

DISS. ETH NO. 23499

**WITHIN-HOST POPULATION DYNAMICS AND THE EVOLUTION  
OF DRUG RESISTANCE IN BACTERIAL INFECTIONS**

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZÜRICH  
(Dr. sc. ETH Zürich)

presented by

DOMINIQUE RICHARD CADOSCH

M.Sc. ETH Zürich, Switzerland

born on 30.05.1984

citizen of Vaz/Obervaz GR, Switzerland

accepted on the recommendation by

Prof. Dr. Sebastian Bonhoeffer, examiner  
Prof. Dr. Theodore H. Cohen, co-examiner  
PD Dr. Roland Regoes, co-examiner

## SUMMARY

---

This thesis investigates the influence of population dynamics of bacterial infections and their treatment on the probability of the emergence of drug resistance. In particular the study of the effects of suboptimal patient compliance, various treatment regimens and the possibility of antibiotic stress-induced mutagenesis call for a deeper understanding of the mechanisms at play. The work presented in this study uses mathematical models that incorporate pharmacokinetics and -dynamics, as well as the effect of bacterial traits to make predictions about the evolution of drug resistance. All dynamics are being simulated at the within-host level.

Chapter 1 is a general introduction of the central themes of this thesis. It gives a short overview over the advent of the study of population dynamics as a field of research. The global significance of tuberculosis and the problems that arise due to the frequent occurrence of drug resistance are being explained. I also address the issue of suboptimal treatment adherence and rationalize the value of mathematical modeling to tackle the questions in the following chapters.

In Chapter 2, we investigate how adherence to the treatment regimen and the use of a standard retreatment regimen are involved in the emergence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). MDR-TB is characterized by its resistance against isoniazid and rifampicin, two important first-line drugs. To answer the question whether there is a considerable probability for the *de novo* emergence of MDR-TB we simulate patients with various degrees of adherence to a standard treatment regimen containing a combination of four drugs. Patients who do not achieve complete clearance of the infection undergo a prolonged retreatment regimen with an additional fifth drug.

Chapter 3 explores proposed alternative strategies for the treatment of pulmonary tuberculosis. We extend the previously established model and introduce more detailed absorption pharmacokinetics. This extension of the model enables us to investigate the potential benefit and effects of extended-release formulations of rifampicin. Extended-release formulations show a much lower absorption and thus exhibit a lower but longer time-concentration profile. Such formulations are compared in daily or intermittent treatment regimens with conventional rifampicin formulations and their influence on the probability of treatment failure and the emergence of drug resistance are recorded. Furthermore, we also tested the advantage and risks involved with increased rifampicin doses.

Chapter 4 then deals with the concept of antibiotic stress-induced mutagenesis (ASIM). The concept of stress-induced mutagenesis describes the increase of the bacterial mutation rate in response to a stress, such as the exposure to certain antibiotics. We propose a model to simulate the increase of the mutation rate in a drug concentration-dependent manner. With this ASIM model we then investigate how much a model with a fixed mutation rate would underestimate the risk for the emergence of a drug resistance mutation. Lastly, we study whether the regimen of administering a stress-inducing drug and a non-stress-inducing drug has an influence on the emergence of resistance if we consider ASIM.

Finally, in Chapter 5 I put the results and conclusions from the preceding chapters in a bigger perspective. Furthermore, I present some future directions that could be explored with further research.

## ZUSAMMENFASSUNG

---

Diese Dissertation untersucht den Einfluss von Populationsdynamik in bakteriellen Infektionen und deren Behandlung auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Medikamentenresistenz. Im Besonderen die Analyse der Effekte suboptimaler Patienten-Adhärenz, die Anwendung unterschiedlicher Behandlungsstrategien und die Möglichkeit stress-bedingter Mutagenese durch Antibiotika verlangen nach einem tiefgreifenderem Verständnis für die zugrundeliegenden Wirkmechanismen. Die Arbeit, welche in dieser Dissertation vorgestellt wird nutzt mathematische Modelle, welche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, sowie Effekte von bakteriellen Merkmalen beinhalten, um Prognosen in Bezug auf die Evolution von Medikamentenresistenz aufstellen zu können. Alle Dynamiken werden dabei jeweils auf der Ebene eines einzelnen Patienten simuliert.

Kapitel 1 ist eine allgemeine Einführung in die zentralen Themen dieser Dissertation. Das Kapitel gibt einen kurzen Überblick über die Ursprünge der Erforschung von Populationsdynamiken. Die globale Bedeutung von Tuberkulose sowie die Probleme, welche durch das häufige Auftreten von Medikamentenresistenz entstehen, werden erklärt. Ich spreche auch die Thematik von suboptimaler Adhärenz an sowie den Wert von mathematischer Modellierung, um die Fragestellungen der folgenden Kapitel anzupacken.

In Kapitel 2 untersuchen wir, wie Adhärenz während der Behandlung und die Anwendung einer standardisierten Nachbehandlung involviert sind in das Auftreten von multiresistenter Tuberkulose (engl. multi-drugresistant tuberculosis; MDR-TB). MDR-TB ist gekennzeichnet durch die Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin, zwei wichtigen standardmässig eingesetzten Antibiotika. Um die Frage zu beantworten, ob es eine nennenswerte Wahrscheinlichkeit gibt für das Auftreten *de novo* MDR-TB, simulieren wir Patienten mit unterschiedlichen Adhärenzen gegenüber einer Behandlungsstrategie mit einer Kombination von vier Medikamenten. Patienten, in denen die Infektion nicht vollständig sterilisiert wurde, werden einer längeren Nachbehandlung mit einem zusätzlichen fünften Medikament unterzogen.

Kapitel 3 erforscht alternative Behandlungsvorschläge für Lungentuberkulose. Wir erweitern das zuvor etablierte Modell und führen eine detailliertere Absorptions-Pharmakokinetik ein. Diese Erweiterung des Modells ermöglicht es uns, die potentiellen Vorteile und Auswirkungen eines Retard-Präparats von Rifampicin zu untersuchen. Retardarzneiformen zeichnen sich durch eine verlangsamte Absorption aus und weisen deshalb eine niedrigeres aber gestrecktes Konzentrationsprofil. Solche Arzneiformen werden in täglichen und intermittierenden Behandlungsregimes verglichen mit konventionellen Rifampicin-Präparaten und die Wahrscheinlichkeiten für ein Behandlungsversagen sowie das Auftreten von Medikamentenresistenz werden ermittelt. Des Weiteren testen wir ebenfalls die Vorteile und Risiken die mit erhöhten Rifampicindosen verbunden sind.

Kapitel 4 behandelt das Konzept von stressbedingter Mutagenese durch Antibiotika (engl. antibiotic stress-induced mutagenesis; ASIM). Das Konzept von stressbedingter Mutagenese beschreibt den Anstieg der bakteriellen Mutationsrate als Reakti-

on auf einen äusseren Stressreiz, wie die Exposition gegenüber gewissen Antibiotika. Wir stellen ein Modell vor, um den Anstieg der Mutationsrate in Abhängigkeit zur Medikamentenkonzentration zu simulieren. Mit diesem ASIM-Modell untersuchen wir dann, wie stark ein Modell mit einer festen Mutationsrate das Risiko für das Auftreten von einer Mutation, die zu Medikamentenresistenz führt, unterschätzen würde. Schliesslich studieren wir ob ein Behandlungsregime, in dem ein stressauslösendes mit einem nicht-stressauslösenden Medikament kombiniert wird, einen Einfluss auf die Auftrittswahrscheinlichkeit von Medikamentenresistenz hat, wenn wir ASIM in Betracht ziehen.

Zuletzt stelle ich in Kapitel 5 die Resultate und Schlussfolgerungen der vorangegangenen Kapitel in einen grösseren Kontext. Des Weiteren stelle ich mögliche Richtungen vor, welche zukünftige Studien erforschen könnten.