



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Quantitative pharmacology approaches to inform treatment strategies against tuberculosis

Mehta, K.

Citation

Mehta, K. (2024, May 30). *Quantitative pharmacology approaches to inform treatment strategies against tuberculosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3754903>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3754903>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Hoofdstuk 10.

Nederlandse samenvatting

Tuberculose (TB) wordt jaarlijks in verband gebracht met 1,5 miljoen sterfgevallen. TB-infecties vereisen een behandeling met een combinatie van meerdere antibiotica gedurende ten minste 6 tot 9 maanden. Niet alle patiënten reageren optimaal op de bestaande behandelingsschema's, wat veroorzaakt kan worden door verschillende factoren, zoals de hoeveelheid geneesmiddelen die de plaats van infectie bereiken, zoals de longen. Bovendien veroorzaken sommige geneesmiddelen die voor de behandeling van TB worden gebruikt ernstige bijwerkingen, en ten slotte worden TB-bacteriën steeds vaker resistent tegen de meest gebruikte antibiotica, waardoor ze minder effectief zijn of niet meer werken. Er bestaat daarom behoefte aan het optimaliseren van zowel de huidige als nieuwe antibioticacombinatiebehandelingsstrategieën om de effectiviteit van behandelingen van TB te verbeteren.

Wiskunde modellen in de kwantitatieve farmacologie beschrijven zowel de farmacokinetiek (PK), d.w.z. het proces waarbij geneesmiddelen zich in het lichaam verspreiden en worden geëlimineerd, en de farmacodynamiek (PD), d.w.z. het tijdsverloop van de effecten van geneesmiddelen, zoals het effect van antibiotica op TB-pathogenen. Wiskunde PK-PD modellen kunnen worden gebruikt om behandelingsschema's met TB-geneesmiddelen te bestuderen en te optimaliseren om het succespercentage van de behandeling te verbeteren en het risico op bijwerkingen te verminderen.

Om een succesvolle behandeling te garanderen, is het belangrijk om te begrijpen hoeveel anti-TB-geneesmiddelen de plaats van infectie bereiken. In hoofdstuk 3 vonden wij dat het medicijn rifampicine en isoniazide beide voldoende hoge concentraties in de hersenen kunnen bereiken om TB-meningitispatiënten effectief te behandelen. In hoofdstuk 6 vonden wij echter dat het TB-medicijn bedaquiline mogelijk niet de vereiste concentraties in de hersenen bereikt na standaarddosering bij TB-meningitispatiënten die resistent zijn tegen rifampine of isoniazide. In hoofdstuk 4 laten onze modelvoorspellingen aan dat standaarddoses van bedaquiline en pretomanide geneesmiddelconcentraties in de longen kunnen bereiken voor voldoende werkzaamheid. Aanpassing van de dosering kan mogelijk echter het risico op resistentieontwikkeling verlagen.

Het is cruciaal om de factoren te identificeren die kunnen leiden tot variabele responses op anti-TB-geneesmiddelen bij verschillende soorten patiënten. In hoofdstuk 2 ontdekten we dat een hogere dosis ethambutol bij TB-patiënten met co-infectie met hiv een beter behandelingsresultaat kan opleveren. In hoofdstuk 3 brachten wij de invloed van het genotype van patiënten en de

bacteriestam op de concentraties van rifampine en isoniazide in de hersenen van TB-meningitispatiënten. In hoofdstuk 4 en 5 vinden wij met modellen voor bedaquiline en pretomanide dat er geen duidelijke effecten van lichaamsgewicht, bacteriestam en TB-cavitygrootte op het resultaat van de combinatiebehandeling met bedaquiline, pretomanide en linezolid (BPaL).

Nauwkeurige vertaling van gegevens over nieuwe geneesmiddelen tegen TB van preklinische experimenten naar patiënten is essentieel voor het goed ontwerpen van klinische studies. In hoofdstuk 4 en 5 hebben we laten zien hoe modellering gebruikt kan worden om de bevindingen van verschillende preklinische gegevens te combineren, met BPaL-combinatietherapie als voorbeeld. De BPaL-combinatietherapie is van bijzonder belang voor de behandeling van TB-infecties die resistent zijn tegen twee belangrijke eerstelijns geneesmiddelen, rifampicine en isoniazide. Er zijn echter zorgen over de veiligheid en therapietrouw bij standaard BPaL doseringsschema's. In hoofdstuk 5 ontwikkelden we een model voor het BPaL-combinatieschema. Dit model werd gebruikt om alternatieve BPaL-doseringsschema's te simuleren die mogelijk de veiligheid en therapietrouw verbeteren. Daarnaast verschaften onze simulaties inzicht in de behandelingsduur die nodig is om TB-bacteriën volledig te elimineren, om te voorkomen dat de symptomen terugkeren of dat resistentie zich ontwikkelt.

Gastheergestuurde therapieën (HDT's) proberen de immuunrespons van de gastheer (d.w.z. de patiënt) tegen TB-bacteriën te stimuleren. HDT's worden beschouwd als een potentiële nieuwe behandelingsstrategie voor TB, hoewel hun effectiviteit nog niet duidelijk is aangetoond in klinische studies. In hoofdstuk 7 bespreken we hoe modelgebaseerde voorspellingen kunnen helpen om de ontwikkeling van HDT's te ondersteunen. In hoofdstuk 8 onderzochten wij met een modelgedreven benadering de toepassing van metformine als autofagie-inducerend middel in combinatie met eerstelijns anti-TB-behandeling. Het ontwikkelde model kan verder worden uitgebreid om de ontwikkeling van andere HDT's tegen TB te ondersteunen.

Samenvattend beschrijft dit proefschrift hoe kwantitatieve farmacologische modelvoorspellingen kunnen bijdragen aan de verdere ontwikkeling en optimalisatie van zowel bestaande als nieuwe therapieën en behandelstrategieën tegen TB.