

De inzet van linezolid bij multiresistente tuberculose

Linezolid lijkt effectief te kunnen zijn bij de behandeling van multiresistente (MDR) tuberculose, hoewel het daarvoor niet geregistreerd is. De bijwerkingen kunnen ernstig zijn. De auteur van dit artikel verrichtte onderzoek naar de klinische farmacologie van linezolid. Het onderzoek resulteerde onlangs in een promotie.

De effectiviteit van multiresistente (MDR) tuberculose groep 5 geneesmiddelen, zoals linezolid, is onvoldoende bekend. Daarom worden ze niet aangeraden in de standaardbehandeling van MDR-tuberculose. Wanneer er meer bekend zou zijn over de effectiviteit, toxiciteit en verdraagbaarheid, kortom over de klinische farmacologie, kan linezolid mogelijk een grotere rol krijgen bij de behandeling van MDR-tuberculose. Het doel van dit proefschrift was dan ook om de klinische farmacologie van linezolid bij MDR-tuberculose te onderzoeken, met speciale aandacht voor 'therapeutic drug monitoring'.

Linezolid

Linezolid is een oxazolidinone-antibioticum dat geregistreerd is voor de behandeling van infecties van de huid en de longen met resistente stafylokokken. Er zijn aanwijzingen dat linezolid een effectief geneesmiddel is in de behandeling van MDR-tuberculose. Het wordt daarbij al wel ingezet, hoewel het daarvoor niet geregistreerd is.

Een nadeel is echter dat linezolid bekend staat om zijn bijwerkingen. De belangrijkste daarvan zijn aantasting van de oogzenuw (optische neuropathie) of van de perifere zenuwen (perifere neuropathie), naast anemie en trombocytopenie.

Deze bijwerkingen dwingen artsen

vaak te stoppen met toediening van linezolid als onderdeel van de tbc-behandeling. Voor de patiënt kan dit zeer nadelige gevolgen hebben aangezien de multiresistente bacterie vaak slechts voor enkele geneesmiddelen gevoelig is.

Verlagen van de dosering van linezolid kan het aantal bijwerkingen verminderen. Een gevaar van verlagen is echter dat dit de effectiviteit van linezolid in het gedrang kan brengen. Dit zou het falen van de behandeling, ontwikkelen van ongevoeligheid van de bacterie voor linezolid en zelfs overlijden van de patiënt tot gevolg kunnen hebben.

Interacties

Een belangrijk probleem is dat linezolid nooit alleen, maar altijd in combinatie met andere tbc-antibiotica moet worden gegeven. Uit een systematisch literatuuronderzoek naar geneesmiddelinteracties van – onder andere – oxazolidinonen kwam naar voren dat er niet alleen enkele interacties zijn tussen linezolid en andere geneesmiddelen, maar ook met voedsel. Deze interacties zijn in de praktijk niet allemaal even belangrijk. De interacties zouden de behandeling van MDR-tuberculose direct kunnen beïnvloeden door toxiciteit of verminderde effectiviteit van het antibioticum, maar ook indirect door beïnvloeding van geneesmid-

delen voor de behandeling van andere kwalen dan tuberculose.

Farmacologie

Om meer inzicht te krijgen in de klinische farmacologie van linezolid zijn voor dit proefschrift verschillende onderzoeken uitgevoerd. Farmacologie is de wetenschap die zich bezighoudt met de wisselwerking van het werkzame bestanddeel van een geneesmiddel met het aangrijpingspunt waar het middel moet werken. De farmacologie bestaat uit twee onderdelen: farmacokinetiek en farmacodynamiek. Ruwweg beschrijft farmacokinetiek wat het lichaam met het geneesmiddel doet en farmacodynamiek hoe het geneesmiddel aangrijpt op het ziekteproces in het lichaam.

Beide begrippen worden gecombineerd tot farmacokinetiek / farmacodynamiek (PK/PD). PK/PD in het kader van een bacteriële infectieziekte zoals tuberculose relateert de gemeten concentratie van het geneesmiddel aan de benodigde concentratie, op basis van de gevoeligheid van de bacterie, op de plek van de infectiehaard. Het doseren op basis van PK/PD noemt men 'therapeutic drug monitoring' (TDM). Met behulp van TDM kan onderzocht worden in hoeverre de concentratie van of blootstelling aan linezolid aansluit bij de gevoeligheid van de bacterie.

Nieuwe analysemethoden

In sommige gevallen wordt TDM van linezolid aangeraden. Het op klassieke wijze afnemen van de benodigde verschillende bloedmonsters is in grote delen van de wereld echter niet goed uitvoerbaar. Om het afnemen van monsters voor TDM van linezolid te vergemakkelijken, hebben we twee nieuwe methodes opgezet om linezolid te meten in

speeksel en 'dried blood spots' (DBS) van MDR-tbc-patiënten.

'Dried blood spots'

DBS hebben we gelijktijdig met reguliere bloedmonsters verzameld door ook een druppel bloed uit een vingerprik direct op speciaal papier op te vangen, te laten drogen bij kamertemperatuur en vervolgens op te slaan in een afsluitbare plastic zakje met droogpoeder. Vlak voor het analyseren wordt een schijf met een diameter van 8 mm uit het papier met de gedroogde bloeddruppel geponst. Vervolgens worden de monsters onderzocht met behulp van een gevalideerde vloeistofchromatografie tandem massaspectrometrische methode.

Speeksel

Gelijktijdig met de reguliere bloedmonsters zijn ook speekselmonsters afgenomen, met behulp van Salivettes (Sarstedt, Leicester, Engeland). Patiënten kauwden gedurende twee minuten op het katoenen watje van de Salivette. Vervolgens zijn de monsters gecentrifugeerd en opgeslagen tot het moment van analyse.

Gebruiksgemak

Uit de analyses concluderen we dat de DBS-analyse van linezolid een makkelijke, bruikbare methode is om TDM van linezolid bij MDR-tuberculose uit te voeren. De relatief simpele monsterafnameprocedure en de grote chemische stabiliteit van de monsters maken de DBS-analyse zeer gebruiksvriendelijk. Dit maakt de methode onder andere zeer geschikt voor ontwikkelingslanden. De analyse van linezolid in speeksel lijkt een makkelijke, non-invasieve methode om monsters te verzamelen bij MDR-tbc-patiënten. Dit alternatief zou vooral kunnen worden

overwogen wanneer het gebruikelijke verzamelen van bloedmonsters niet mogelijk of wenselijk is.

Retrospectief statusonderzoek

We hebben ook de veiligheid en verdraagbaarheid van linezolid onderzocht in samenhang met de farmacokinetische en farmacodynamische gegevens die we terug hebben gevonden in patiëntendossiers. Om de steekproef te vergroten zijn niet alleen patiënten geïnccludeerd van het Tuberculosecentrum Beatrixoord (Haren), maar ook van het E. Morelli Ziekenhuis (Sondalo, Italië). Zo konden we uiteindelijk beschikken over gegevens van 58 MDR-tbc-patiënten.

Patiënten met de bijwerking perifere neuropathie hadden een significant hogere mediane totale linezolidose-ring gekregen. Ook kregen de patiënten met perifere neuropathie gedurende een langere periode linezolid toegediend (mediaan 159 dagen) ten opzichte van patiënten zonder perifere neuropathie (mediaan 97 dagen). Een andere bevinding uit dit onderzoek was dat het toevoegen van erythropoïetine ('epo', voor het aanmaken van rode bloedcellen) aan behandelprogramma's met linezolid, geen toegevoegde waarde bleek te hebben bij het voorkomen van bloedarmoede. Terugkijkend leken de behandelregimes met linezolid effectief en waren er niet veel problemen met bijwerkingen.

Interactie met claritromycine

Tijdens reguliere bloedspiegelmetingen ten behoeve van TDM ontdekten we in het Tuberculosecentrum Beatrixoord bij toeval dat de blootstelling aan linezolid vier maal verhoogd werd na toevoegen van claritromycine bij een MDR-tbc-patiënt. Dit was aanleiding om een prospec-

tief onderzoek uit te voeren met als doel een eventuele interactie tussen linezolid en claritromycine in maat en getal weer te geven. Alle deelnemende patiënten kregen gedurende het gehele onderzoek tweemaal daags 300 mg linezolid toegediend. Bij deze patiënten werd de blootstelling gemeten op drie momenten gedurende het onderzoek:

1. wanneer de patiënt alleen linezolid kreeg zonder claritromycine;
2. nadat dezelfde patiënt gedurende twee weken linezolid had ontvangen met eenmaal daags 250 mg claritromycine; en
3. nadat deze gedurende twee weken linezolid had ontvangen met eenmaal daags 500 mg claritromycine.

Na toevoegen van eenmaal daags 500 mg claritromycine bleek de blootstelling aan linezolid statistisch significant verhoogd ten opzichte van toediening zonder claritromycine. Het gelijktijdig toedienen van claritromycine en linezolid kon door de meeste patiënten goed verdragen worden.

Op grond van de resultaten uit dit onderzoek concluderen we dat verder onderzoek in een grotere groep van patiënten wenselijk is. Tenslotte concluderen we dat indien linezolid tegelijkertijd wordt toegediend met claritromycine, TDM van linezolid aan te raden is totdat het effect van de geobserveerde interactie beter te voorspellen is.

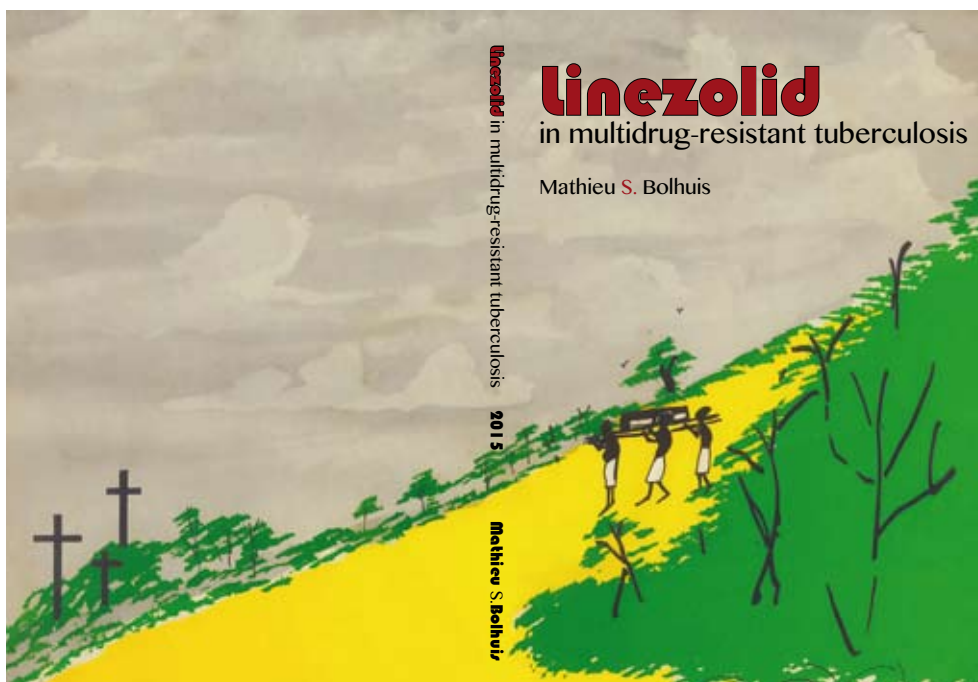
Synergie met claritromycine

Tenslotte hebben we in samenwerking met het RIVM een farmacodynamische interactie tussen linezolid en claritromycine in tbc-bacteriën onderzocht. Daarbij werd de zogeheten schaakbordmethode gebruikt om eventuele synergie (versterkend effect: 2 plus 2 = 5) of juist antagonisme (verzwakkend effect: 2 plus 2 = 3) tussen linezolid en claritromycine te onderzoeken in willekeurige tbc-bacteriën uit de biobank van het RIVM. De groei/groeiremming werd onderzocht na toevoeging van verschillende concentraties van beide geneesmiddelen op een schaakbordachtige wijze.

In 59-74% van de 24 willekeurig geselecteerde tbc-bacteriën bleek er synergie te zijn tussen claritromycine en linezolid. We concluderen dan ook dat claritromycine en linezolid synergetisch werken in een deel van de laboratoriumtesten met MDR-tbc-bacteriën. Dit kan misschien helpen bij het ontwerpen van toekomstige behandelingschema's voor MDR-tuberculose.

Tot slot

Concluderend hebben we door het onderzoek in dit proefschrift enkele stappen gezet in de richting van het verhelderen van de klinische farmacologie van linezolid bij MDR-tuberculose. Binnenkort verloopt het patent op linezolid, waardoor de kosten – nu ongeveer 60 euro voor één tablet van 600 mg – waarschijnlijk fors zullen dalen. Het wordt interessant om te kijken welke rol linezolid zou kunnen spelen bij de behandeling van (multiresistente) tuberculose in de komende jaren. 📖



De auteur promoveerde op 18 februari van dit jaar op 'Linezolid in multidrug-resistent tuberculosis'. Geïnteresseerden kunnen hem bereiken via m.s.bolhuis@umcg.nl.