

Martin Boeree: 'Veel korter behandelen brengt eliminatie binnen bereik'

Een substantieel kortere behandeling van tuberculose zou eliminatie van de ziekte dichterbij kunnen brengen. Het Europees-Afrikaanse PanACEA draagt daaraan bij met een serie clinical trials in Afrika.



MARTIN BOEREE

Het Europees-Afrikaanse consortium PanACEA heeft 15 miljoen euro subsidie gekregen (van het EDCTP, zie ook de kaders) voor verder onderzoek in Afrika naar beter gebruik van bestaande tbc-medicijnen en de toepassing van twee nieuwe kandidaat-medicijnen. Het onderzoek, PanACEA II, bouwt voort op eerdere veelbelovende resultaten (van PanACEA I, 2009 -2014) en loopt door tot in 2021. Een van de twee onderzoeksleiders van PanACEA II is longarts Martin Boeree van de Radboud Universiteit.

Rifampicine

"Onze focus ligt de komende jaren op het vaststellen van de maximaal toelaatbare dosis rifampicine en de optimale toepassing van pyrazinamide. Ook evalueren we twee nieuwe kandidaat-medicijnen (Q203 en BTZ043) die allebei een afwijkend werkingsmechanisme hebben ten opzichte van bestaande medicatie," vertelt Martin Boeree. "In PanACEA I bleek een ander kandidaat-medicijn (SQ109) overigens niet werkzaam. Een veelbelovend resultaat van de afgelopen jaren is wel dat de dosis rifampicine hoger kan. Dat idee is afkomstig van het Radboud. Toediening van rifampicine is zeer effectief, maar duurt, in combinatie,

Clinical trials in Afrika

Het European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) is een partnerorganisatie van 14 Europese en 14 Afrikaanse landen (beneden de Sahara) met de Europese Unie, met hoofdkantoren in Den Haag en Kaapstad. Eind vorige eeuw stelde de WHO vast dat een commerciële aanpak van armoedegerelateerde ziektes als tuberculose, malaria en hiv/aids ontbreekt of niet werkt. Dat leidde tot initiatieven als UNAIDS en het Global Fund. De EU deed een duit in het zakje, onder andere door onderzoek naar deze drie ziektes te financieren via het in 2003 opgerichte EDCTP. Het gaat niet om fundamenteel onderzoek maar om clinical trials, gericht op Afrika.

zes maanden. Onze hypothese was dat dit sleutelmedicijn tegen tuberculose destijds, in 1971, te laag geïntroduceerd is. Tegenwoordig doen we altijd een 'maximum tolerable dose trial', maar toen nog niet. Inmiddels hebben we de maximale dosis en tegelijk de bacteriële load en de farmacokinetiek getest in fase 2-onderzoek, dat wil zeggen bij een grotere groep tbc-patiënten. We weten nu dat we vier keer de normale dosis kunnen gebruiken zonder bijwerkingen (40 i.p.v. 10 mg/kg) en het einde is nog niet bereikt. Bij 35 mg rifampicine in een verder normale combinatie bleek al na drie maanden een spectaculair effect op de bacteriële load."

Kan het korter?

Een belangrijk obstakel in de tbc-bestrijding is de lange duur van de behandeling met medicatie. Dat verlaagt de therapietrouw en vergroot de kans op het ontstaan van resistentie. Martin Boeree: "Het centrale thema in ons onderzoek is dan ook: kan het korter? Kunnen we van zes maanden terug naar vier, drie of twee maanden? En wie weet, bij een normaal gevoelige tuberculose, misschien nog sneller. Onder PanACEA II gaan we onder andere de maximaal verdraagbare dosis rifampicine verder eva-

lueren. Misschien kan het nog hoger. Een ander veelbelovend idee is een combinatie waarin ook de dosis pyrazinamide wordt verhoogd. Dat laatste medicijn heeft wel bijwerkingen, maar de gebruikelijke dosering lijkt laag. Onze hoop is dat het mogelijk zal blijken een groot deel van de patiënten veel korter te behandelen."

Groot en gecompliceerd project

Een subsidie van 15 miljoen euro – voor PanACEA I was dat 27 miljoen – lijkt veel geld. "Natuurlijk gaat het om veel geld, maar een dergelijk project is groot, gecompliceerd en dus kostbaar," legt Martin Boeree uit. "Een clinical trial is altijd duur. Alleen al onze grootste trial betreft 800 patiënten, via centra in negen van de elf aangesloten landen. En wij doen er niet eentje, maar een compleet 'drug development programme', met regimes waarin combinaties van medicijnen geëvalueerd worden, die we waar nodig tussentijds aanpassen. Daar werken vele tientallen onderzoekers aan mee. Dit keer doen we een nog groter fase 2-onderzoek. Het belangrijkste is dat we met een regime komen dat het potentieel heeft de behandeling aanzienlijk te verkorten en dat eventueel in fase 3 kan worden uitgetest. Daarvoor willen we eerst enige zekerheid dat het gaat werken. Ook als dat geen verkorting oplevert, heeft de hogere dosering toch een voordeel: het voorkomt resistentie tegen rifampicine."

Eliminatie doelen

De End TB-strategie van de WHO is erop gericht dat tuberculose in het jaar 2050 wereldwijd praktisch gesproken geëlimi-

VERHOOGING VAN RIFAMPICINE

HAD EEN SPECTACULAIR EFFECT

OP DE BACTERIELOAD

neerd is. Op weg daarheen moet in 2035 de incidentie 90 procent lager liggen dan in 2015, voor het aantal tbc-sterfgevallen is dat zelfs 95 procent. "Als we de screening van vluchtelingen en immigranten verbeteren en LTBI behandelen zijn de eliminatieplannen voor een land als Nederland zeker haalbaar," besluit Martin Boeree. "Het

ethische vraagstuk is of je de ziekte hier uitroeit en tegelijk toestaat dat mensen er elders massaal aan doodgaan. Dat lijkt me onaanvaardbaar. De End TB-doelen voor 2050 zijn afhankelijk van een aantal voorwaarden. Ons project is daar één van. Ik zie voldoende aanwijzingen om optimistisch te zijn over de medicamenteuze behandeling. Nu behandelen we nog te veel en te lang, omdat anders het percentage niet-succes-

MISSCHIEN DUURT EEN

BEHANDELING IN 2030

NOG MAAR TWEE MAANDEN

volle behandelingen te hoog ligt. Met de juiste markers kunnen we straks voorspellen wie het wel en niet goed gaan doen. Als het meezit duurt een behandeling in 2030 nog maar twee maanden of misschien zelfs eentje. De 15 procent of zo voor wie dat te kort is, behandel je langer. Een behandelduur van één maand zou de incidentie snel omlaag brengen en veel vaker resistentie voorkomen." ■

De ambitie van PanACEA

Het Pan-African Consortium for the Evaluation of Antituberculosis Antibiotics (PanACEA) werd opgericht in 2008 met steun van Europese lidstaten, de Europese Commissie, de Gates Foundation, de Global Alliance en farmaceutische bedrijven. PanACEA bundelt de inspanningen van een multidisciplinaire groep wetenschappers uit elf Afrikaanse instituten uit zes landen en vijf Europese universiteiten. Het Engelse woord 'panacea' betekent overigens ook 'wondermiddel'. De ambitie van PanACEA is iets bescheidener. Kort samengevat wil het consortium:

- behandeling van ongecompliceerde longtuberculose bekorten en vereenvoudigen;
- de capaciteit voor tbc-trials in Afrika vergroten en bijdragen aan een duurzaam netwerk voor deze trials.