

Nieuws uit het klinisch onderzoek naar vernieuwde tbc-behandeling

De preconference TB Science 2018 en het Union-congres besteedden aandacht aan onderzoek naar kortere behandelmogelijkheden. Bij drie symposia waar de auteur sprak, kwamen achtereenvolgens de betekenis van de snelheid van de kweekomslag, de voor- en nadelen van rifampicine versus rifapentine en als laatste de droom van een 'one size fits all'-behandeling voor tuberculose aan de orde.

1 KWEEKOMSLAG?

Een snelle dan wel een langzame kweekomslag: wat zegt dat?

Bij de behandeling van tuberculose zal bij sommige patiënten het sputum snel geen levende bacteriën meer bevatten, terwijl dat bij anderen veel langer kan duren. In deze presentatie werd de betekenis van deze kweekomslag in het voorspellen van de uiteindelijke uitkomst samengevat. Een snelle kweekomslag is belangrijk omdat dit de mogelijkheid biedt om korter te behandelen. Drie fase 2B-trials, met veelbelovende regimes voor een kortere behandelduur, kwamen in meer detail aan de orde: de NCO05-trial van de Global Alliance for TB Drug Development (bedaquiline, pretonamide, moxifloxacin en pyrazinamide), de Study 29X (rifapentine, isoniazide, pyrazi-

namide en ethambutol) van het Tuberculosis Trials Consortium (TBTC) en de MAMS-studie (hoge dosis rifampicine, isoniazide, pyrazinamide en ethambutol) van het PanACEA-consortium.

Fase 3-onderzoek

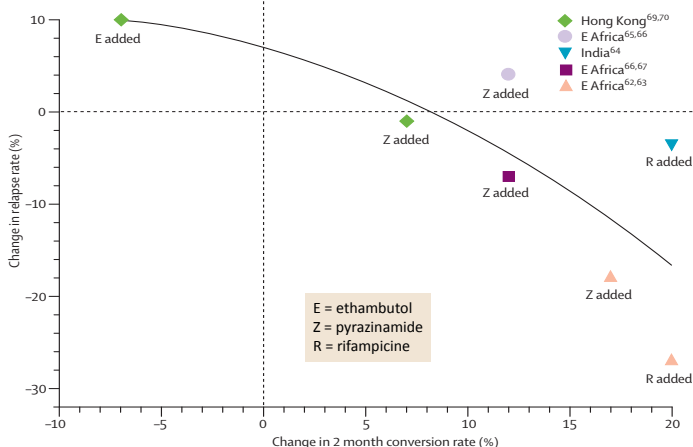
Alle regimes laten een sterke verkorting van de kweekomslag zien en zijn dus veelbelovend. In de komende jaren zal in fase 3-onderzoek moeten worden vastgesteld of dit inderdaad leidt tot kortere behandelregimes van drie of vier maanden. Global Alliance en TBTC zijn hier inmiddels mee begonnen. Een modelmatige analyse van de MAMS-trial maakte aannemelijk dat de tijd tot de kweekomslag sterk en lineair bepaald wordt door de geneesmiddelenconcentratie van rifampicine: hoe hoger de spiegel, hoe sneller de kweekomslag.

2 WELKE RIFAMYCINE?

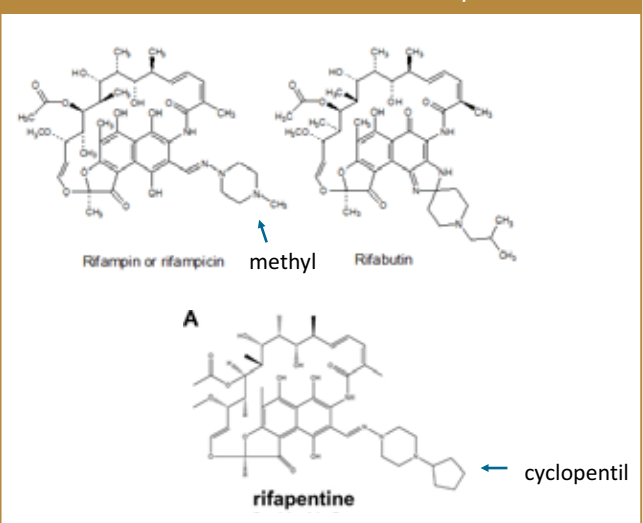
Wat verdient de voorkeur: (een hogere dosis) rifampicine of rifapentine?

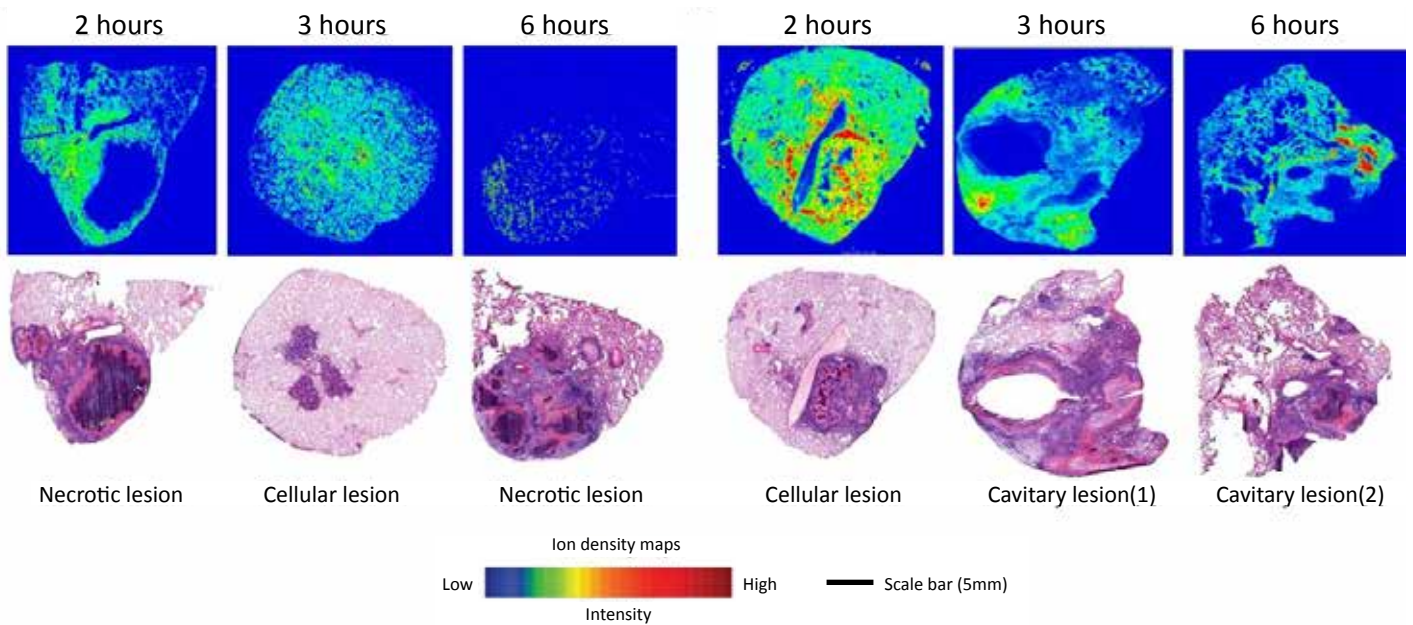
Op een symposium over doseringen van standaard tbc-middelen werd een pro/con-debat gehouden over de voor- en de nadelen van hogere dosis rifampicine versus rifapentine. Susan Dorman, hoogleraar Infectiologie in Charleston, South Carolina, ging in op de voortgang met betrekking tot het gebruik van rifapentine, terwijl de auteur van dit stuk het gebruik van hoge dosis rifampicine bij de behandeling van tuberculose verdedigde. Beide middelen behoren tot de klasse van de rifamycines en hebben zowel een bacteriedodende als een steriliserende werking. Deze effecten zijn bij beiden dosisgerela-

Figuur 1. Na toevoeging van nieuwe middelen in de jaren '70 dalen 'relapse rates', geassocieerd met de patiëntenproportie met een kweekomslag na twee maanden. Een snelle kweekomslag blijkt een - niet perfecte - voorspeller voor uiteindelijke 'cure'. (Uit: Wallis et al, Lancet maart 2009)



Figuur 2. Moleculaire structuren van de belangrijkste rifamycines. (Uit: presentatie auteur)





Figuur 3. Beelden van de beperkte penetratie van rifampicine (links) en rifapentine (rechts) in aangetast longweefsel bij konijnen. Ondanks goede behandeling en goede therapietrouw kan toch resistentie ontstaan bij 'monotreatment' in de cavernes. (Uit: Rifat et al, *SciTransMed* april 2018)

teerd: hoe hoger de dosering hoe beter. Rifapentine werkt sterker bacteriedodend dan rifampicine, maar heeft een nadeel: de dosering kan niet hoger zijn dan 1x daags 1.200 mg in verband met bijwerkingen en een farmacologisch plafond.

Rifampicine kan wel hoger worden gedoseerd en is inmiddels tot 40 mg/kg (=2.400 mg) gedoseerd zonder veel bijwerkingen.

Eiwitbinding

De binding aan eiwit van rifapentine is groter dan die van rifampicine (98 versus 83%), zodat de actieve vrije fractie bij rifapentine veel lager is dan bij rifampicine. Dit effect neutraliseert het voordeel van het grotere vermogen om de bacterie te doden. Rifampicine is hierdoor geschikter om tbc-meningitis te behandelen, omdat rifapentine waarschijnlijk nauwelijks door de bloed-brein-barrière dringt. De toekomst zal ons met fase 3-onderzoek moeten leren welk middel uiteindelijk 'de strijd zal winnen'.

3 'PAN-TUBERCULOSE REGIME'?

Leiden nieuwe medicijnen tot een geheel nieuw standaardregime voor alle tuberculose?

De Global Alliance droomt over een nieuw 'pan-tuberculose regime': een geheel nieuw, geheel oraal, kort regime dat weinig bijwerkingen heeft, en zowel een normaal

gevoelige als een multiresistente (MDR) tuberculose geneest. De auteur gaf zijn kijk op het realiteitsgehalte van deze droom, met aandacht voor de voordelen en de haalbaarheid van zo'n regime.

Resistentie

Het regime dat de Alliance nu beoogt, is een combinatie van vier middelen: bedaquiline, pretomanide, moxifloxacine en pyrazinamide. Voor pyrazinamide en moxifloxacine bestaat al uitgebreide resistentie. Op een congres in de zomer van 2018 in Durban, Zuid-Afrika werd in een presentatie over patiënten met extensief-resistente (XDR) tuberculose beschreven dat de mortaliteit in deze groep aanzienlijk was gedaald. Helaas waren er 20 patiënten die niet genazen: zij hadden allen een tuberculose ontwikkeld waarbij de bacteriën resistent waren geworden tegen bedaquiline.

'Darwin rules'

Mike Iseman, de tbc-goeroe uit Denver, schreef het al: tegen elk medicijn zal resistentie ontstaan. Er is geen ontkomen aan de theorie van Charles Darwin. Ook tegen een nieuwer regime zonder moxifloxacine en pyrazinamide, maar met bijvoorbeeld sutezolid, een antibioticum uit de klasse van de oxazolidinones, zal resistentie ontstaan.

In een recent artikel (van Dheda et al) over resistenties en geneesmiddelenconcentraties in geresecteerde longen met cavernes werd het mechanisme van het ontstaan

van resistentie zelfs bij goede therapietrouw en behandeling met meerdere middelen aannemelijk gemaakt. Er zijn longgedeelten waar nauwelijks medicijnen doordringen en waar resistente stammen worden uitgeselecteerd.

Geen 'pan-tuberculose regime'

Een 'one size fits all'-regime zal er dus waarschijnlijk niet komen. De overgrote meerderheid van 95 procent van alle tbc-patiënten is nog altijd besmet met een bacterie die normaal gevoelig is. Die kunnen dus behandeld worden met het standaardregime, maar dan met optimale doseringen, zoals een fors verhoogde rifampicinedosering. Dit kan een beter resultaat geven in deze groep patiënten, met minder ontwikkeling van resistentie door de hogere concentraties met name in de cavernes. Voor MDR- en XDR-tuberculose kun je dan meer gepersonaliseerde of gestratificeerde behandelingen van verschillende combinaties bedenken, zeker met de doorontwikkeling van verbeterde diagnostiek, zoals 'whole genome sequencing' voor een snel en betrouwbaar resistentiepatroon.

TB SCIENCE 2018 PRESENTATIE

'Can we stratify slow versus fast converters: experience from Tanzanian studies'

UNION-PRESENTATIES

'Pro/con rifampicin against optimally dosed rifapentine, which, when and how?'

'Will new drugs lead to a single regimen for everyone?'