



University of Groningen

## Pharmacological approaches to optimize TB treatment

Zuur, Marlies

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Zuur, M. (2018). Pharmacological approaches to optimize TB treatment: An individualized approach. [Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## **Samenvatting**



Het doel van dit proefschrift was om verschillende manieren te vinden om de tuberculose (TBC) behandeling te individualiseren en te optimaliseren met behulp van de volgende doelstellingen: 1) door het verkennen en aanreiken van manieren om therapeutic drug monitoring (TDM), ofwel het meten van geneesmiddelblootstelling en het aanpassen van de dosering op basis hiervan, beter uitvoerbaar te maken, 2) door te voorkomen dat tweedelijns TBC middelen worden gebruikt die meer bijwerkingen hebben en minder effectief zijn en 3) door andere behandelopties voor multiresistente TBC te verkennen.

In **hoofdstuk 2** is een literatuurstudie beschreven. Het doel hiervan was om inzichtelijk te maken welke informatie nog ontbreekt en welke studies er nog gedaan moeten worden voordat TDM kan worden opgenomen in de TBC behandelrichtlijnen. We hebben de farmacokinetiek/farmacodynamiek besproken in verhouding tot de effectiviteit en toxiciteit van de TBC middelen, evenals het testen van de geneesmiddelgevoeligheid en het gebruik van biomarkers om de respons op de behandeling te monitoren. Dit zijn allemaal methodes die kunnen helpen bij het maken van keuzes over de voortgang van de behandeling. Daarnaast zijn mogelijkheden besproken, zoals het gebruik van bloedafnames met behulp van een vingerprik (dried blood spot (DBS) sampling) en het beperken van het aantal bloedafnames (limited sampling), om TDM te faciliteren of te optimaliseren in verschillende situaties. Ook hebben we gesproken over ‘whole genome sequencing’ als deel van de geneesmiddelgevoeligheidstesten om alle mutaties die leiden tot resistentie te vinden. We hebben een geïntegreerd plan van aanpak voorgesteld, om na de diagnose van TBC de medicamenteuze behandeling in te stellen op geleide van moleculaire resistentietesten en vervolgens TDM met behulp van dried blood spot sampling en limited sampling uit te voeren. We hebben ook voorgesteld om de effectiviteit van de behandeling vast te stellen met behulp van biomarkers. Gebaseerd op de beschikbare literatuur concludeerden wij dat er een kennistekort bestaat, met name betreffende het voorgestelde geïntegreerde plan van aanpak om TBC behandeling te optimaliseren. Sinds 1963 worden dezelfde breekpunten gebruikt voor de eerstelijns TBC middelen. Breekpunten worden gebruikt om te bepalen of een tuberkelbacterie resistent is of niet, op basis van de remmende concentratie waarvan aannemelijk is dat die met gebruikelijke dosering van het geneesmiddel kan worden bereikt. In 2010 zijn lagere breekpunten gevonden met behulp van een ‘hollow fiber’ infectiemodel. In dit model wordt de concentratie van het geneesmiddel in de tijd gevarieerd, waarbij zoveel mogelijk wordt nagebootst wat in het lichaam van de patiënt gebeurt na inname van een dosering van het geneesmiddel.

---

In **hoofdstuk 3a**, hebben we voorgesteld om hogere doseringen van de eerstelijns TBC middelen isoniazide, rifampicine en pyrazinamide te gebruiken in plaats van tweedelijns TBC middelen om patiënten te behandelen die resistente tuberkelbacteriën blijken te hebben zijn op basis van de nieuwe breekpunten. We hebben ervoor gekozen om de gevoeligheid tussen deze huidige en de nieuwe breekpunten, dosis-afhankelijke intermediaire gevoeligheid te noemen. We hebben gebruik gemaakt van computersimulaties om het effect van het gebruik van hogere doseringen bij intermediaire gevoeligheid te bepalen. Hieruit bleek dat bij een isoniazide dosering van 900 mg per dag en een rifampicine dosering van 1800 mg, wat drie keer hoger is dan de huidig gebruikte dosering, de breekpunten niet aangepast hoefden te worden. In eerdere studies is vastgesteld dat de doseringen van 900 mg isoniazide en 1800 mg rifampicine goed verdragen worden. Voor pyrazinamide bleek dat bij een dosering van 4 g, wat twee keer de huidige gebruikelijke dosering is, het breekpunt ook niet aangepast hoefde te worden. De invoering van dosis-afhankelijke intermediaire gevoeligheid en de behandeling van TBC met deze gevoeligheid met hogere doseringen van isoniazide, rifampicine en pyrazinamide, zou een goed alternatief kunnen zijn voor het gebruik van tweedelijns middelen vanwege de verlaging van de breekpunten.

In **hoofdstuk 3b** hebben we een analyse uitgevoerd om te bepalen wat de kosteneffectiviteit is van het voorstel in hoofdstuk 3a in een land met een laag inkomen en veel multiresistente TBC zoals Wit-Rusland enerzijds, en een land met een hoog inkomen en weinig multiresistente TBC zoals Nederland anderzijds. Met een kosteneffectiviteitsanalyse kan worden bepaald hoeveel geld het kost om een verbetering in gezondheid te krijgen. We hebben de kosteneffectiviteit vastgesteld door het uitvoeren van 10.000 Monte Carlo simulaties op een Markov model bestaande uit 14 gezondheidsstadia. Er was weinig informatie beschikbaar over de lange-termijnuitskomsten bij gebruik van hoge doseringen van de eerstelijns TBC middelen. Om die reden zijn aannames gemaakt over de uitkomsten van het gebruik van hoge doseringen. Door sensitiviteits- en scenario analyses uit te voeren, konden we vaststellen welke transitie mogelijkheden tussen de 14 gezondheidsstadia de grootste invloed hadden op de resultaten. Het gebruik van hogere doseringen van isoniazide en rifampicine was te allen tijde kosteneffectief voor Wit-Rusland. Desalniettemin, het variëren van de aannames leidde wel eens tot een verlies in kwaliteits-gecorrigeerde levensjaren, wat ervoor zorgde dat ons voorstel in 43% van de gevallen niet kosteneffectief was. Uit de analyses voor Nederland bleek dat ons voorstel altijd zorgde voor hogere kosten, maar dat bij een 'willingness-to-pay' van 50.000 euro per kwaliteit-gecorrigeerd levensjaar onze aanpak in

50% van de gevallen kosteneffectief was. Therapie ontrouw, het niet opvolgen van medicatieadvies vanwege bijvoorbeeld een lange behandeling met meerdere geneesmiddelen, is een van de redenen voor falen van de behandeling. Om het aantal geneesmiddelen dat elke dag moet worden ingenomen te minimaliseren, zijn combinatieproducten van meerdere TBC middelen met vaste dosis geïntroduceerd in TBC behandelprogramma's. Omdat TDM het aanpassen van de dosering op basis van de plasma spiegels inhoudt, zou men kunnen denken dat dit niet samengaat met het gebruik van combinatieproducten met een vaste dosering oftewel fixed-dose combinations.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we of fixed-dose combinations gecombineerd konden worden met TDM. Met behulp van verschillende TDM resultaten bij gebruik van combinatietabletten met vaste doseringen, is een plan van aanpak gemaakt, dat ervoor zorgt dat er minder tabletten hoeven te worden ingenomen en tegelijkertijd TDM kan worden uitgevoerd. Zoals besproken in hoofdstuk 2, kunnen bloedafnames met behulp van een vingerprik TDM beter uitvoerbaar maken, omdat gedacht wordt dat het een makkelijker, goedkopere en minder invasieve bloedafname methode is. Om te bepalen of DBS afname echt makkelijker is dan veneuze bloedafname, hebben we een observationele studie uitgevoerd.

In **hoofdstuk 5a** hebben we de kwaliteit van 464 DBS afnames uit Bangladesh, Belarus, Indonesië en Paraguay onderzocht met behulp van een checklist bestaande uit meerdere kwaliteitsindicatoren, die een impact zouden kunnen hebben op de analytische resultaten. Twee onafhankelijke DBS experts hebben met behulp van de checklist de DBS kaarten geëvalueerd. In totaal voldeed 46% van de DBS kaarten niet aan de kwaliteitsindicatoren. De voornaamste redenen voor afkeuren van de DBS kaarten waren onjuiste afname en onvoldoende droogtijd.

In **hoofdstuk 5b** hebben we gekeken naar de mogelijkheden voor DBS afnames voor multiresistente TBC patiënten met HIV. Multiresistente TBC patiënten hebben al een gecompliceerde behandeling, die nog gecompliceerder wordt als de patiënten ook HIV blijken te hebben. Patiënten moeten elke dag 6 tot 10 geneesmiddelen innemen en tijdens de eerste twee maanden van de behandeling zijn er ook nog tweewekelijkse onderzoeken in het ziekenhuis. In hoofdstuk 5b hebben we laten zien dat DBS afnames kunnen worden gebruikt voor het kwantificeren van de viral load en het uitvoeren van geneesmiddel bepalingen bij patiënten met multiresistente TBC en HIV. Natrium, kalium, bicarbonaat, chloor, serumureum, ALAT, ASAT, totale bilirubine, serum creatinine, hemoglobine, leukocyten en CD4+ kwantificering moeten nog steeds gedaan worden uit veneuze bloedafnames. CD4+ cellen zijn



---

belangrijk bij de afweer, wanneer het getal te laag wordt gaat de HIV infectie ongeremd verder en is de kans op andere infecties ook groter. Stappen worden nu gezet om de CD4+ kwantificering met DBS afnames mogelijk te maken, wat de voorkeur heeft omdat de CD4+ kwantificering alleen kan worden uitgevoerd in centrale laboratoria met een ingewikkelde en dure test (cel sortering), in tegenstelling tot de overige analyses die niet uitgevoerd kunnen worden met DBS, maar wel uitgevoerd kunnen worden in lokale laboratoria.

Er zijn weinig behandelopties voor de behandeling van multiresistente TBC en het aantal behandelopties wordt nog kleiner als er ook resistentie is voor één van de fluorochinolonen en de tweedelijns injecteerbare middelen zoals amikacine en kanamycine; deze vorm van resistentie wordt extensief resistente TBC genoemd. Om die reden is het belangrijk om te zoeken naar alternatieve behandelopties.

In **hoofdstuk 6a** is een systematische review gepresenteerd over de behandeling van multiresistente TBC met carbapenems: biapenem, imipenem, ertapenem, meropenem, faropenem, doripenem en tebipenem. In totaal zijn 35 onderzoeken geïncludeerd, die verdeeld zijn in *in vitro* (in een reageerbuis), *in vivo* (in proefdieren) onderzoeken en onderzoek met mensen. De resultaten van de *in vitro* onderzoeken zijn erg variabel, mogelijk door de chemische instabiliteit van de carbapenems in vloeibare media. Alleen imipenem, meropenem en ertapenem zijn onderzocht bij mensen, en de meeste van die onderzoeken waren retrospectief. De conclusie van dit onderzoek was dat een fase 2 studie bij patiënten nodig is om vast te stellen wat de plaats is van de carbapenems in de behandeling van multiresistente TBC.

In **hoofdstuk 6b** hebben we ons gericht op één van de carbapenems; ertapenem, en hebben we een farmacokinetisch model ontwikkeld met een limited sampling strategie (met een beperkt aantal bloedmonsters een maximum aan informatie verkrijgen). Een twee-compartimenten farmacokinetisch model is ontwikkeld voor ertapenem gebaseerd op de data van 42 gezonde vrijwilligers, die is gevalideerd met de data van 12 patiënten met multiresistente TBC die 1000 mg ertapenem hebben gekregen. De belangrijkste farmacokinetische/farmacodynamische parameter voor ertapenem, de minimale duur (40% van de tijd) dat de vrije concentratie van ertapenem in het bloed boven de minimaal remmende concentratie (MRC) was, werd bij 9 van de 12 multiresistente TBC patiënten overschreden bij een vrije fractie van 5% en een MRC van 0,5 mg/l. De limited sampling strategie die tot de beste

voorspelling leidde van de farmacokinetiek van ertapenem was de strategie om bloed af te nemen 1 en 5 uren na injectie. Een tijdrestrictie van 0-6 uur is gebruikt om de klinische bruikbaarheid te waarborgen.

Een 'hollow fiber' onderzoek heeft eerder laten zien dat 2000 mg ertapenem wellicht het meest effectief zou zijn in de behandeling van TBC. Om die reden hebben wij een prospectieve studie uitgevoerd om de farmacokinetiek van een enkele intraveneuze injectie met 2000 mg ertapenem bij 12 patiënten met geneesmiddel-gevoelige TBC te bepalen in **hoofdstuk 6c**. Bloedmonsters zijn afgenomen op verschillende tijdstippen, waarna de gemeten plasmaspiegels van ertapenem zijn ingevoerd in een programma dat de blootstelling kan vaststellen. De blootstelling was  $2032 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$ , de inter-compartimentele klaring was  $1,941 \text{ l/h}$  en het distributievolume in het centrale compartiment was  $1,514 \text{ l}$ . We hebben de farmacokinetiek van 2000 mg ertapenem bij patiënten met geneesmiddel-gevoelige TBC vergeleken met de farmacokinetiek van 1000 mg ertapenem bij patiënten met multiresistente TBC en we hebben gevonden dat de toename in blootstelling meer dan dosis-proportioneel was, wat betekent dat de blootstelling meer dan twee keer hoger werd bij verdubbeling van de dosis. Dit werd niet gezien bij gezonde vrijwilligers. Dit niet-lineaire farmacokinetische gedrag is waarschijnlijk het gevolg van de verzadiging van de belangrijkste eliminatie route. Dit is iets wat nog niet eerder beschreven is voor ertapenem. Zoals we ook hebben gedaan in hoofdstuk 6b, hebben we de minimale duur (40% van de tijd) dat de vrije concentratie van ertapenem in het bloed boven de MRC was, bepaald. Dit resultaat werd bij een MRC van  $1,0 \text{ mg/l}$  bij 11 van de 12 patiënten gehaald.

**Hoofdstuk 7** bevat de algemene discussie en de toekomstige perspectieven. In dit proefschrift hebben we geprobeerd om het huidige kennistekort over TDM in de behandeling van TBC te verkleinen. We hebben gevonden dat er weinig informatie beschikbaar is over de TBC middelen waarvoor we TDM hebben voorgesteld, maar ook weinig informatie over de uitkomsten van TDM om te laten zien wat de toegevoegde waarde ervan is. We hebben ook de nadelen van de afnametechnieken besproken die verhinderen dat TDM beter uitvoerbaar wordt. Nieuwe technieken om de TBC diagnose te optimaliseren, inclusief geneesmiddel gevoeligheidstesten, worden ontwikkeld - dit is één van de punten waar de Wereldgezondheidsorganisatie zich op richt. We hebben voorgesteld om hogere doseringen van de eerstelijns TBC middelen te gebruiken in plaats van tweedelijns TBC middelen bij intermediair gevoelige TBC. Maar het gebruik van hogere doseringen is nog niet volledig geaccepteerd door gebrek aan informatie. Een ander focuspunt van de Wereldgezondheidsorganisatie is de ontwikkeling van nieuwe antibiotica voor de behandeling van TBC. We hebben onze voorkeur uitgesproken voor de uitbreiding van de toepasbaarheid van reeds

---

gebruikte antibiotica in plaats van de ontwikkeling van nieuwe antibiotica voor TBC behandeling. We hebben voorgesteld om meer onderzoek uit te voeren om ervoor te zorgen dat we alle mutaties leidend tot resistentie kunnen vinden, wat ervoor zou kunnen zorgen dat we alle patiënten kunnen behandelen met een effectieve behandelstrategie. Daarnaast hebben we voorgesteld om meer studies uit te voeren naar TDM, om de toegevoegde waarde van TDM te kunnen bepalen en TDM beter uitvoerbaar te maken.

