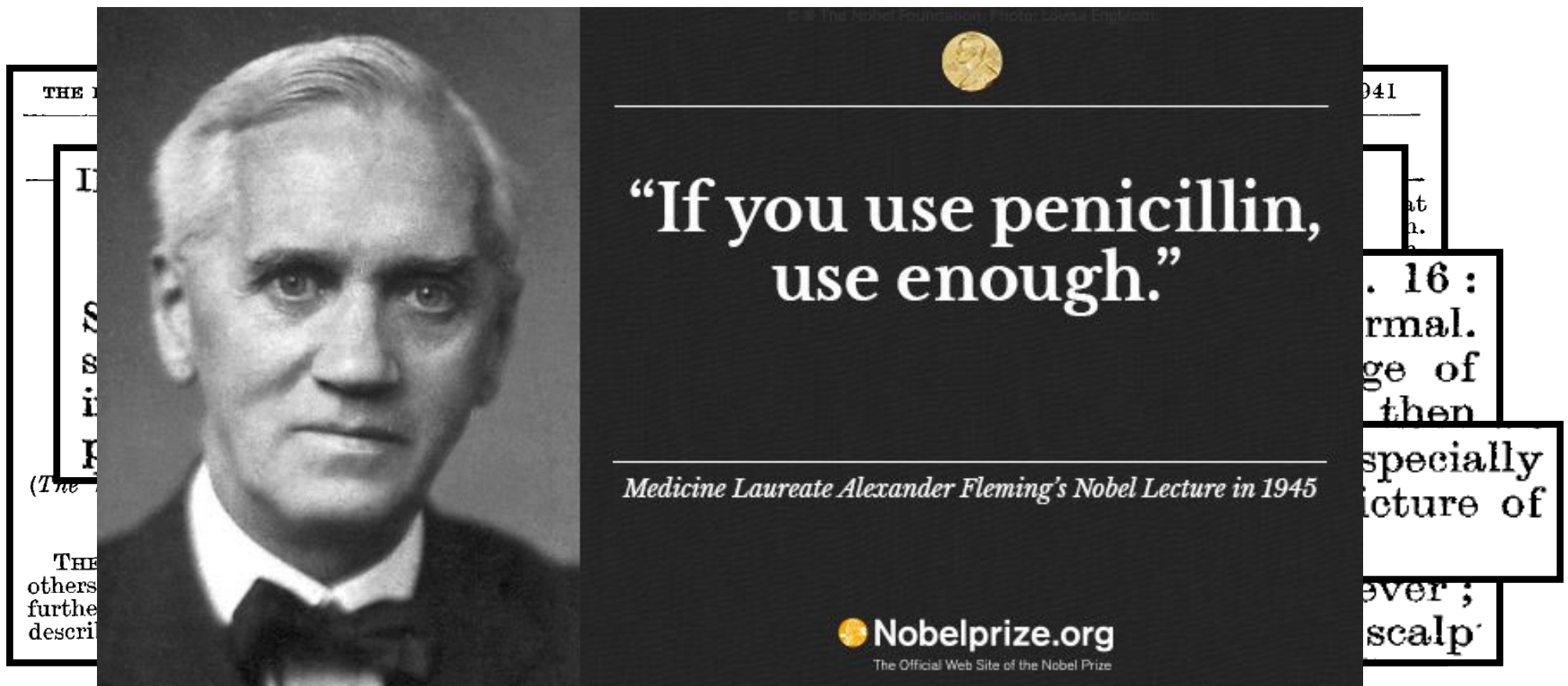


The antibiotic course has had its day

With little evidence that failing to complete a prescribed antibiotic course contributes to antibiotic resistance, it's time for policy makers, educators, and doctors to drop this message, argue **Martin Llewelyn and colleagues**

WAAR KOMT HET IDEE VANDAAN?

- Kuur afmaken!
 - Eerste casus: staphylokokkensepsis
 - Behandeld met alle (!) beschikbare penicilline: 4,4 gram
 - Idee: langer behandelen = beter = minder resistentie



WAAR KOMT HET IDEE VANDAAN? (II)

Objective 4: Optimize the use of antimicrobial medicines in human and animal health

43.

Regulation of the use of antimicrobial agents is inadequate or poorly enforced in many areas, such as over-the-counter and Internet sales. Related weaknesses that contribute to development of antimicrobial resistance include poor patient and health care provider compliance, the prevalence of substandard medicines for both human and veterinary use, and inappropriate or unregulated use of antimicrobial agents in agriculture.

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Global Action Plan on Antimicrobial Resistance.

1. World Health Organization.

ISBN 978 92 4 150976 3

Subject headings are available from WHO institutional repository

© World Health Organization 2015



GLOBAL ACTION PLAN ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE

WAT ZEI LLEWELYN NIET?!

- Maak de antibioticakuur niet af



BMJ 2017;358:j3418 doi: 10.1136/bmj.j3418 (Published 2017 July 26)

Page 1 of 5



ANALYSIS

The antibiotic course has had its day

With little evidence that failing to complete a prescribed antibiotic course contributes to antibiotic resistance, it's time for policy makers, educators, and doctors to drop this message, argue **Martin Llewelyn and colleagues**

WAT IS HET PLEIDOOI VAN LLEWELYN? (I)

- Er is **geen** evidence uit RCTs dat het niet afmaken van de kuur leidt tot resistentie



The antibiotic course has had its day

With little evidence that failing to complete a prescribed antibiotic course contributes to antibiotic resistance, it's time for policy makers, educators, and doctors to drop this message, argue Martin Llewelyn and colleagues

Table 1| Indications for which duration of antibiotic treatment has been evaluated by randomised controlled trial

Indication	No of days treatment		Main evidence	Evidence on resistance
	Standard	Evaluated		
Otitis media ¹⁹	10	5	Clinical failure higher with 5 days than 10 days treatment (1 trial)	Similar short term selection of resistance in nasopharyngeal organisms
Streptococcal pharyngitis ²⁰	10	3-6	Comparable effect of 3-6 days oral antibiotics to 10 days penicillin in children with streptococcal throat infection (Cochrane review of 20 studies)	Not assessed
Community acquired pneumonia ²¹	7-10	5	Non-inferiority of 5 day course once afebrile and clinical stability improving compared with physician guided therapy (median 10 days) for clinical success (1 trial)	Not assessed. β -lactam treatment >5 days associated with greater carriage of resistant <i>S pneumoniae</i>
Cellulitis ²²	7-14	5	Non-inferiority of 5 day course compared with 10 days for clinical resolution (1 trial)	Not assessed
Pyelonephritis ^{23 24}	14	5-7	Non-inferiority of 7 v 14 days ciprofloxacin for cure ¹² and 5 days levofloxacin v 10 days ciprofloxacin for eradication of infection and clinical cure ¹³	Not assessed
Nosocomial pneumonia ^{25 26}	10-15	7-8	Non-inferiority of short course treatment of suspected pneumonia among critical care patients on ICU mortality and infection recurrence (multiple trials)	Lower risk of further or resistant infection in patients receiving shorter duration therapy
Intra-abdominal sepsis ²⁷	7-14	4	Non-inferiority of fixed 4 day course compared with physician guided therapy (median 8 days) for surgical site infection, recurrent intraabdominal infection, or death (1 trial)	Non-significantly lower rates of extra-abdominal resistant infection in short course group

WAT IS HET PLEIDOOI VAN LLEWELYN? (II)

- Grootste probleem met resistentie
 - Commensalen
 - Selectie/ontwikkeling van resistentie tijdens antibiotische behandeling
 - Ergo: des te langer de behandeling, des te langer de druk, des te groter de kans op resistentieontwikkeling.
 - Collaterale resistentie
 - Eigenschap: makkelijke transmissie van resistentie tussen kolonies en soorten
 - I.t.t. target resistentie
 - 'Professionele pathogenen' (TBC, HIV, gonorroe)
 - O.b.v. spontane mutatie tijdens replicatie en selectie tijdens behandeling



BMJ 2017;356:j418 doi: 10.1136/bmj.j418 (Published 2017 July 26)

Page 1 of 5



ANALYSIS

The antibiotic course has had its day

With little evidence that failing to complete a prescribed antibiotic course contributes to antibiotic resistance, it's time for policy makers, educators, and doctors to drop this message, argue Martin Llewelyn and colleagues

WAT IS HET PLEIDOOI VAN LLEWELYN? (III)

- **Samenvattend:**
 - **Langere antibiotische druk leidt tot resistentie**
 - **Er is geen evidence voor optreden resistentie bij korter behandelen**
- **Dus:**
 - **Meer onderzoek vereist**
 - **Stoppen met het uitdragen van het uitgangspunt dat het niet afmaken van een kuur een vorm van onverantwoord gedrag is**



BMJ 2017;355:e11810. doi: 10.1136/bmj.e11810 (Published 2017 July 26)

Page 1 of 5



ANALYSIS

The antibiotic course has had its day

With little evidence that failing to complete a prescribed antibiotic course contributes to antibiotic resistance, it's time for policy makers, educators, and doctors to drop this message, argue **Martin Llewelyn** and colleagues

WAT NU?

- Llewelyn doet voorstellen:
 - Onderzoek doen naar stoppen bij ‘beter voelen’ of ‘verdwijnen koorts’
 - Vertel de patiënt dat resistentie komt door overgebruik van antibiotica en niet voorkomen wordt door het afmaken van de kuur



The antibiotic course has had its day

With little evidence that failing to complete a prescribed antibiotic course contributes to antibiotic resistance, it's time for policy makers, educators, and doctors to drop this message, argue **Martin Llewelyn** and colleagues

NU WE HET TOCH OVER RESISTENTIE HEBBEN



Oktober 2017



GENERAL ASSEMBLY OF THE UNITED NATIONS

President of the 71st session

Closing remarks at General Assembly High-level Meeting on Antimicrobial Resistance

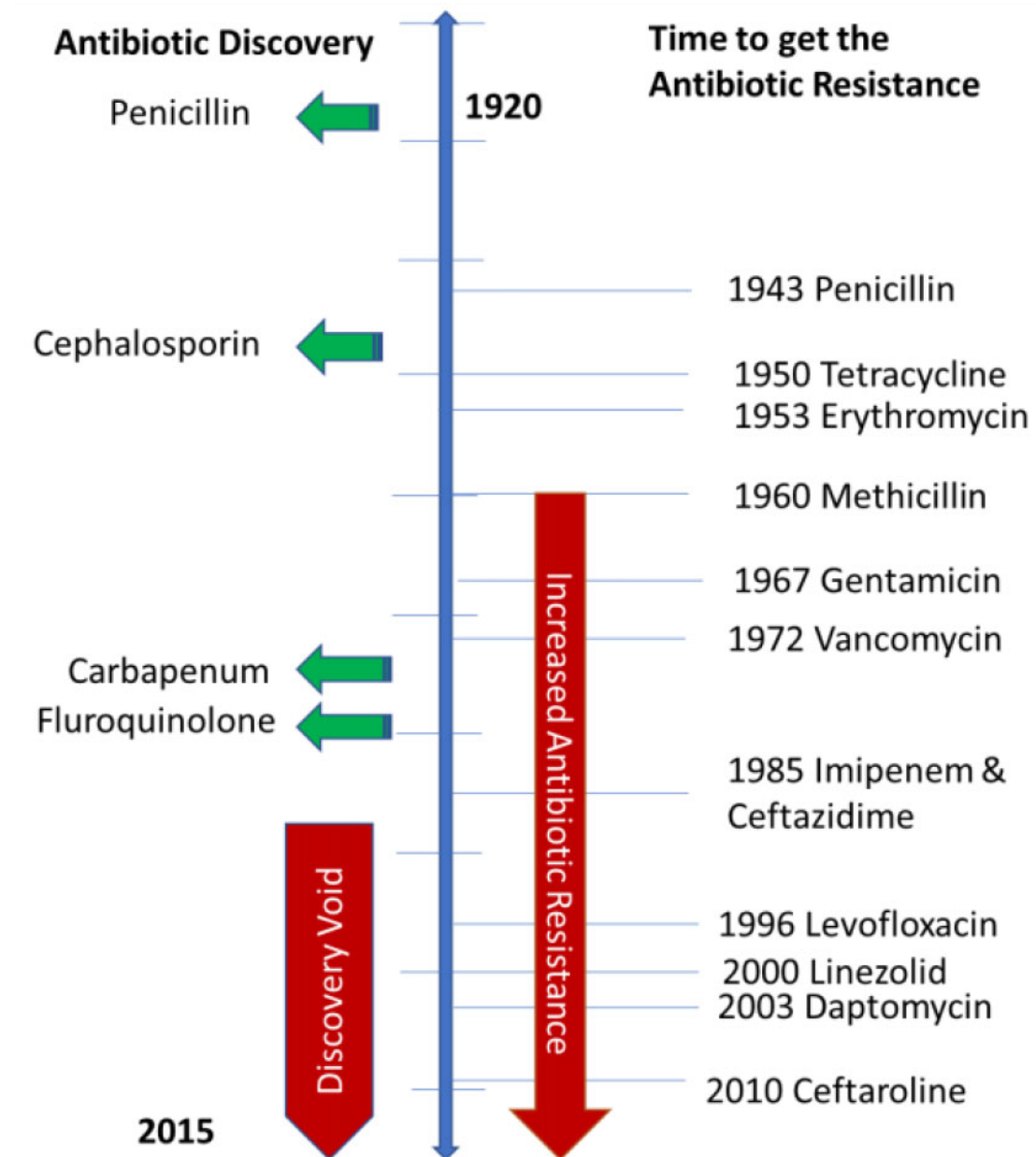
21 September 2016

We have heard today that AMR poses a serious threat to the entire world, and that solving it will require urgent, concerted multi-sectoral action.

The highest levels of political leadership have today agreed to address AMR urgently.

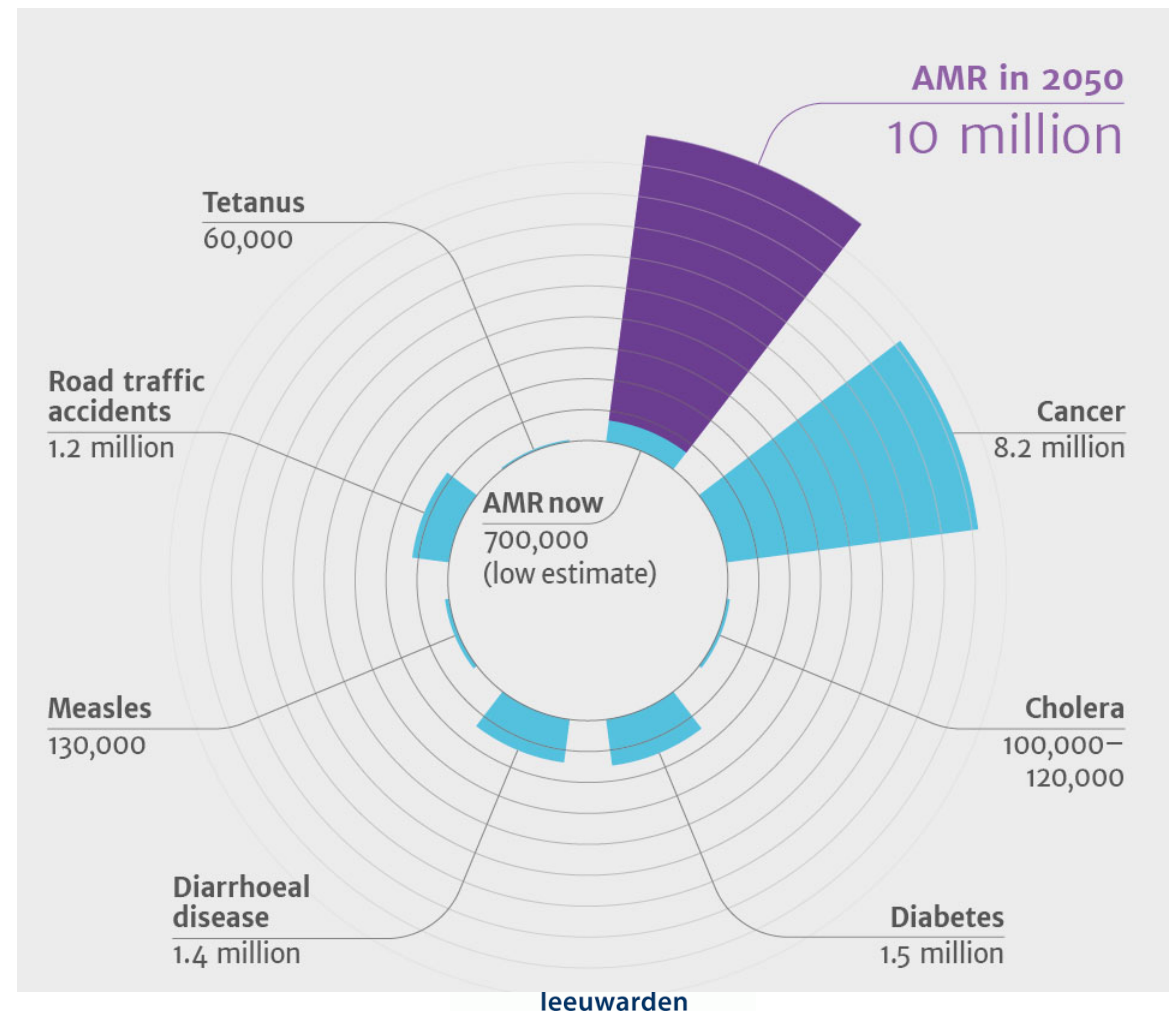
Apocalypse: the end of antibiotics?
Phil Wiffen
Editorial
Januari 2018

BASISPROBLEEM: ANTIBIOTICA RESISTENTIE



DE GEVOLGEN VAN RESISTENTIE

- Schatting mortaliteit 2014 wereldwijd
 - T.g.v. infectie met resistent micro-organisme: 700.000 personen



<https://amr-review.org/Publications.html>

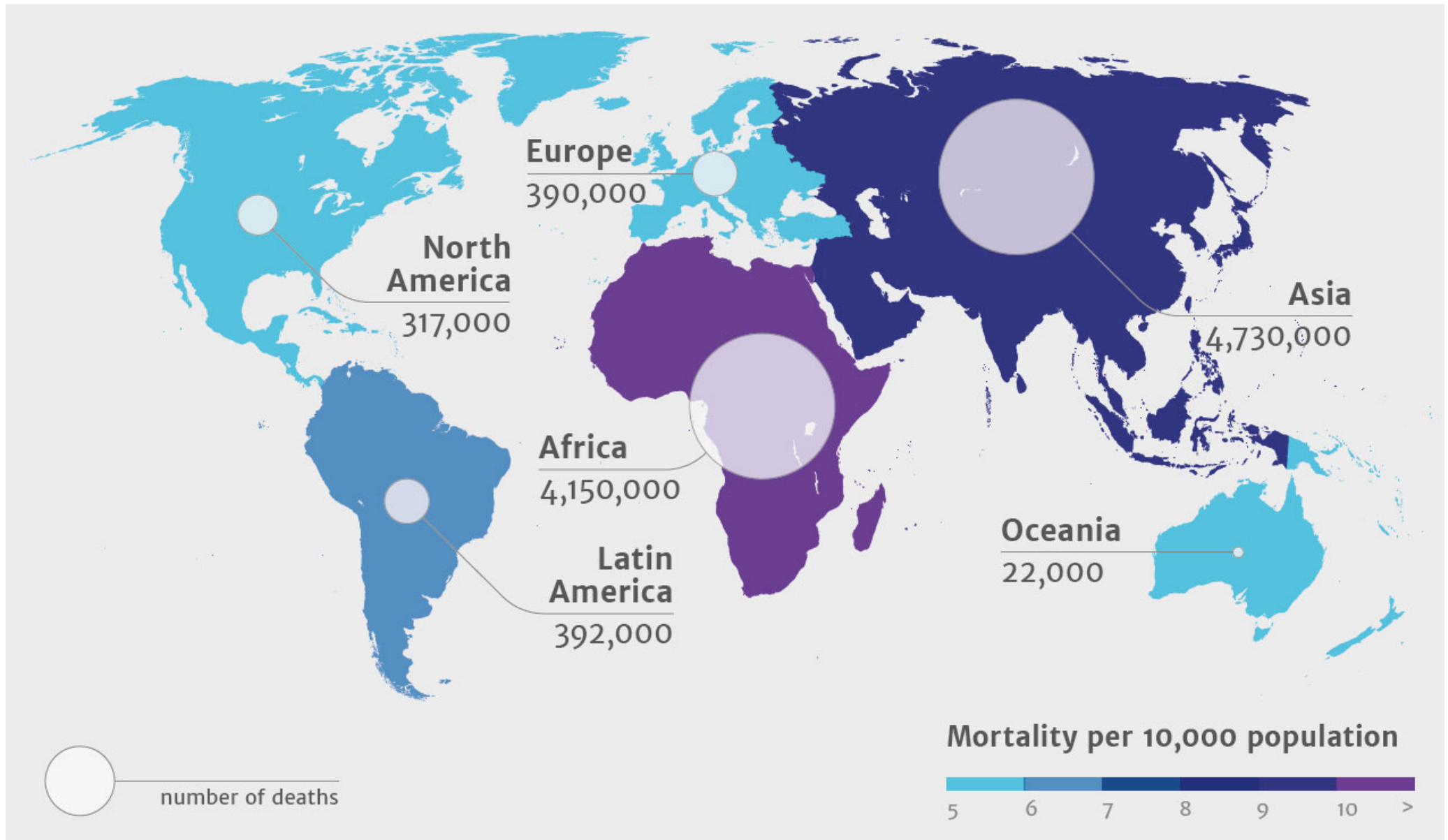
Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014

DE GEVOLGEN VAN RESISTENTIE

<https://amr-review.org/Publications.html>

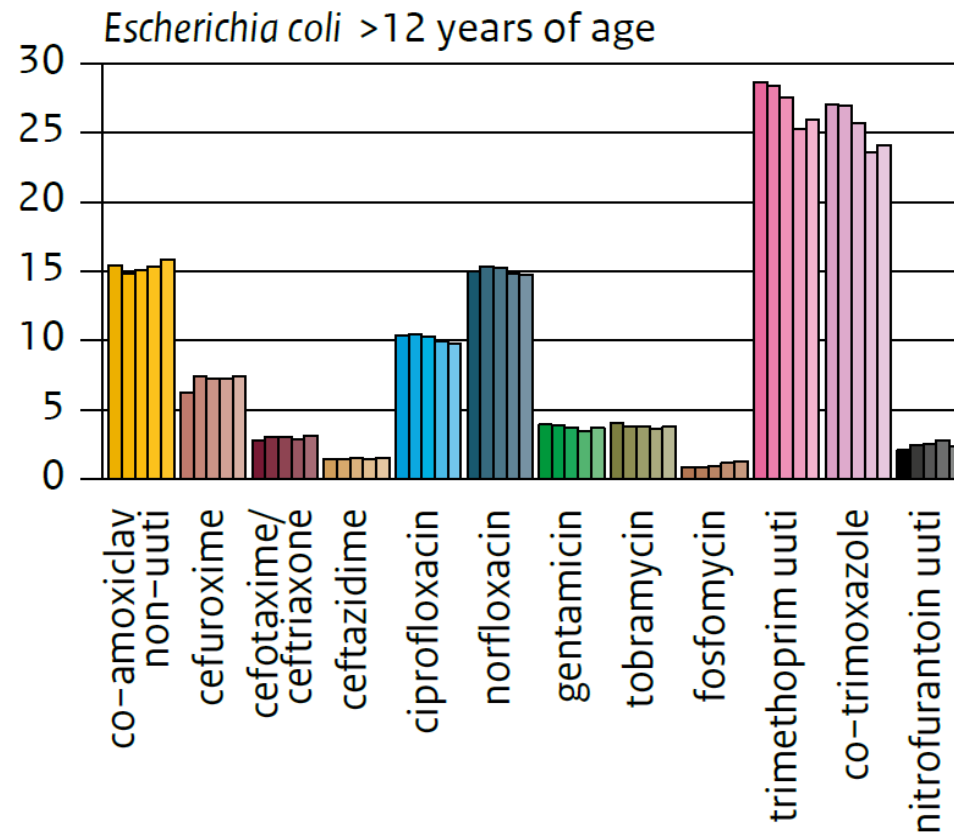
Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014

Deaths attributable to AMR every year by 2050



NEDERLAND

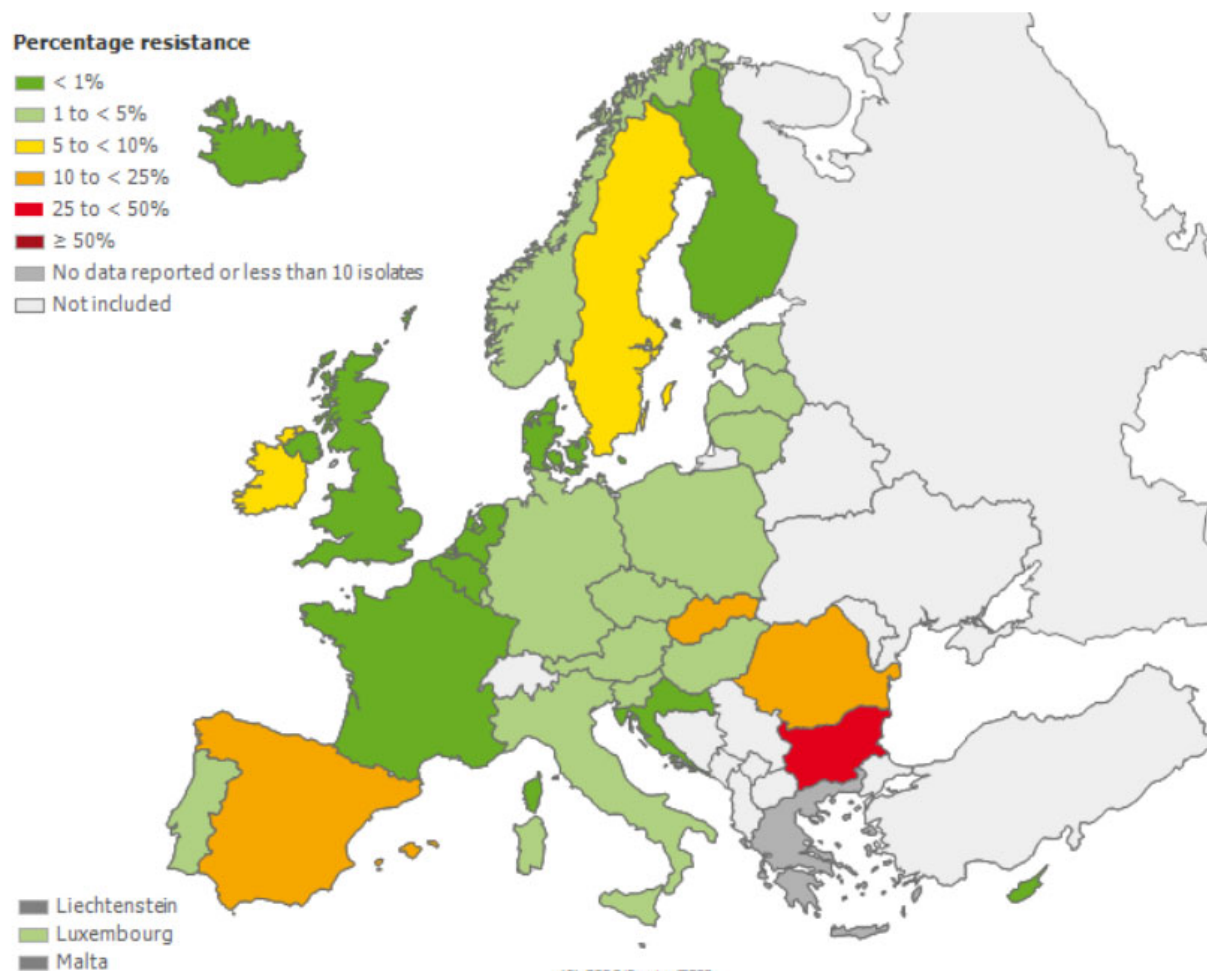
Figure 4.2.1 Trends in antibiotic resistance (from left to right 2011 to 2015) among clinical urinary isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. aeruginosa* from selected general practitioner's patients in ISIS-AR, presented by age category.



.... IS GEEN EILAND



Proportion of Penicillins Resistant (R) *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2014



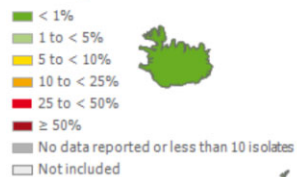
.... IS GEEN EILAND (II)

2008



Proportion of Vancomycin Resistant (R) *Enterococcus faecalis* Isolates in Participating Countries in 2008

Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

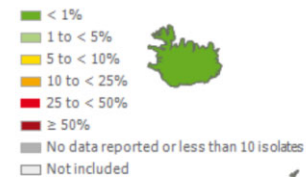
(C) ECDC/Dundes/TESSy

2014



Proportion of Vancomycin Resistant (R) *Enterococcus faecalis* Isolates in Participating Countries in 2014

Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

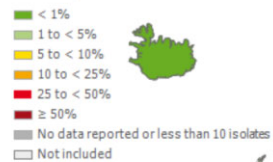
.... IS GEEN EILAND (III)

2008



Proportion of Carbapenems Resistant (R) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2008

Percentage resistance



Liechtenstein
Luxembourg
Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

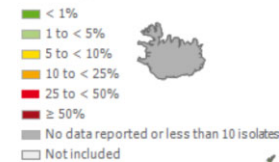
This report has been generated from data submitted to TESSy, The European Surveillance System on 2016-10-22. Page: 1 of 1.
The report reflects the state of submissions in TESSy as of 2016-10-21 at 20:32

2014



Proportion of Carbapenems Resistant (R) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2014

Percentage resistance

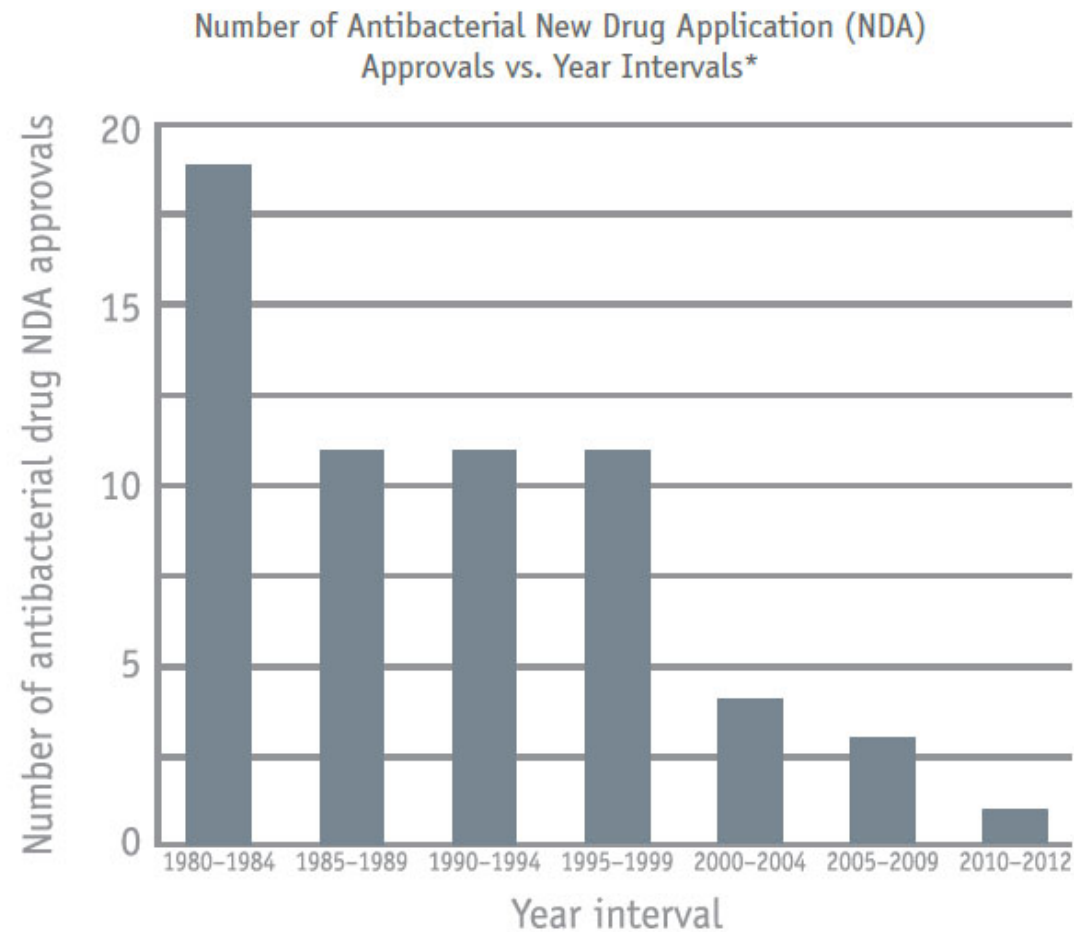


Liechtenstein
Luxembourg
Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

This report has been generated from data submitted to TESSy, The European Surveillance System on 2016-10-22. Page: 1 of 1.
The report reflects the state of submissions in TESSy as of 2016-10-21 at 20:32

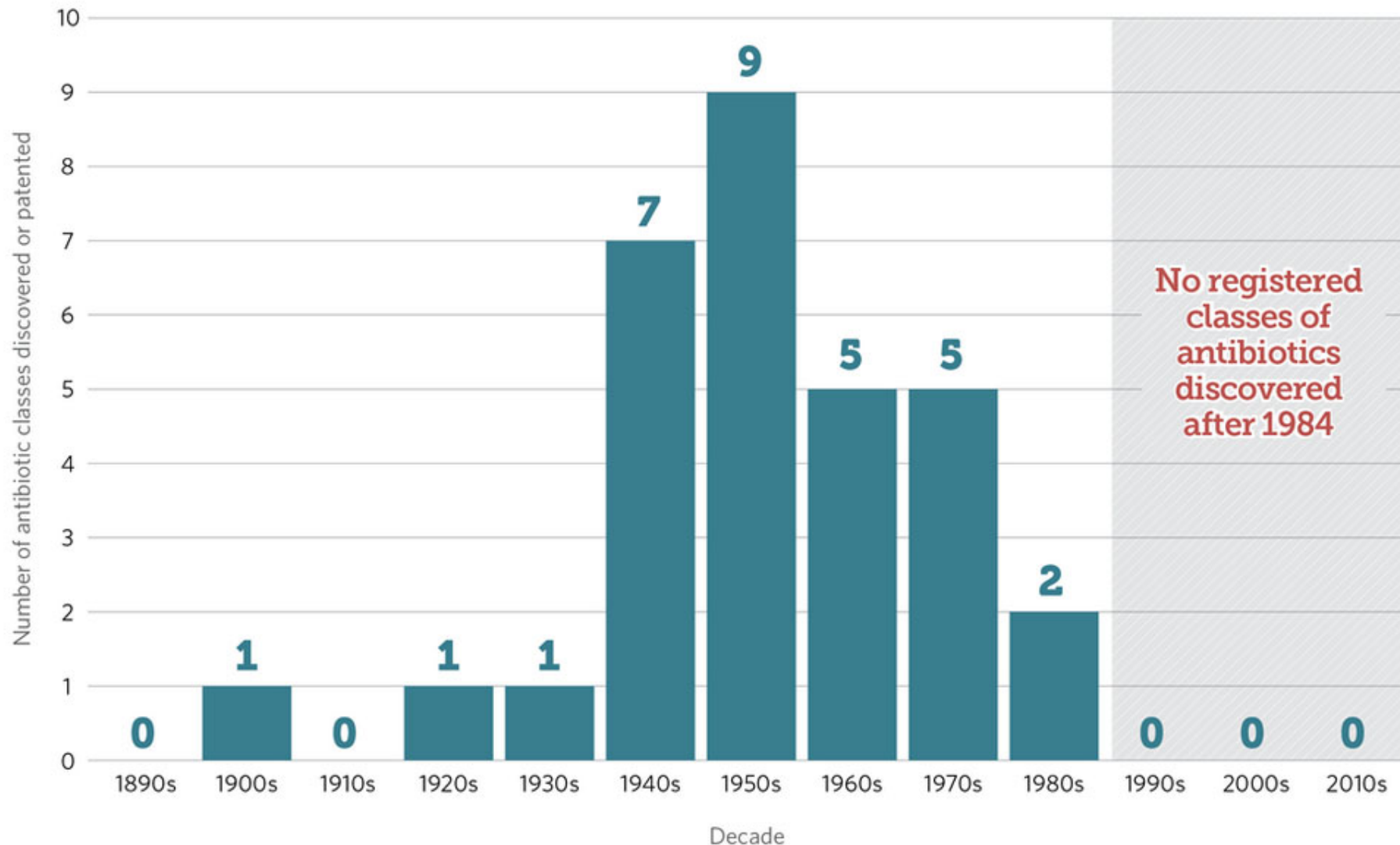
OPLOSSING: NIEUWE ANTIBIOTICA



*Intervals from 1980-2009 are 5-year intervals; 2010-2012 is a 3-year interval. Drugs are limited to systemic agents.
Data courtesy of FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

OPLOSSING: NIEUWE ANTIBIOTICAKLASSEN

More than 30-Year Void in Discovery of New Types of Antibiotics



HOE VEELBELOVEND IS DE 'PIPELINE'?

- Update Q2-2020
 - <http://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>
- 42 nieuwe antibiotica
 - 29 variaties binnen bestaande klassen
 - 13 in nieuwe klassen
- 12 'nieuwe' klassen

HOE VEELBELOVEND IS DE 'PIPELINE'?

- Ontwikkelingsstadium 12 'nieuwe' klassen
 - 3x fase 1
 - 6x fase 2
 - 3x fase 3
 - N.B. 1 op de 5 haalt uiteindelijk de markt
- Indicatie voor CDC of WHO 'critical pathogen'?
 - 7x 'ja'
 - Clostridium difficile (5x) en N. gonorrhoea (2x)

HOE VEELBELOVEND IS DE 'PIPELINE'?



ALTERNATIEVEN



Phage therapy

Natural or engineered viruses that attack and kill bacteria



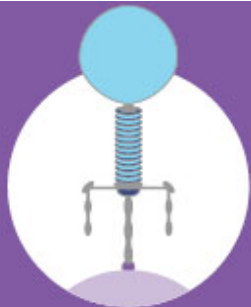
Probiotics

Prevent pathogenic bacteria colonising the gut



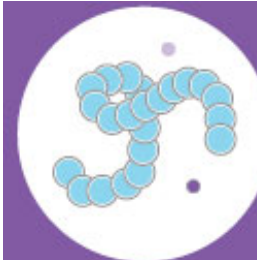
Immune stimulation

Boosts the patient's natural immune system



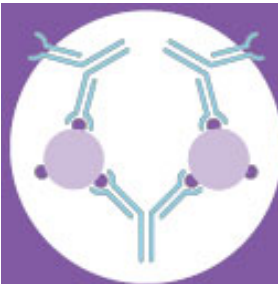
Lysins

Enzymes that directly and quickly act on bacteria



Peptides

Non-mammalian animals' natural defences against infection



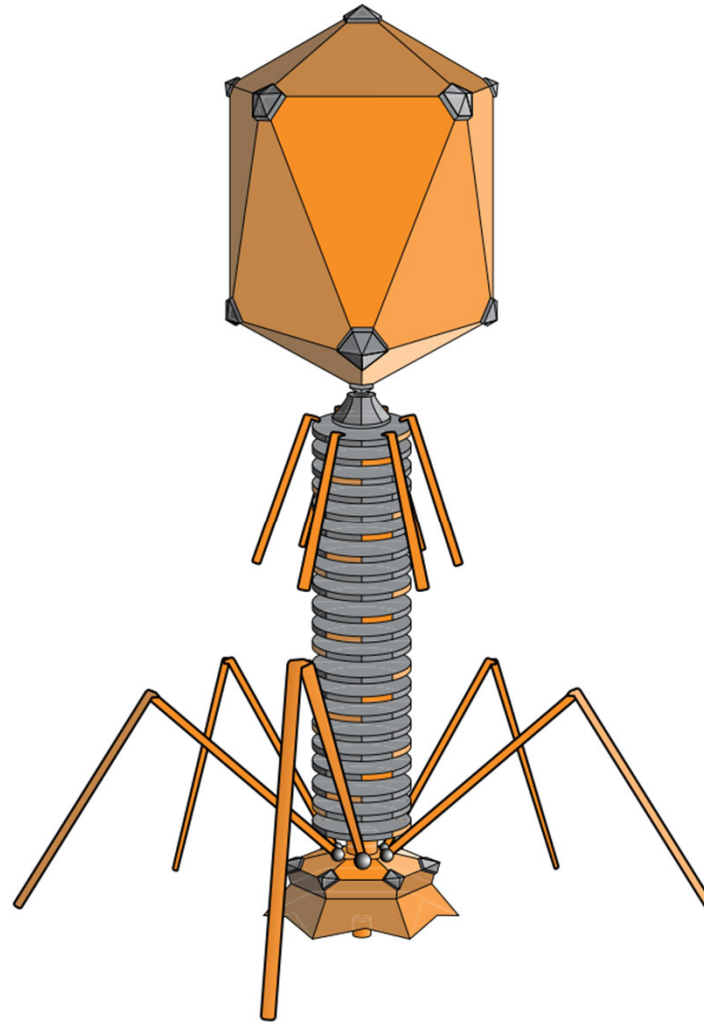
Antibodies

Bind to particular bacteria or their products, restricting their ability to cause disease

<https://amr-review.org/Publications.html>

Czaplewski L, et al. Lancet Infect Dis. 2016;16:239-51.

FOCUS OP DE BACTERIOFAAG



ALTERNATIEVE BENADERINGEN: BACTERIOFAGEN



Live

Programma's

Gids

Dokters van morgen

Antoinette Hertsberg gaat voor het reportageprogramma Dokters van Morgen op zoek naar spraakmakende zorginnovaties en baanbrekende nieuwe inzichten. Ze bezoekt patiënten, dokters, ziekenhuizen en universiteiten in binnen- en buitenland. Hoeveel weten we al van het menselijk lichaam? En wat valt er nog allemaal te ontdekken?

AVROTROS

Delen



Volgen



OVERZICHT

AFLEVERINGEN

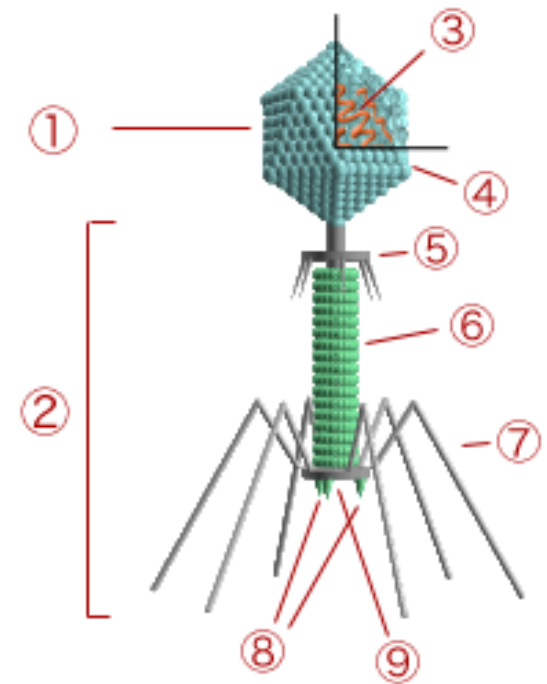
ALTERNATIEVE BENADERINGEN: BACTERIOFAGEN

**Zijn bacteriofagen een goed alternatief
als antibiotica niet meer werken?**



WAT ZIJN BACTERIOFAGEN ('FAGEN')

- Bacteriële virussen
 - Alomtegenwoordig, ook in ons lichaam
 - 10^{31} - 10^{32} aanwezig op enig moment
- Structuur
 - Eiwitmantel (capside)
 - Genetisch materiaal (95% DNA)
 - Staart voor injectie DNA in bacterie



1. Hoofd
2. Staart
3. Nucleïnezuur
4. Eiwitmantel
5. Kraag
6. Schede
7. Staartvezels
- 8/9. Grondplaat met stekels

FAGEN

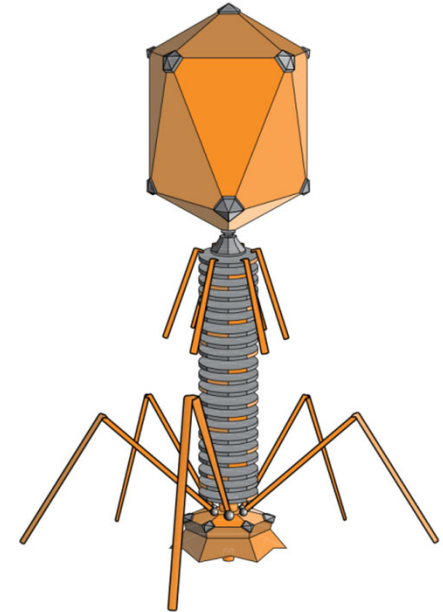
- Typen

- Lytisch

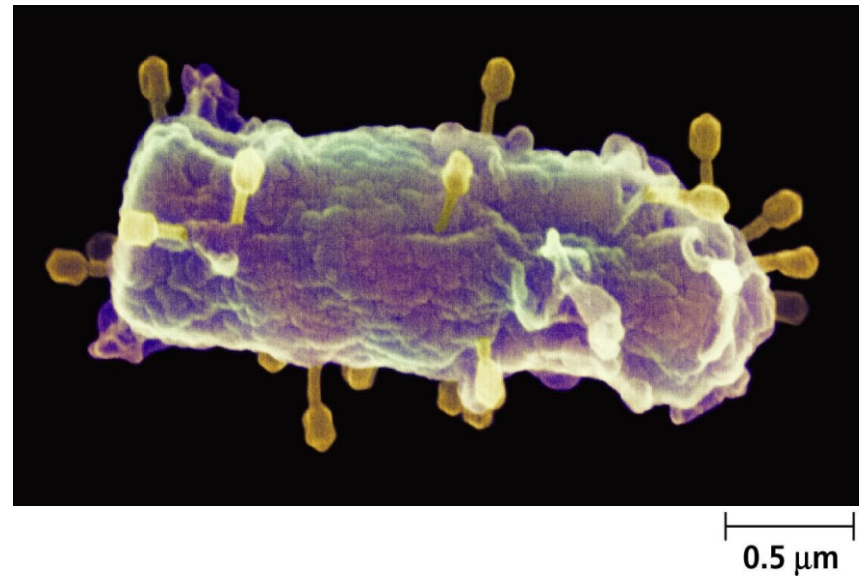
- Explosieve vermenigvuldiging
 - De gastheer lyseert
 - Alleen lytische fagen zijn geschikt voor toepassing bij infecties

- Lysogeen

- Integratie in genoom host
 - Vermenigvuldiging faag bij deling host
 - Lysogene conversie: wijziging eigenschappen bacterie door integratie faag-DNA
 - Vibrio-stam wordt Vibrio cholerae: toxinevorming pas na integratie faag-DNA



FAAG-BACTERIE INTERACTIE

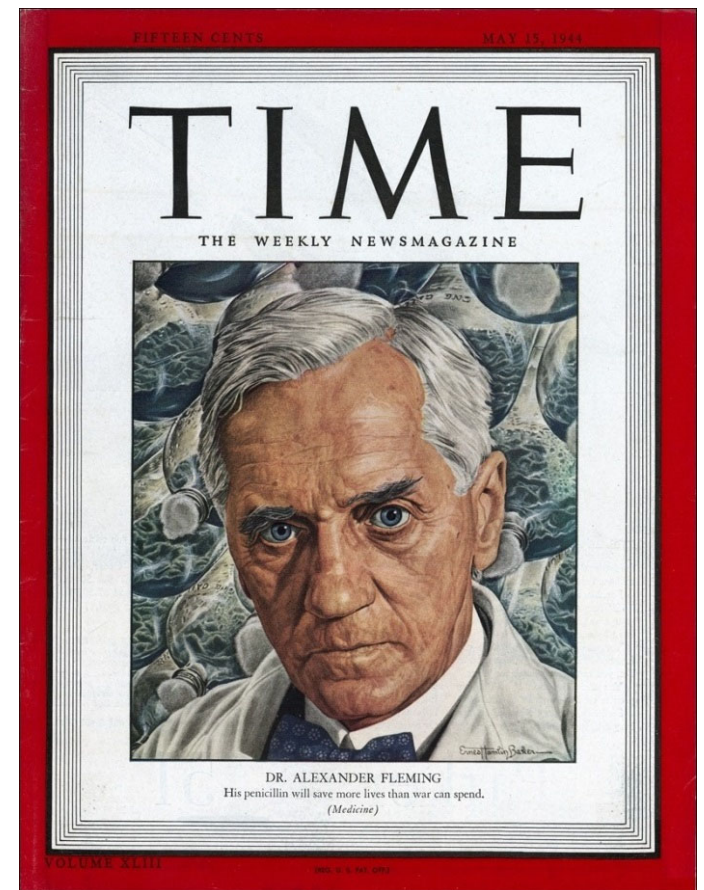


- Specificiteit
 - Groot, gericht op een specifieke bacterie/verwekker
 - O.b.v. aanhechtingseiwitten en metabole eigenschappen van de host
 - Voordeel:
 - Één faag tegen 1 bacterie → specifieke behandeling
 - Nadeel:
 - Voor elke bacterie een andere faag vereist
 - Zelfs verschillende fagen bij zelfde bacteriesoort en elke -stam

FAAGHISTORIE

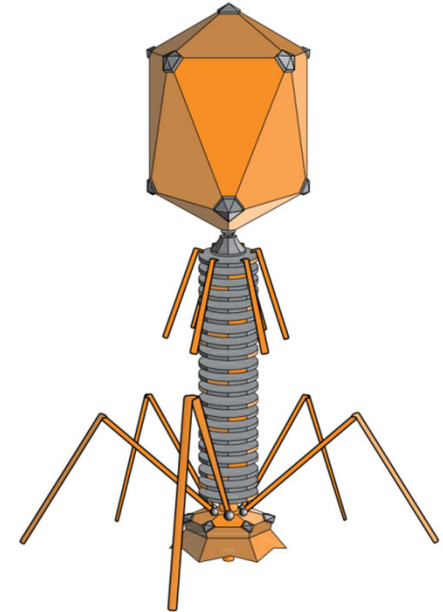
- 1917: Hypothese en naamgeving.
- 1919: Parijs, eerste-gedocumenteerde behandeling met bacteriofagen, van 4 kinderen met Shigella-dysenterie [1].
- 1928: Fleming ontdekt penicilline.
- Fagen uit de gratie

1. Chanishvili N. Adv Virus Res 2012; 83: 3-40



KEUZE JUISTE FAAG

- Kweken bacterie uit patiëntenmateriaal
- Bacterie in vitro blootstellen aan fagen
 - Bibliotheken
- Op basis van respons, keuze voor faag maken
 - Vraag 1 faag of een cocktail?
 - Eén faag: pro: specifiek; con: resistentie
 - Cocktail: pro: hogere effectiviteit; con: antagonisme tussen fagen



BEHANDELING MET FAGEN

- In Nederland niet toegestaan i.h.k.v de Geneesmiddelenwet
- In Georgië wel toegestaan
 - Casus Dokters van Morgen
 - Patiënt met chronische prostatitis o.b.v. een multi-resistente Klebsiella



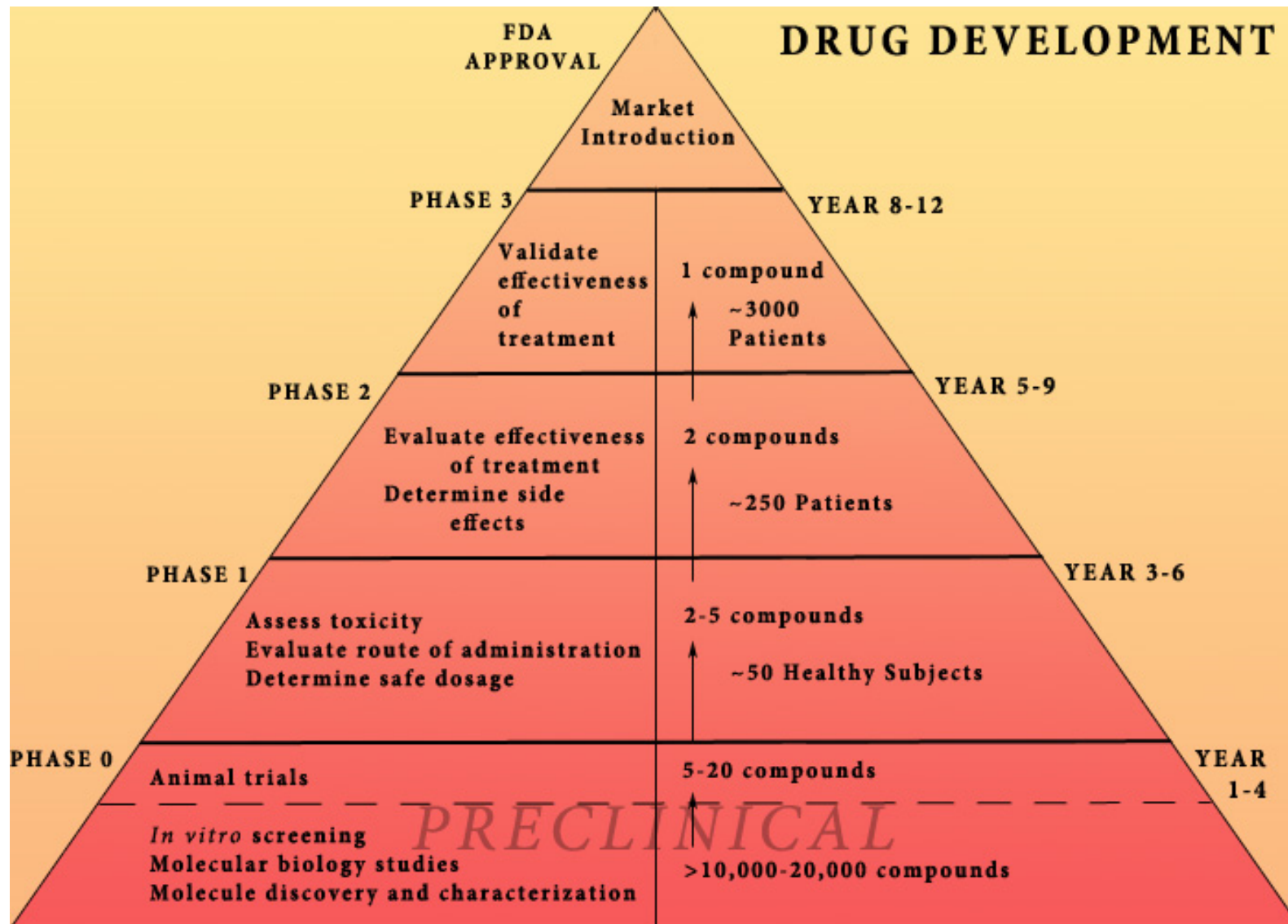
Het is ongelooflijk dat de rest
van de wereld hier niets van weet.

CASUS: FAGEN IN GEORGIË

- Kweken
- Bacterie gevoelig voor 1 van de 6 standaard fagen-cocktails?
 - Snel-verkrijgbaar via de apotheek.
- Bacterie ongevoelig hiervoor?
 - Verder testen van de gevoeligheid.
- Toedieningswegen
 - Oraal
 - Lokaal
 - Parenteraal

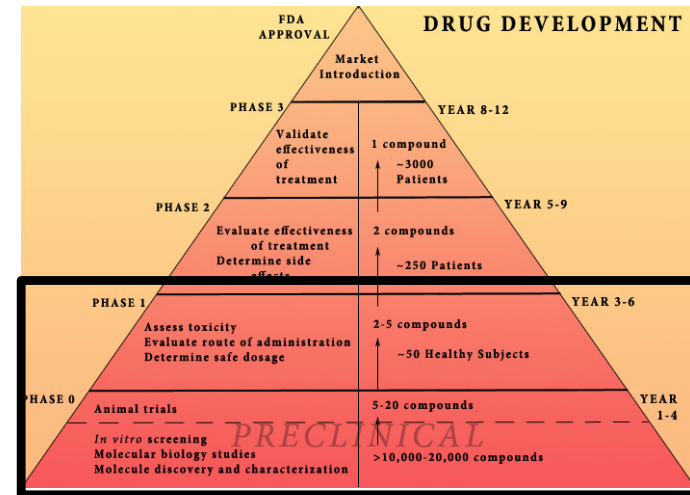


WAT WETEN WE (NIET) VAN FAGEN?



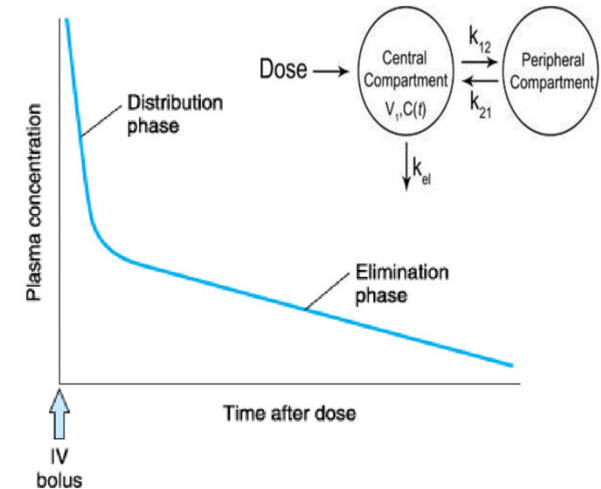
FASE 0 EN 1

- Dierexperimenteel
- Gezonde vrijwilligers
- Focus
 - Farmacokinetiek
 - Massabalans per toedienroute
 - Veiligheid
 - Dosisvoorstel



FASE 0 EN 1: VOOR FAGEN

- Farmacokinetiek: weinig over bekend
 - Worden fagen geabsorbeerd na orale toediening? Waar in het GIT dan?
 - Welk deel van de dosis komt bij de infectie?
 - Welke dosis moet gegeven worden?
 - Vindt replicatie van de fagen plaats?
 - Gaat zelfreplicatie door zolang de bacterie aanwezig is?
 - Welke dynamiek kent die replicatie? (mutatie, aanpassing)

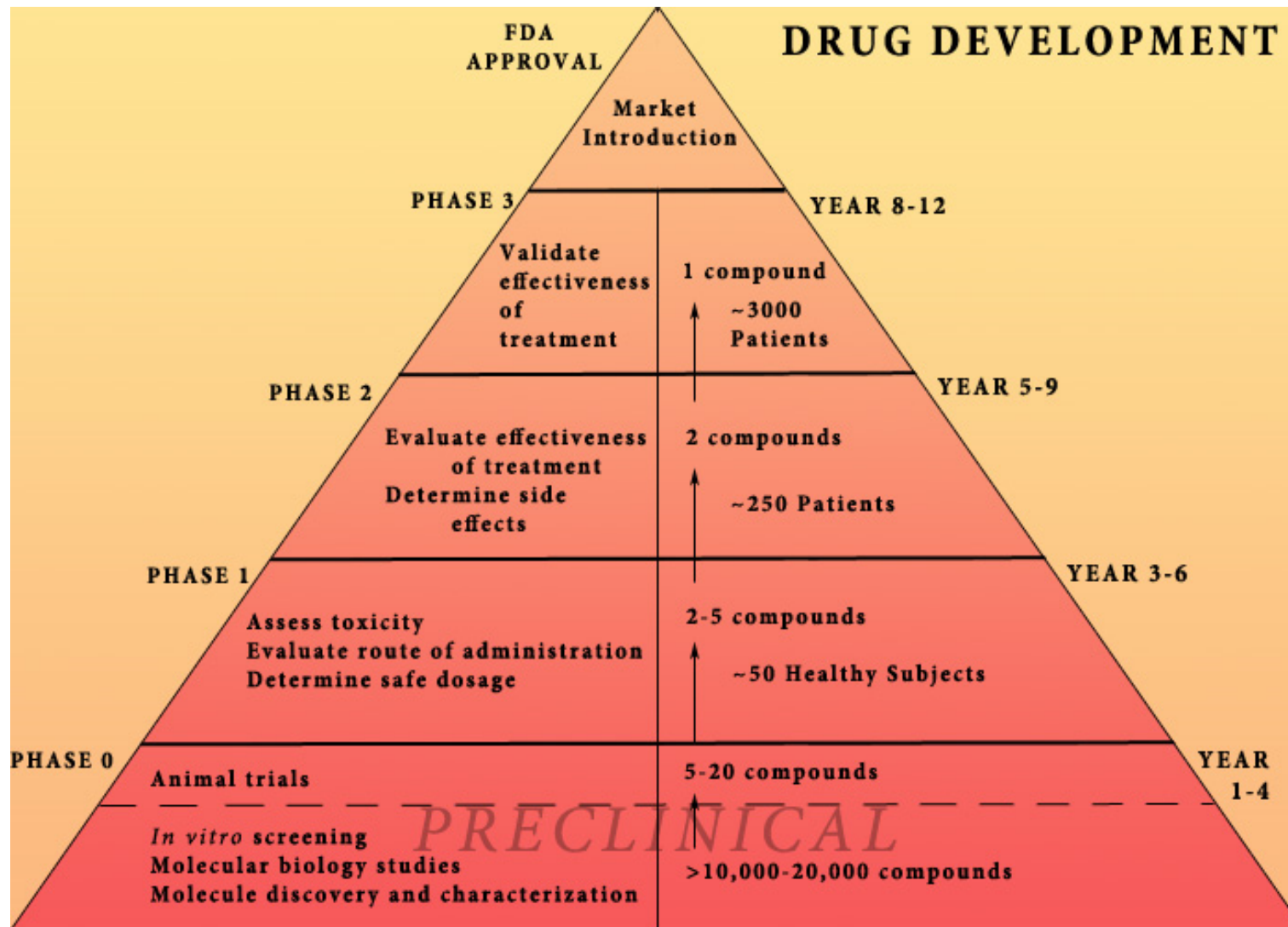


FASE 0 EN 1: VOOR FAGEN

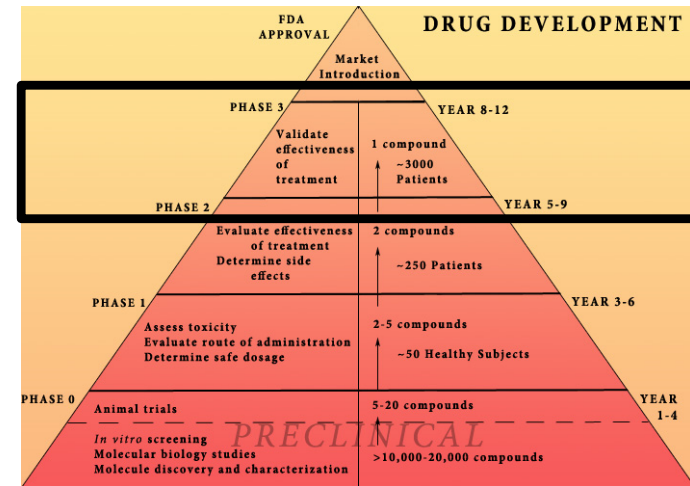
- Welke bijwerkingen zien we bij fagen
 - Weinig structureel onderzoek
 - Rapportages geven weinig aanleiding tot zorg
 - Kwaliteit vaak onvoldoende om conclusies te trekken
 - Fagen bij veneuze beenulcers (n=42), dubbelblind: geen verschil in ADR in vgl. met controle¹
 - Fagen tegen Gramnegatieven bevatten endotoxines
 - Vereist zuivering: is nog niet gestandaardiseerd
 - Stabiliteit van de faagoplossing

→ vragen over farmaceutische kwaliteit

FASE 3: DE RCT



FASE 3: DE RCT



- Gepubliceerde vergelijkende onderzoeken bij patiënten na 1980
 - 1 Resultaat

A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy

Wright, A.*, Hawkins, C.H.[†], Änggård, E.E.[†] & Harper, D.R.[†]

Clinical Otolaryngology 34, 349–357

WRIGHT ET AL.

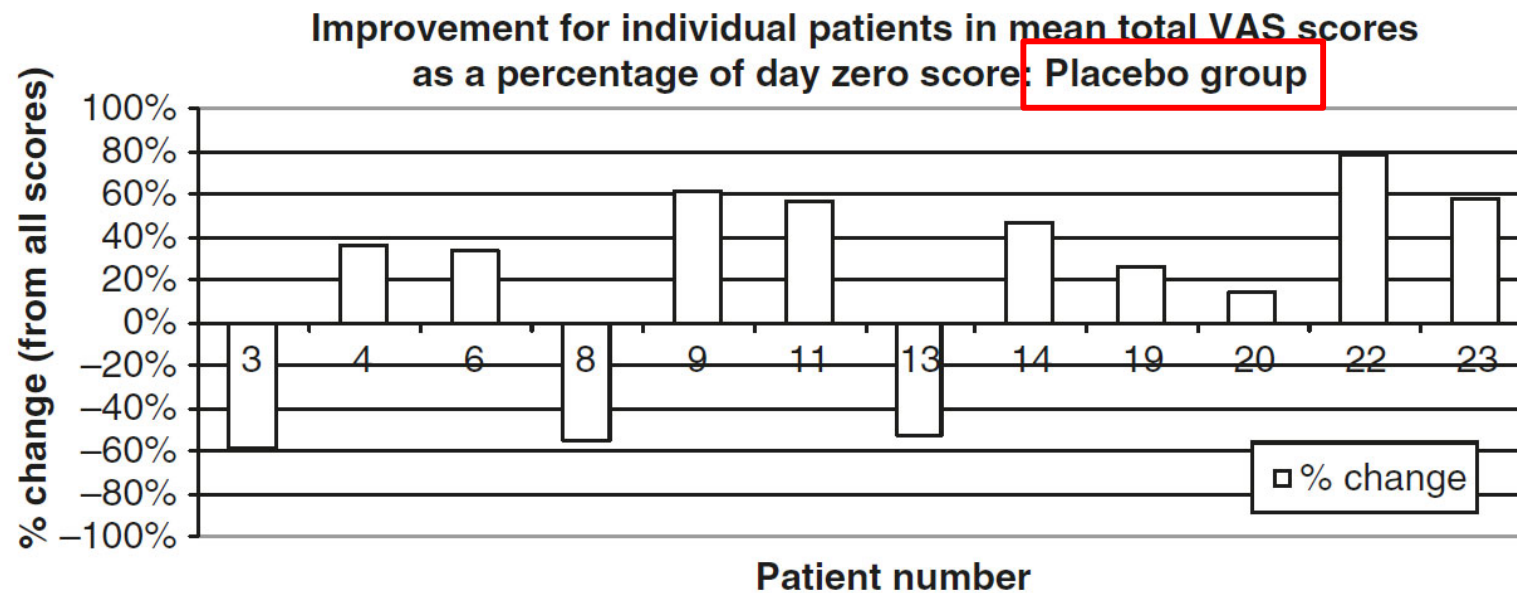
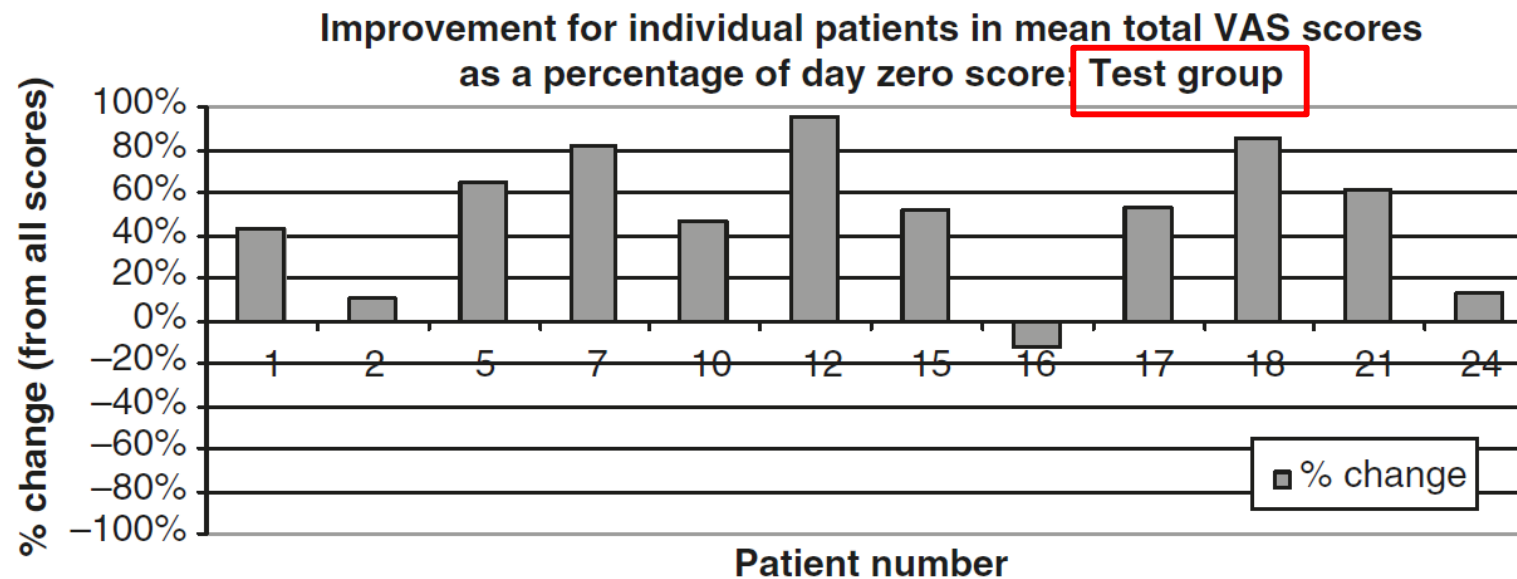


- Chronische otitis met therapieresistente Ps. Aeruginosa
- Ps. Aeruginosa is bewezen gevoelig voor faagcocktail Biophage-PA

WRIGHT ET AL.



- **Twee armen**
 - Arm 1: eenmalig Biophage-PA
 - Arm 2: placebo
- **Uitkomstmaten multipel**
 - Beoordeling KNO-arts
 - VAS: pijn, jeuk, geur
 - Aantonen *Ps. aeruginosa* in kweek



- Niet statistisch getoetst

CONCLUSIE FAGEN

- Groeiende resistentie creëert een ‘unmet need’
- Uitgangspunten fagen bieden een elegant perspectief
- Onderbouwing farmaceutische kwaliteit, effectiviteit en veiligheid is nog volstrekt onvoldoende

News From the Food and Drug Administration

JAMA February 19, 2019 Volume 321, Number 7

FDA Approves Bacteriophage Trial

The first US clinical trial of intravenously administered **bacteriophage therapy** has received FDA approval. Physician researchers at the University of California San Diego (UCSD) School of Medicine will conduct the trial in collaboration with AmpliPhi Biosciences Corporation, a San Diego-based biotechnology company.

Bacteriophages are viruses that feed on bacteria. Their clinical use as infectious disease fighters dates back to the **early 1900s**,



The proposed phase 1 and 2 trial will evaluate the safety, tolerability, and efficacy of an experimental bacteriophage therapy for patients with ventricular assist devices (VAD) who have developed *Staphylococcus aureus* infections. The therapy will include antibiotic treatment. About 10 patients will be enrolled in the trial.

Save

Email

Send to

Sort by:

Best match



Display options



RESULTS BY YEAR

7,636 results



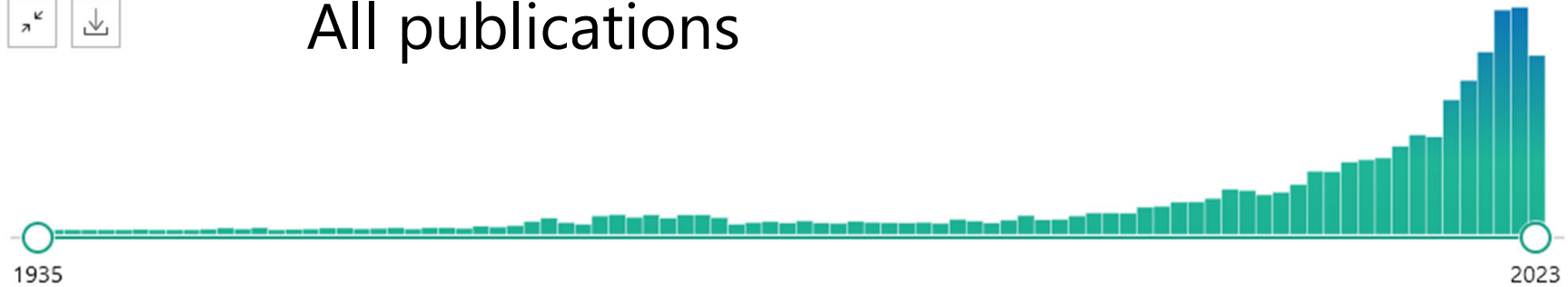
Page

1

of 764



All publications



Save

Email

Send to

Sort by:

Best match



Display options



RESULTS BY YEAR

60 results



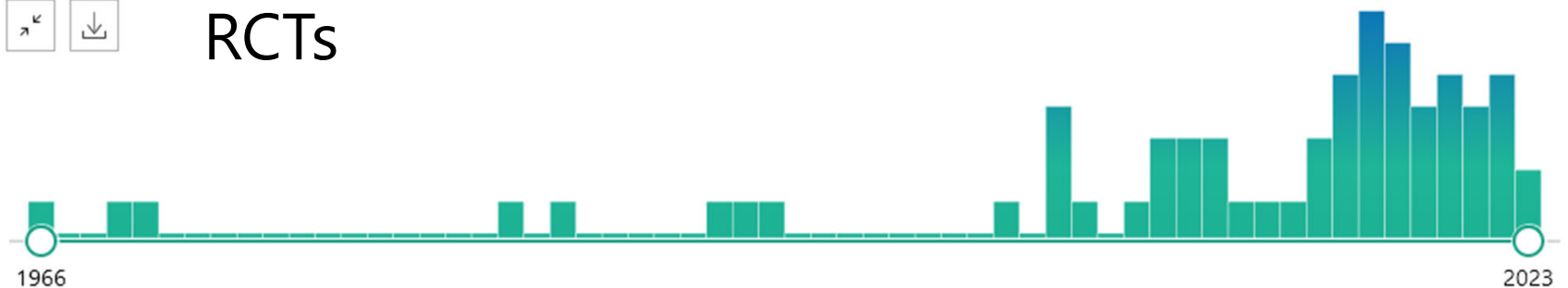
Page

1

of 6



RCTs



Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review

Saartje Uyttendaele, Baixing Chen, Jolien Onsea, Fred Ruythooren, Yves Debaveye, David Devolder, Isabel Spriet, Melissa Depypere, Jeroen Wagemans, Rob Lavigne, Jean-Paul Pirnay, Maya Merabishvili, Paul De Munter, Willy E Peetermans, Lieven Dupont, Laura Van Gerven, Willem-Jan Metsemakers

Lancet Infect Dis 2022;
22: e208–20

Published Online

March 3, 2022

[https://doi.org/10.1016/
S1473-3099\(21\)00612-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00612-5)

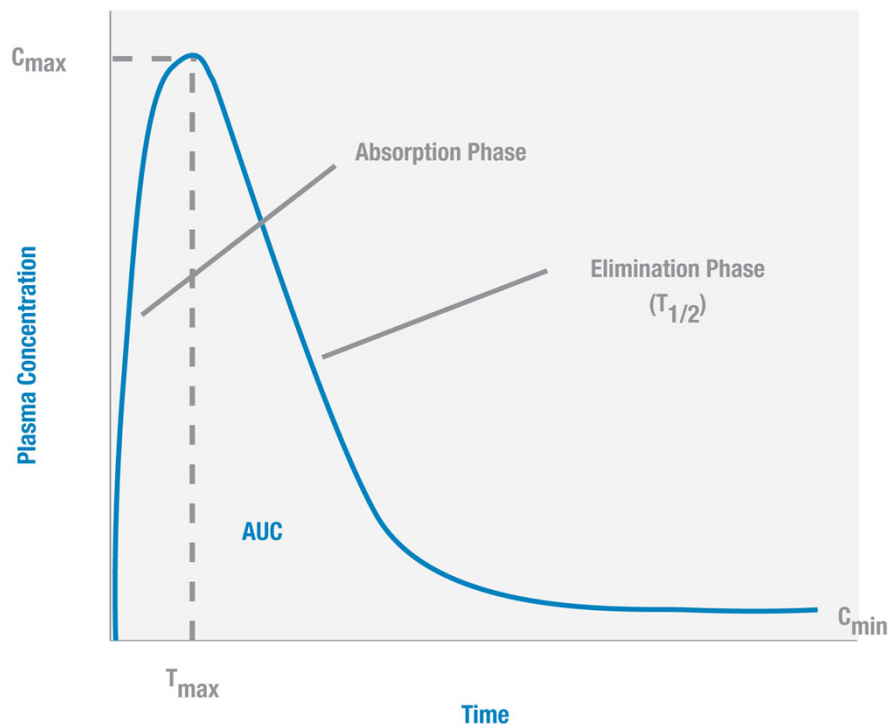
Conclusions

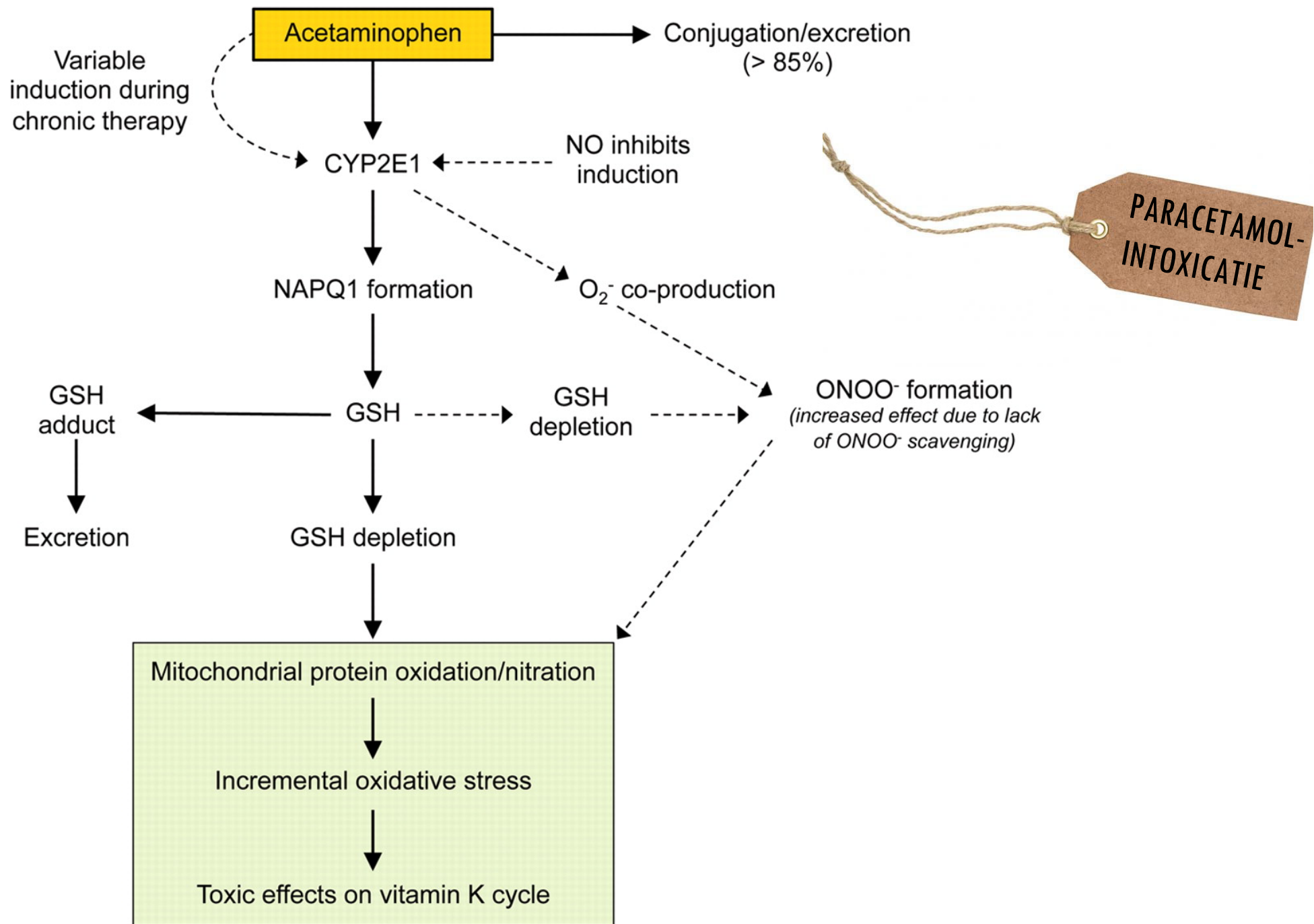
Phage therapy could potentially be beneficial for difficult-to-treat bacterial infections. This treatment is generally considered safe, via different routes of administration, with a low incidence of adverse events. Although phage therapy seems to be a promising strategy in the fight against difficult-to-treat infections and antimicrobial resistance, high-quality trials are urgently required to improve our knowledge related to the long-term outcome of this treatment.

TOT SLOT

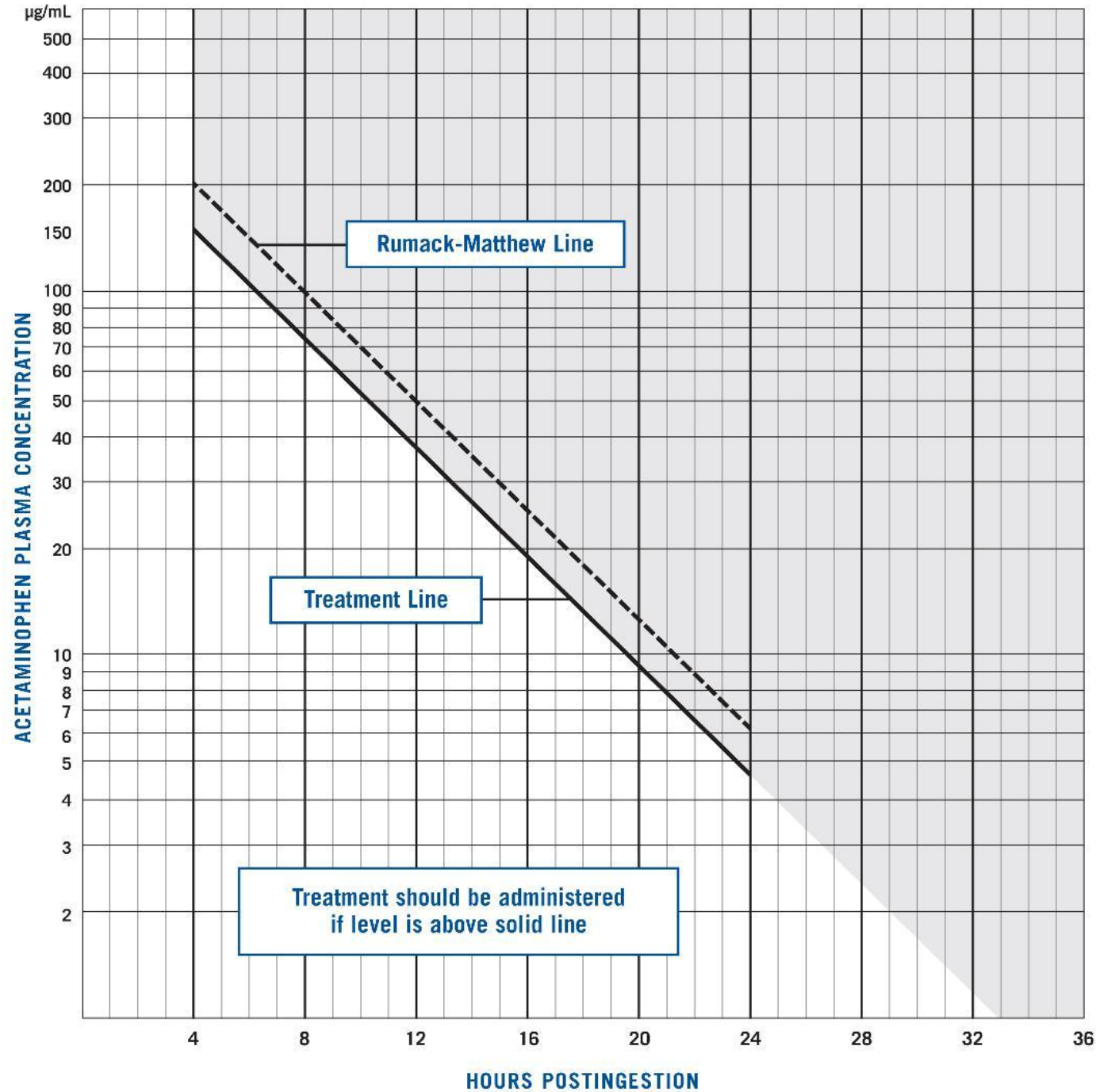
- Uw recept: 3dd500mg amoxicilline, 7 dagen
- Niet zo spannend
- Toch bijzonder: one size does seem to fit most
- Resistentieproblematiek
- Ook voor de BV Nederland de komende jaren een uitdaging
- Vooralsnog maken we de kuren af met antibiotica

PK-PD VAN PARACETAMOLINTOXICATIE



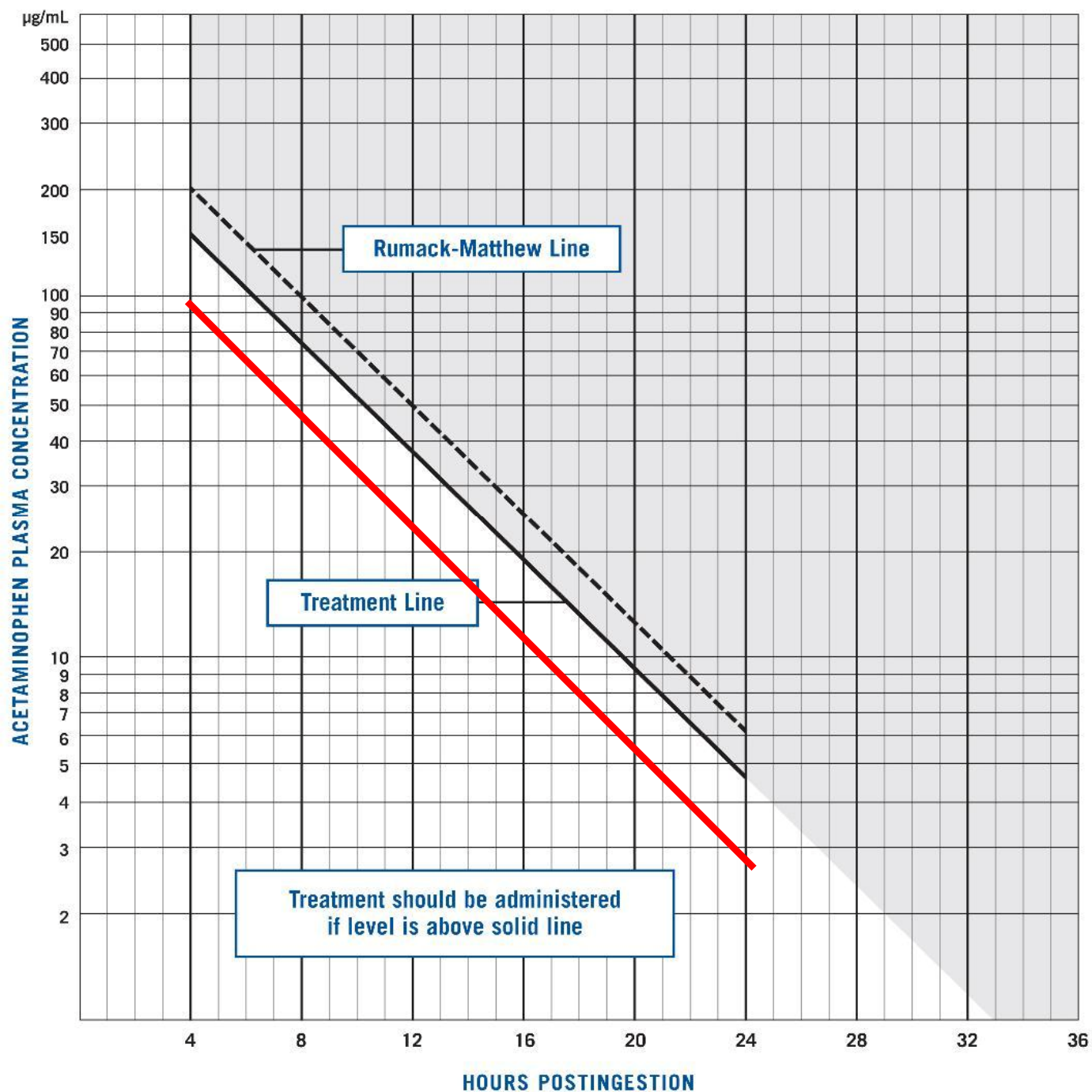


Single Acute Acetaminophen Overdose Nomogram



Paracetamol-
intoxicatie

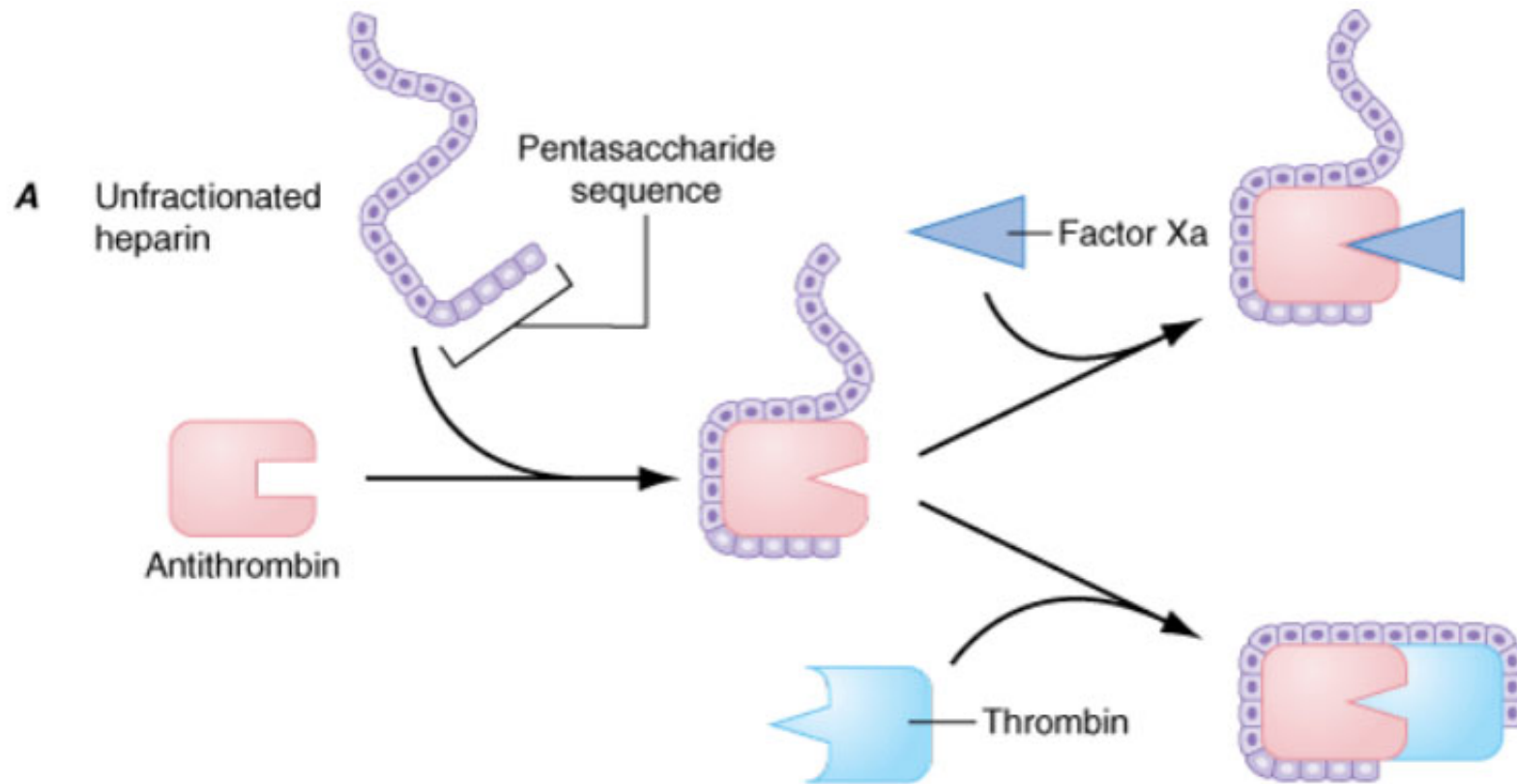
Single Acute Acetaminophen Overdose Nomogram



Paracetamol-
intoxicatie

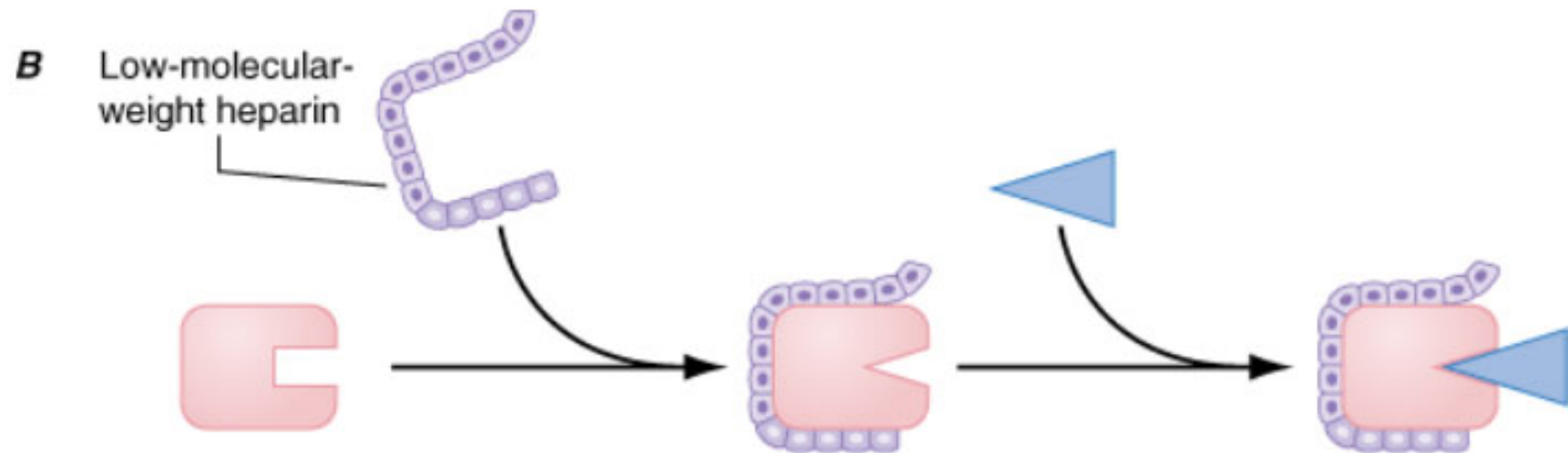
PK-PD VAN HEPARINES

UFH



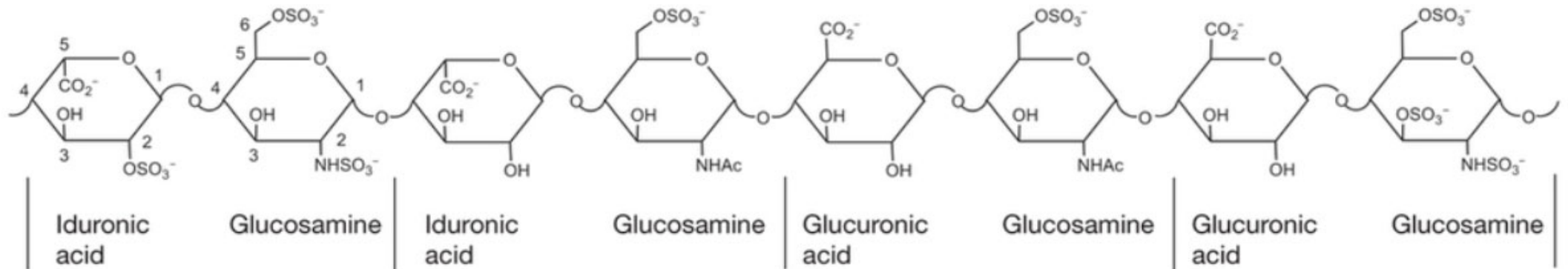
Fauci et al. Harrisons Principles of Internal Medicine, 17th Ed.: <http://www.accessmedicine.com>
<http://dualibra.com/wp-content/uploads/2012/04/037800~1/Part%206.%20Oncology%20and%20Hematology/Section%203.%20Disorders%20of%20Hemostasis/112.htm>

LMWH



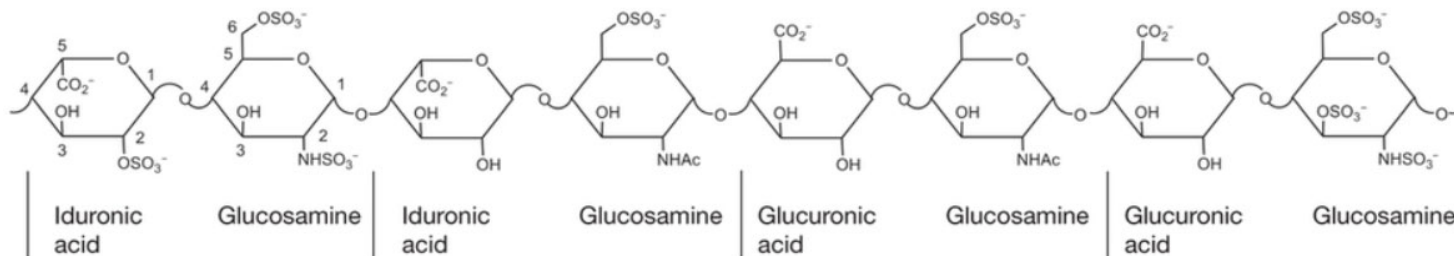
HEPARINES EN KETENLENGTE

- Ketenslengte
 - UFH
 - $M_w = 15 \text{ kD}$ (range 5 – 30 kDalton)
 - LMWH
 - $M_w = 4 – 6 \text{ kDalton}$

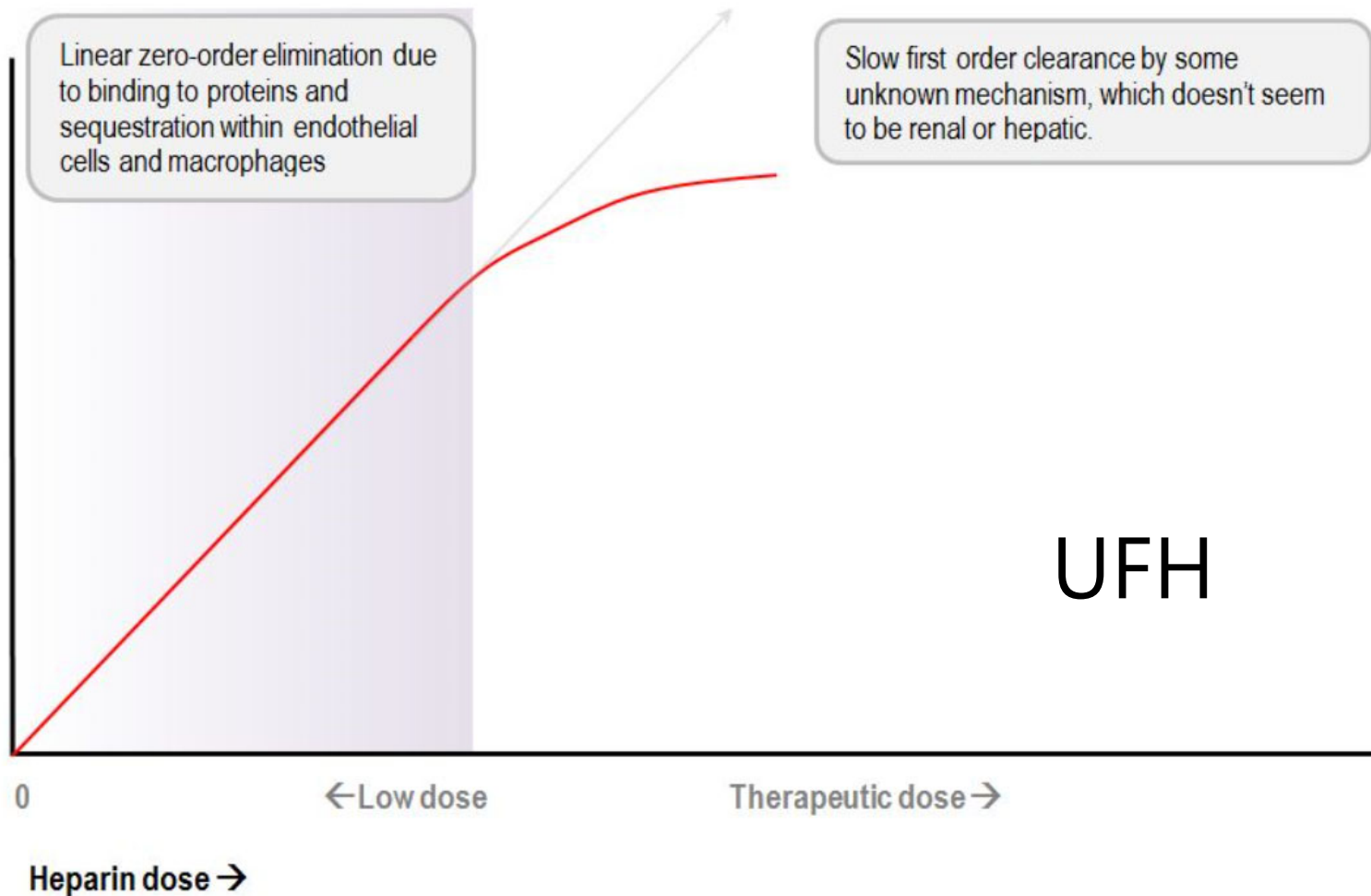


HEPARINES EN KETENLENGTE

LMWH	Merknaam	Gem. Mw	Anti-Xa /anti-IIa Activiteit
Nadroparine	Fraxiparine	4300	3.3
Enoxaparine	Clexane	4500	3.9
Dalteparine	Fragmin	5000	2.5
Tinzaparine	Innohep	6500	1.6



UFH: DOSIS & KLARING

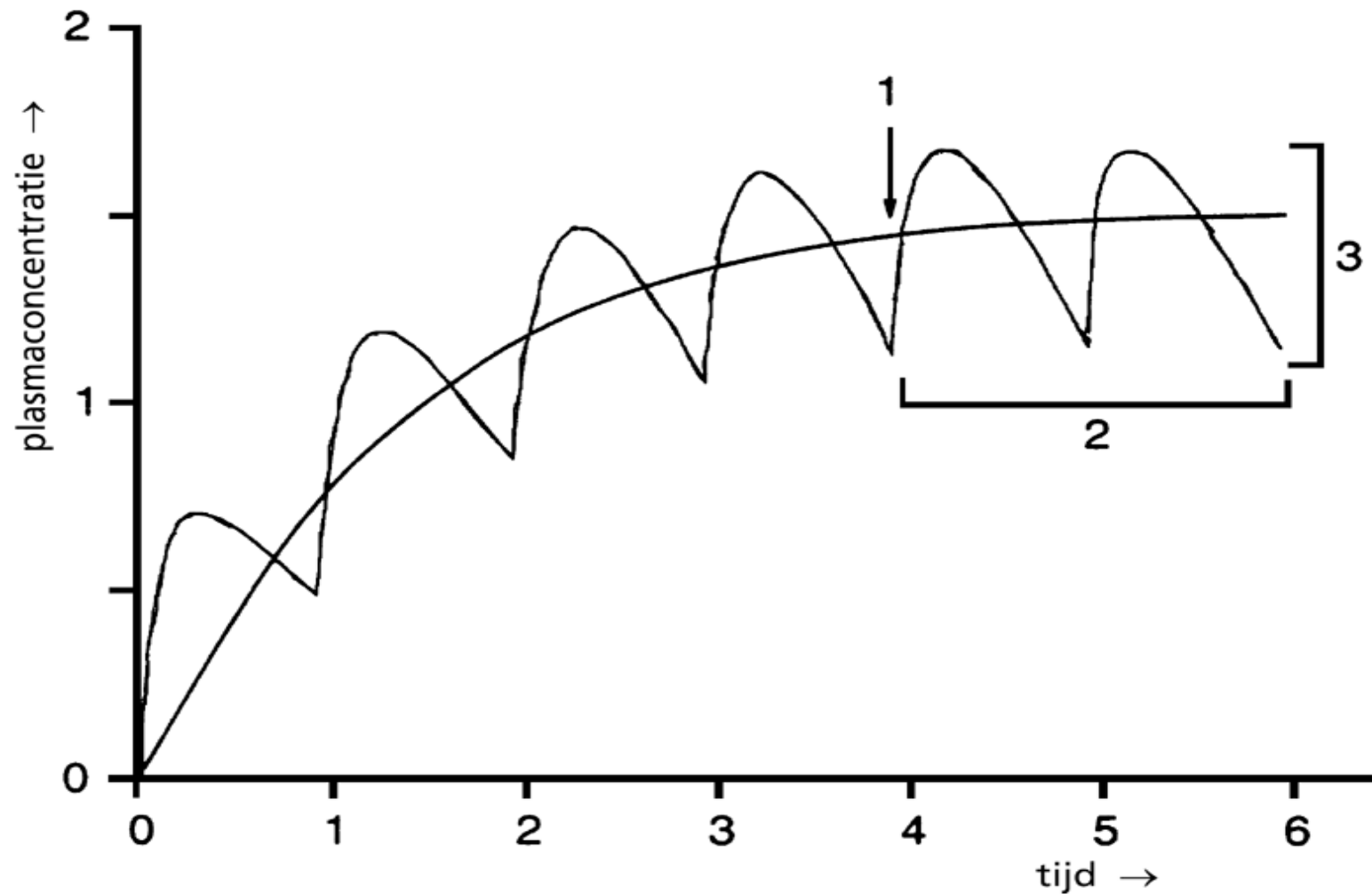


LMWH EN KETENLENGTE

- T.o.v. UFH
 - Grotere renale klaring voor LMWH
 - Grotere renale klaring bij kortere ketens

LMWH	Merknaam	Gem. Mw	Anti-Xa /anti-IIa Activiteit
Nadroparine	Fraxiparine	4300	3.3
Enoxaparine	Clexane	4500	3.9
Dalteparine	Fragmin	5000	2.5
Tinzaparine	Innohep	6500	1.6

LMWH, KETENLENGTE EN CUMULATIE



DOSISREDUCTIE BIJ ↓ EGFR

- Mogelijk van meer belang bij kortere keten LMWH
 - Nadroparine & Enoxaprine
- 1. Mate van cumulatie?
- 2. Mate van dosisaanpassing?
- 3. Monitoring?

PROFYLAXE

1. MATE VAN CUMULATIE?

- EBM: farmacokinetisch
 - Nadroparine: geen
 - Enoxaparine: geen
- EBM: klinisch
 - Nadroparine: geen
 - Enoxaparine: geen

2. MATE VAN DOSISAANPASSING?

IB-tekst Fraxiparine®

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen

In het geval van profylaxe van trombo-embolische aandoeningen is een verlaging van de dosering niet nodig bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 50 ml/min).

Matige tot ernstige nierfunctiestoornis wordt geassocieerd met verhoogde blootstelling aan nadroparine. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op trombo-embolie en hemorragie.

Indien een vermindering van de dosering door een voorschrijvende arts wordt overwogen, rekening houdend met de individuele risicofactoren voor hemorragie en trombo-embolie, moet bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 30 ml/min en < 50 ml/min) de dosis met 25% tot 33% worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) moet de dosis met 25% tot 33% worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

2. MATE VAN DOSISAANPASSING

**Nederlandse Federatie Nefrologie Richtlijn Antistolling met LMWH bij
nierinsufficiëntie, mei 2012**

Advies:

**Voor profylaxe van TE complicaties kunnen bij matige tot ernstige
nierinsufficiëntie LMWH's in normale dosering gebruikt worden.**

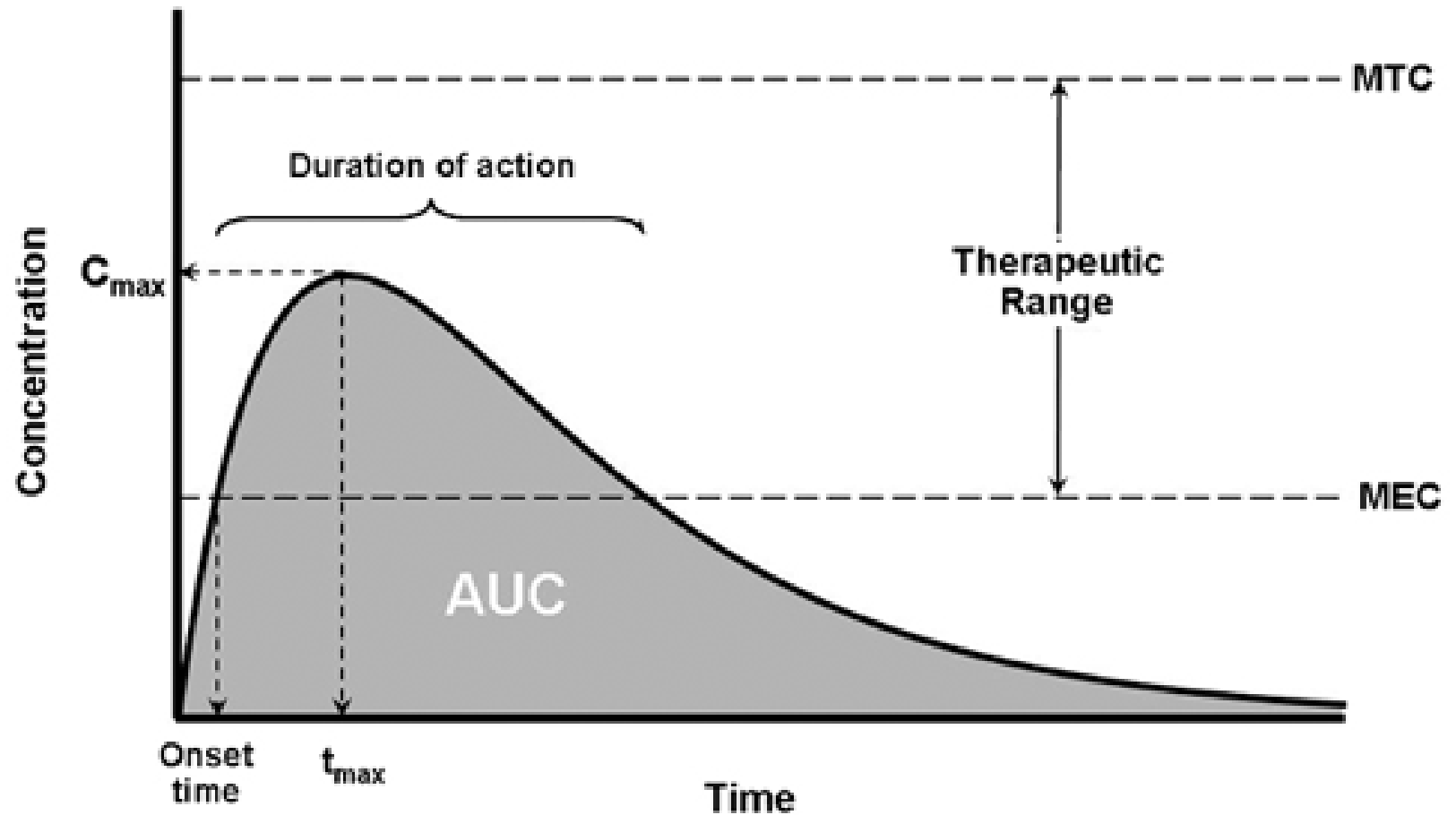
BEHANDELING

1. MATE VAN CUMULATIE?

- EBM
 - Nadroparine
 - eGFR 36-43 ml/min: AUC + 52%
 - eGFR 10-20 ml/min: AUC + 95%
 - Enoxaparine
 - eGFR < 30 ml/min: AUC + 65%

Bron: IB-tekst Fraxiparine® en Clexane®;
via www.cbq-meb.nl; bezocht op 10 oktober 2020

AUC?



2. MATE VAN DOSISAANPASSING?

IB-tekst Fraxiparine®

Indien een vermindering van de dosering door een voorschrijvende arts wordt overwogen, rekening houdend met de individuele risicofactoren voor hemorragie en trombo-embolisme, moet bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 30 ml/min en < 50 ml/min) de dosis met 25% tot 33% worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nadroparine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

2. MATE VAN DOSISAANPASSING

Nederlandse Federatie Nefrologie Richtlijn Antistolling met LMWH bij
nierinsufficiëntie, mei 2012

Adviezen:

Onderscheid o.b.v. klinische uitkomsten voor verschillende LMWH's
ontbreekt

eGFR 30-60 ml/min: 75% van normale dosis

eGFR < 30 ml/min: 50% van normale dosis + monitoring

PRAKTISCH IN MCL: NADROPARINE

Gewicht	Dosering CrCl > 60 ml/min	Dosering CrCl 30-60 ml/min	Dosering CrCl < 30 ml/min
< 50 kg	0,4 ml 2dd	0,3 ml 2dd	0,4 ml 1dd
50-70 kg	0,6 ml 2dd/ 0,6 ml 1dd	0,4 ml 2dd	0,3 ml 2dd
70-100 kg	0,8 ml 2dd/ 0,8 ml 1dd	0,6 ml 2dd/ 0,6 ml 1dd	0,4 ml 2dd
> 100 kg	1,0 ml 2dd/ 1,0 ml 1dd	0,8 ml 2dd/ 0,8 ml 1dd	0,6 ml 2dd/ 0,6 ml 1dd

3. MONITORING

- NfN-richtlijn
 - Bij > 3 dagen therapie bij verminderde eGFR:
 - Anti-Xa monitoring
 - Dosisaanpassing tot referentiewaarde

3. MONITORING

- Problemen
 - Anti-Xa = surrogaatparameter
 - Kwaliteit: twijfelachtig [1-4]
 - Evidence associatie met bloedingen
 - Evidence voor geen associatie met bloedingen

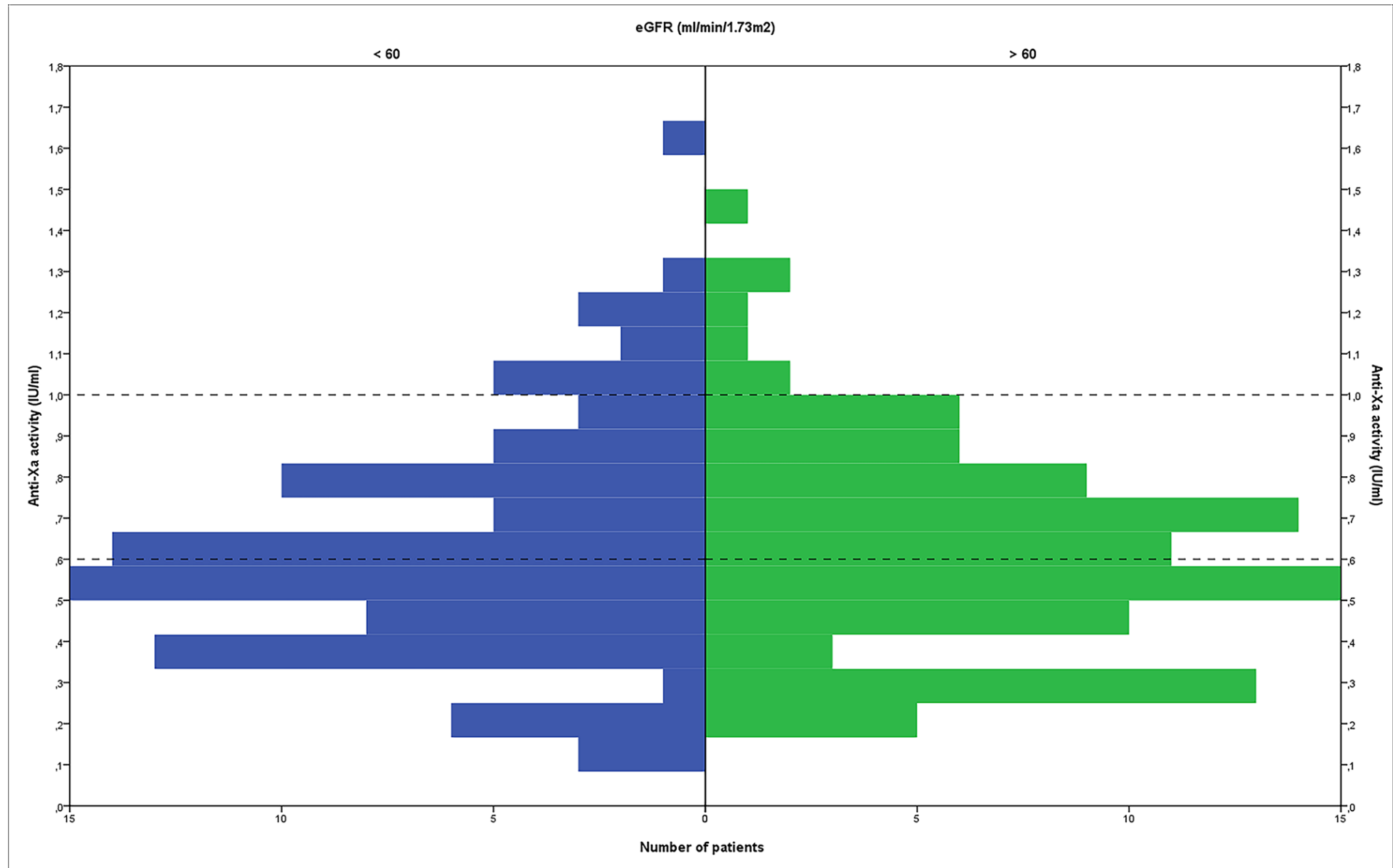
(1) Levine M, et al. In: Land Da, Lindahl U, eds. Heparin: Chemical and Biological Properties, Clinical Applications. London, England: Edward Arnold; 1989: 517-532; (2) Bates SM, et al. Chest 2012; 141: e691S-e736S. (3) Bara L, et al. Thromb Res 1992; 65: 641-650 ; (4) Prandoni P, et al. Lancet 1992; 339: 441-445.

3. MONITORING

- **Streefwaarde**
 - Slecht tot niet vastgesteld
 - Voorstel voor target peak ranges
 - Target peak range = 4 uur na toediening
 - 0,6 -1,0 IU/ml (2dd nadroparine)
 - 1,3 IU/ml (1dd nadroparine)
- **Geen routinematige bepaling**
 - Onderzoek afgerond



PK-PD LMWH THERAPEUTISCH



BEDANKT VOOR DE AANDACHT ER ZIJN VAST VRAGEN



university of
groningen

