



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Model-informed design of antibiotic therapy against antimicrobial resistance

Tandar, S.T.

Citation

Tandar, S. T. (2026, May 27). *Model-informed design of antibiotic therapy against antimicrobial resistance*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4304248>

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/1887/4304248>

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

Samenvatting

Antibiotica vormen een van de fundamenteën van de moderne geneeskunde. Ze worden niet alleen gebruikt om bacteriële infecties te behandelen, maar ook om kwetsbare patiënten te beschermen tijdens operaties, kankerbehandelingen, orgaantransplantaties en andere medische procedures. Antibiotica worden echter steeds minder effectief, omdat bacteriën zich ontwikkelen en vervolgens tegen het gebruikte antibioticum kunnen. Dit proces staat bekend als antibioticaresistentie en vormt tegenwoordig een groot wereldwijd gezondheidsprobleem. Tegelijkertijd is de ontwikkeling van nieuwe antibiotica vertraagd. Dit betekent dat we, in plaats van alleen te vertrouwen op de ontdekking van nieuwe geneesmiddelen, ook beter gebruik moeten maken van de antibiotica die we al hebben.

Dit proefschrift richt zich op de vraag hoe slimmere antibiotica behandelingen kunnen worden ontworpen die langer werkzaam blijven en de kans verkleinen dat tijdens de behandeling resistentie ontstaat. Het werk brengt laboratoriumexperimenten, klinische gegevens en wiskundige modellen samen. Een centrale gedachte in het hele proefschrift is dat een succesvolle antibioticabehandeling afhangt van drie factoren die samenkomen: de patiënt, het geneesmiddel en de ziekteverwekker. Met andere woorden: het is niet voldoende om alleen te weten of een antibioticum bacteriën in principe kan doden. We moeten ook begrijpen hoe het geneesmiddel zich door het lichaam verplaatst, hoeveel ervan de plaats van infectie bereikt, hoe bacteriën in de tijd reageren en hoe resistentie zich tijdens de behandeling kan ontwikkelen.

Om deze vragen te bestuderen, maakt dit proefschrift gebruik van farmacometrie: een wiskundige en statistische modelleringsaanpak om te beschrijven hoe geneesmiddelen door het menselijk lichaam worden beïnvloed en hoe zij op hun beurt het lichaam en de ziekte beïnvloeden. In de context van antibiotica helpen deze modellen om veel verschillende soorten informatie samen te brengen, zoals experimenten naar bacteriegroei, metingen van geneesmiddelconcentraties en patiëntgegevens. Hierdoor wordt het mogelijk om van losse waarnemingen tot praktische voorspellingen te komen over welke behandelingen het meest waarschijnlijk succesvol zullen zijn. In plaats van experimenten of klinische studies te vervangen, helpen deze modellen om de resultaten ervan met elkaar te verbinden en om te zetten in behandelstrategieën.

Het eerste deel van het proefschrift richt zich op de manier waarop antibiotica bacteriën beïnvloeden en hoe resistentie ontstaat. Eén studie onderzocht het antibioticum teicoplanine bij verschillende belangrijke bacteriesoorten. Met behulp van een laboratoriumsysteem dat veranderende geneesmiddelconcentraties in patiënten in de tijd kan nabootsen, liet deze studie zien dat de hoeveelheid geneesmiddel die nodig is voor effectieve bacteriedoding sterk verschilt tussen ziekteverwekkers. Dit suggereert dat eenzelfde blootstellingsdoel niet altijd voor alle ziekteverwekkers geschikt is. Hetzelfde onderzoek liet ook de waarde zien van dynamische laboratoriumsystemen, die niet alleen

bacteriedoding a maar ook tijdelijk verlies van gevoeligheid tijdens de behandeling kunnen vastleggen. Een andere studie gebruikte een meer mechanistisch model om resistentie tegen de antibioticacombinatie piperacilline-tazobactam in *Klebsiella pneumoniae* te onderzoeken. Dat onderzoek suggereerde dat veranderingen in membraanpassage en in de afvoer van geneesmiddel uit de cel belangrijke resistentiemechanismen kunnen zijn. Een verdere studie liet zien dat de reactie op antibiotica ook kan afhangen van de aanwezigheid van andere bacteriën in dezelfde omgeving, wat betekent dat behandeling niet alleen door één ziekteverwekker wordt beïnvloed, maar ook door microbiële gemeenschappen. Samen tonen deze studies aan dat resistentie geen eenvoudig aan/uitfenomeen is en dat de werking van antibiotica sterk wordt bepaald door de biologische context.

Het tweede deel van het proefschrift gaat over hoe antibiotica zich door het lichaam verplaatsen en hoe deze kennis kan worden gebruikt om doseringen te verbeteren. Zelfs wanneer een antibioticum actief is tegen een bacterie, kan een behandeling mislukken als het geneesmiddel de plaats van infectie niet lang genoeg in de juiste concentratie bereikt. Daarom werd in één hoofdstuk teicoplanine onderzocht bij patiënten met nierfalen die hemodialyse ondergingen. Omdat de nierfunctie sterk beïnvloedt hoe dit geneesmiddel uit het lichaam wordt verwijderd, vertoonden deze patiënten grote verschillen in blootstelling aan het geneesmiddel. Het onderzoek liet zien dat standaarddoseringen niet altijd leiden tot voldoende spiegels en stelde verbeterde doseerstrategieën voor, waaronder het gebruik van oplaaddoses en individuele dosisaanpassing. Dit is klinisch belangrijk, omdat het benadrukt dat kwetsbare patiëntengroepen mogelijk een op maat gemaakte dosering nodig hebben in plaats van standaardschema's.

Een ander hoofdstuk onderzocht hoe antibiotica zich verdelen in de longen, wat van groot belang is voor de behandeling van longontsteking en andere longinfecties. Omdat het vaak moeilijk is om direct de antibioticaconcentraties op de infectieplaats te meten, gebruikte het proefschrift fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellen om concentraties in verschillende compartimenten van de long te voorspellen. Deze modellen lieten zien hoe eigenschappen van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden of er voldoende antibioticum de longen bereikt, en toonden aan dat dit soms kan worden geschat zelfs wanneer slechts beperkte gegevens over de verdeling beschikbaar zijn. Dit is waardevol voor zowel de klinische praktijk als de vroege geneesmiddelontwikkeling, omdat het helpt te bepalen welke stoffen waarschijnlijk goed werkzaam zullen zijn in specifieke weefsels.

Het proefschrift ontwikkelde ook een raamwerk voor het optimaliseren van antibioticadoseringsschema's. In de praktijk moet het ontwerp van een behandeling meerdere doelen tegelijk in evenwicht brengen: het opruimen van de infectie, het minimaliseren van toxiciteit en het voorkomen van resistentie. Deze doelen kunnen met elkaar in conflict zijn, vooral omdat patiënten verschillen in de manier waarop zij geneesmiddelen verwerken. Het voorgestelde raamwerk combineert informatie over het gedrag van geneesmiddelen in patiëntpopulaties met modellen van de bacteriële respons en gebruikt optimalisatiemethoden om doseerstrategieën te vinden die op populatieniveau het beste voldoen aan meerdere behandeldoelen. Belangrijk is dat dit werk ook erkent dat behandelbeslissingen niet uitsluitend wiskundig zijn. Klinisch inzicht blijft essentieel, en daarom is het raamwerk zo ontworpen dat prioriteiten van experts kunnen worden meegenomen in het besluitvormingsproces.

Het laatste deel van het proefschrift onderzoekt een bijzonder innovatief concept dat collaterale gevoeligheid wordt genoemd. Dit treedt op wanneer bacteriën die resistent worden tegen één antibioticum tegelijkertijd gevoeliger worden voor een ander antibioticum. In theorie biedt dit een kans: als antibiotica zorgvuldig worden gekozen en

ingepland, zou de behandeling de bacteriële evolutie in een zwakkere richting kunnen sturen, in plaats van resistentie ongecontroleerd te laten toenemen. Dit idee is echter alleen klinisch bruikbaar als patronen van collaterale gevoeligheid betrouwbaar zijn en als behandelingschema's zo kunnen worden ontworpen dat daarvan gebruik wordt gemaakt.

Om dit te onderzoeken, analyseerde één studie grote klinische surveillancedatasets om te beoordelen of collaterale gevoeligheid kan worden waargenomen in bacteriële isolaten uit de praktijk. Hieruit bleek dat sommige patronen reproduceerbaar lijken over verschillende soorten heen, wat suggereert dat collaterale gevoeligheid niet slechts een laboratoriumcuriositeit is. Andere hoofdstukken onderzochten deze vraag nader bij de ziekteverwekkers *Streptococcus pneumoniae* en *Pseudomonas aeruginosa*. Deze studies lieten zien dat de evolutie van resistentie variabel en onvoorspelbaar kan zijn, maar ook dat sommige relaties van collaterale gevoeligheid voldoende consistent zijn om therapeutisch bruikbaar te zijn. Met behulp van experimentele gegevens in combinatie met farmacometrische modellen evalueerde het proefschrift verschillende behandelingschema's en liet het zien dat combinaties gebaseerd op collaterale gevoeligheid beter kunnen presteren dan monotherapie in het onderdrukken van resistentie en het klaren van infecties. Het meest opvallend is dat het werk een geoptimaliseerd combinatieschema voor *P. aeruginosa* voorstelde en testte in een laboratoriummodel van infectie, waarmee werd aangetoond dat modelgeïnformeerde dosering de opkomst van resistente bacteriën kan vertragen of onderdrukken. Volgens het proefschrift is dit de eerste demonstratie van een specifiek doseringsschema op basis van collaterale gevoeligheid dat zowel kwantitatief is ontworpen als experimenteel op deze manier is geëvalueerd.

Over het geheel genomen laat dit proefschrift zien dat het bestrijden van antibioticaresistentie meer vereist dan alleen het vinden van nieuwe geneesmiddelen. Het vraagt om inzicht in hoe bacteriën zich aanpassen, hoe geneesmiddelen zich gedragen in verschillende patiënten en hoe behandelingen zo kunnen worden ontworpen dat meerdere doelen tegelijk worden bereikt. Door laboratoriumbevindingen, klinische gegevens en wiskundige modellen te integreren, biedt dit werk handvatten om antibioticabehandelingen te ontwerpen die effectiever en veiliger zijn en beter in staat zijn het ontstaan van resistentie te vertragen. In het bijzonder benadrukt het de belofte van modelgeïnformeerde combinatietherapieën en collaterale gevoeligheid als nieuwe manieren om de bruikbaarheid van bestaande antibiotica te behouden. Deze bevindingen dragen bij aan het langetermijndoel om antibioticabehandeling niet alleen succesvol te maken voor de patiënt van vandaag, maar ook duurzamer voor de patiënten van de toekomst.