

# Gunstige resultaten van een klinische fase II-studie: intensievere behandeling van tuberculeuze meningitis met hoge dosis rifampicine en moxifloxacine

Good results from a phase II clinical trial: intensified regimen of tuberculous meningitis containing rifampicin and moxifloxacin

Dit artikel is een Nederlandse bewerking van: Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, Apriani L, Achmad TH, Van der Ven AJ, Borm G, Aarnoutse RE, Van Crevel R. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:27-35. © Elsevier 2013

dr. R. van Crevel<sup>1</sup>, dr. R.E. Aarnoutse<sup>2</sup>

## Samenvatting

Intensievere antibiotische behandeling kan de uitkomst van tuberculeuze meningitis mogelijk verbeteren. Wij onderzochten de farmacokinetiek, veiligheid en klinische uitkomst van behandelregimes met hoge dosis rifampicine en moxifloxacine in een ziekenhuis in Indonesië. Zestig tuberculeuze meningitis-patiënten werden gerandomiseerd voor een standaard dosis rifampicine (450 mg, overeenkomend met 10 mg/kg) oraal of hoge dosis (600 mg) intraveneus en in een tweede randomisatie moxifloxacine 400 mg, moxifloxacine 800 mg, of ethambutol 750 mg. Alle patiënten kregen standaard dosis isoniazide (INH), pyrazinamide en dexamethason, en alle doseringen waren éénmaal daags. Na twee weken kregen alle patiënten de standaard behandeling. Eindpunten van deze studie waren: farmacokinetiek in bloed en liquor, toxiciteit van de behandeling en overleving. De studie was geregistreerd op [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) (NCT 01158755). Vrijwel alle patiënten presenteerden zich met ernstige meningitis met focale neurologische verschijnselen en verminderd bewustzijn, en 12% met een hiv co-infectie. Intensievere behandeling leidde tot significant hogere antibioticac concentraties in liquor en bloed zonder toename in toxiciteit. Na zes maanden was de mortaliteit belangrijk lager onder patiënten behandeld met een hoge dosis rifampicine (gecorrigeerde 'hazard ratio' 0.42, 95% CI 0.20-0.91), en dit werd niet verklaard door de hiv-infectie of ernst van ziekte bij presentatie. Deze data tonen aan dat behandeling van tuberculeuze meningitis met een hogere dosis rifampicine intraveneus en een standaard dosis of hoge dosis moxifloxacine gedurende de eerste twee weken veilig is en dat een hoge dosis rifampicine intraveneus de overleving van patiënten met tuberculeuze meningitis kan verbeteren.

(*Tijdschr Infect* 2013;8(4):116-121)

## Summary

Intensified antibiotic treatment may improve outcome of tuberculous meningitis. We examined pharmacokinetics, safety and survival benefit of several treatment regimens containing high-dose rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis in a hospital setting in Indonesia. Sixty tuberculous meningitis

<sup>1</sup>internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen, Nijmegen <sup>2</sup>ziekenhuisapotheker, afdeling Klinische Farmacie, Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan: dr. R. van Crevel, internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB, Nijmegen, tel: 024 361 8819, e-mailadres: [r.vancrevel@aig.umcn.nl](mailto:r.vancrevel@aig.umcn.nl).

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: KNAW, VIDI-beurs van NWO en het Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen.

**Trefwoorden:** gerandomiseerde klinische studie, Indonesië, meningitis, moxifloxacine, rifampicine, tuberculose.

**Keywords:** Indonesia, meningitis, randomised clinical trial, moxifloxacin, rifampicin, tuberculosis.

Ontvangen 26 december 2012, geaccepteerd 10 april 2013.

patients were randomised to rifampicin standard dose (450 mg, corresponding to on average 10 mg/kg) orally, or high dose (600 mg) administered intravenously and (in a second randomisation) to moxifloxacin 400 mg, moxifloxacin 800 mg, or ethambutol 750 mg once daily. All patients received standard dose isoniazid, pyrazinamid and adjunctive corticosteroids. After 14 days of treatment all patients continued with standard tuberculous meningitis treatment. Endpoints included pharmacokinetic assessments in blood and cerebrospinal fluid, adverse events attributable to treatment of tuberculous meningitis and survival. This study is registered with [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) no. NCT 01158755. Patients mostly presented with severe, British Medical Research Council grade II (82%) or grade III (12%) tuberculous meningitis, and 12% with concurrent HIV infection. Intensified antibiotic treatment was associated with significantly higher drug exposure but no increase in toxicity. Six-month mortality was substantially lower in patients receiving high dose rifampicin intravenously (HR 0.42, 95% CI 0.20-0.91), and this was not explained by HIV status or severity of disease at time of presentation. These data indicate that treatment of tuberculous meningitis containing a higher dose of intravenous rifampicin, and standard or high dose moxifloxacin during the first two weeks is safe, and suggest that high-dose intravenous rifampicin may be associated with survival benefit in patients with severe tuberculous meningitis.

## Inleiding

Meningitis is de ernstigste presentatie van tuberculose (TB), en leidt bij gemiddeld 50% van de patiënten tot overlijden of blijvend neurologisch letsel.<sup>1,2</sup> De huidige behandeling van TB-meningitis is conform die van pulmonale TB, maar optimale behandelingsduur en regimes zijn niet onderzocht. Rifampicine is cruciaal bij de behandeling van TB-meningitis, zoals blijkt uit de hogere sterfte bij patiënten met rifampicineresistentie.<sup>3,4</sup> Er zijn aanwijzingen dat de huidige dosis rifampicine aan de lage kant is, en de penetratie van rifampicine in de liquor gering.<sup>5-7</sup> Een hogere dosis rifampicine is onderzocht in pulmonale TB, maar tot dusver niet in TB-meningitis.<sup>8-10</sup> Behalve een hogere dosis zou ook intraveneuze toediening de blootstelling aan rifampicine in bloed en liquor kunnen verhogen.

Twee andere eerstelijns TB-middelen, isoniazide (INH) en pyrazinamide dringen goed door in de hersenen, in tegenstelling tot ethambutol en streptomycine. Fluoroquinolonen zouden een goed alternatief kunnen zijn. Binnen de quinolonen heeft moxifloxacin de hoogste inactiviteit tegen *Mycobacterium tuberculosis* in vitro en in muizenmodellen.<sup>11,12</sup> Moxifloxacin is geëvalueerd voor verkorting van TB-behandeling, en heeft een goede penetratie in liquor.<sup>13-17</sup> In vitro- en diermodellen suggereren dat de optimale dosis van moxifloxacin voor TB hoger is dan de gebruikelijke dosis van 400 mg eenmaal daags, en wij toonden eerder aan dat rifampicine de concentraties van moxifloxacin in plasma verlaagt met 30%.<sup>18-20</sup> In het licht van de ernst van TB-meningitis onderzochten wij daarom de effecten van een intensievere behandeling met hoge doses rifampicine en moxifloxacin.

## Methodes

Deze studie was een 'open-label', gerandomiseerde klinische fase II-studie met een factoriële opzet, om hoge dosis rifampicine en standaard of hoge dosis moxifloxacin te evalueren als onderdeel van een compleet regime van vier TB-middelen voor de behandeling van TB-meningitis. Het primaire doel van de studie was het vaststellen van veiligheid en farmacokinetiek van een intensievere behandeling. Daarnaast werd naar het mogelijke effect op sterfte gekeken. De studie was niet geblindeerd vanwege moeilijke blinding van rifampicine intraveneus. De studie werd uitgevoerd in het Hasan Sadikin ziekenhuis, Bandung, Indonesië. Toestemming werd verkregen van de ethische commissie van Hasan Sadikin ziekenhuis / Padjadjaran University en de commissie mens-gebonden onderzoek regio Arnhem – Nijmegen.

Alle volwassen patiënten (>14 jaar) tussen oktober 2010 en december 2011 met bewezen, waarschijnlijke of mogelijke TB-meningitis konden in de studie worden geïnccludeerd, behalve als geen liquor kon worden verkregen of een cryptococcen- of bacteriële meningitis werd aangetoond.<sup>21</sup> Na stratificatie voor hiv-status als sterkste risicofactor voor een slechte behandeluitkomst werden patiënten gerandomiseerd, eerst voor standaard (450 mg, gemiddeld ~10 mg/kg oraal) danwel hoge dosis (600 mg, gemiddeld ~13 mg/kg) rifampicin intraveneus (Rifadin® - Sanofi Aventis), en in een tweede randomisatie voor standaard ethambutol 750 mg oraal (zonder moxifloxacin), standaard (400 mg) of hoge dosis (800 mg) moxifloxacin oraal (Avelox® - Bayer) in plaats van ethambutol.<sup>1</sup> Alle patiënten kregen standaard dosis isoniazide (INH) 300 mg, pyrazinamide 1500 mg en dexamethason in een afbouwschema.<sup>22</sup> Na twee weken kregen alle patiënten

standaard behandeling volgens internationale richtlijnen. Patiënten met een nieuw gediagnosticeerde hiv-infectie startten na vier tot acht weken met antiretrovirale therapie.<sup>23</sup> Comateuze patiënten kregen de medicatie, opgelost in water, via een maagsonde.

Uitgebreide plasma-farmacokinetische sampling werd binnen twee dagen na start van behandeling verricht, en twee liquormonsters werden afgenomen op achtereenvolgende dagen.<sup>8</sup> De totale plasma- en liquorconcentraties rifampicine en moxifloxacin werden in het Radboud Universitair Medisch Centrum gemeten met gevalideerde hogedrukvoelstofchromatografie ('high-performance / high pressure liquid chromatography', HPLC).<sup>8,20</sup> Patiënten werden gedurende zes maanden vervolgd, met intensieve 'monitoring' van hepatotoxiciteit, cardiotoxiciteit, overgevoeligheid en hematologische toxiciteit tijdens de eerste twee weken. Mogelijke 'confounding' van overleving door hiv-status, rifampicine resistentie en ziekte-ernst ('Glasgow Coma Scale', GCS) ten tijde van presentatie werd berekend middels Cox regressieanalyse.

## Resultaten

Honderd zestig patiënten met een verdenking meningitis werden gescreend en 60 werden gerandomiseerd (zie *Figuur 1* op pagina 119). Patiënten hadden gemiddeld 14 dagen klachten, 12% was hiv-geïnfecteerd. Bij onderzoek was de GCS meestal verlaagd, mediaan 13 (range 8-15) en was meestal sprake van meningisme (95%), hersenzenuwuitval (38%) en motorische uitval, vooral hemiparese (50%). Patiënten hadden merendeel een ernstige graad II (GCS 11-14, 82%) of graad III (GCS <10, 11%) TB-meningitis. X-thorax was suggestief voor TB bij 47%. Consistent met TB toonde liquor meestal een milde pleiocytose (mediaan 96 cellen/ $\mu$ L), met gemiddeld 80% mononucleaire cellen, een lage glucose liquor / bloed ratio (mediaan 0,28), en verhoogd eiwit (mediaan 166 mg/dL). De liquorkweek was positief voor *M. tuberculosis* in 31 patiënten (52%). Volgens een klinische score was bij nog eens 33% sprake van een waarschijnlijke TB-meningitis, en bij 15% van een mogelijke TB-meningitis. Bacteriële en cryptococcenmeningitis waren bij alle patiënten uitgesloten.<sup>21</sup>

Zeven patiënten stierven voor farmacokinetische sampling plaats kon vinden. Geometrische gemiddelde  $AUC_{0-6}$  (78,7 versus 26 mg.h/L) and  $C_{max}$ -waarden voor rifampicine (22,1 versus 6,3 mg/L) waren minimaal driemaal hoger in bloed bij patiënten die hoge dosis rifampicine intraveneus kregen. Standaard dosis rifampicine oraal resulteerde in zeer lage liquorconcentraties, hoge dosis leidde tot een verdriedubbeling van concentraties (0,21

respectievelijk 0,6 mg/L). Liquorpenetratie van moxifloxacin was veel beter, en een verdubbeling van de dosis leidde tot een tweevoudige stijging in bloed en 1,6-voudige stijging in liquor.

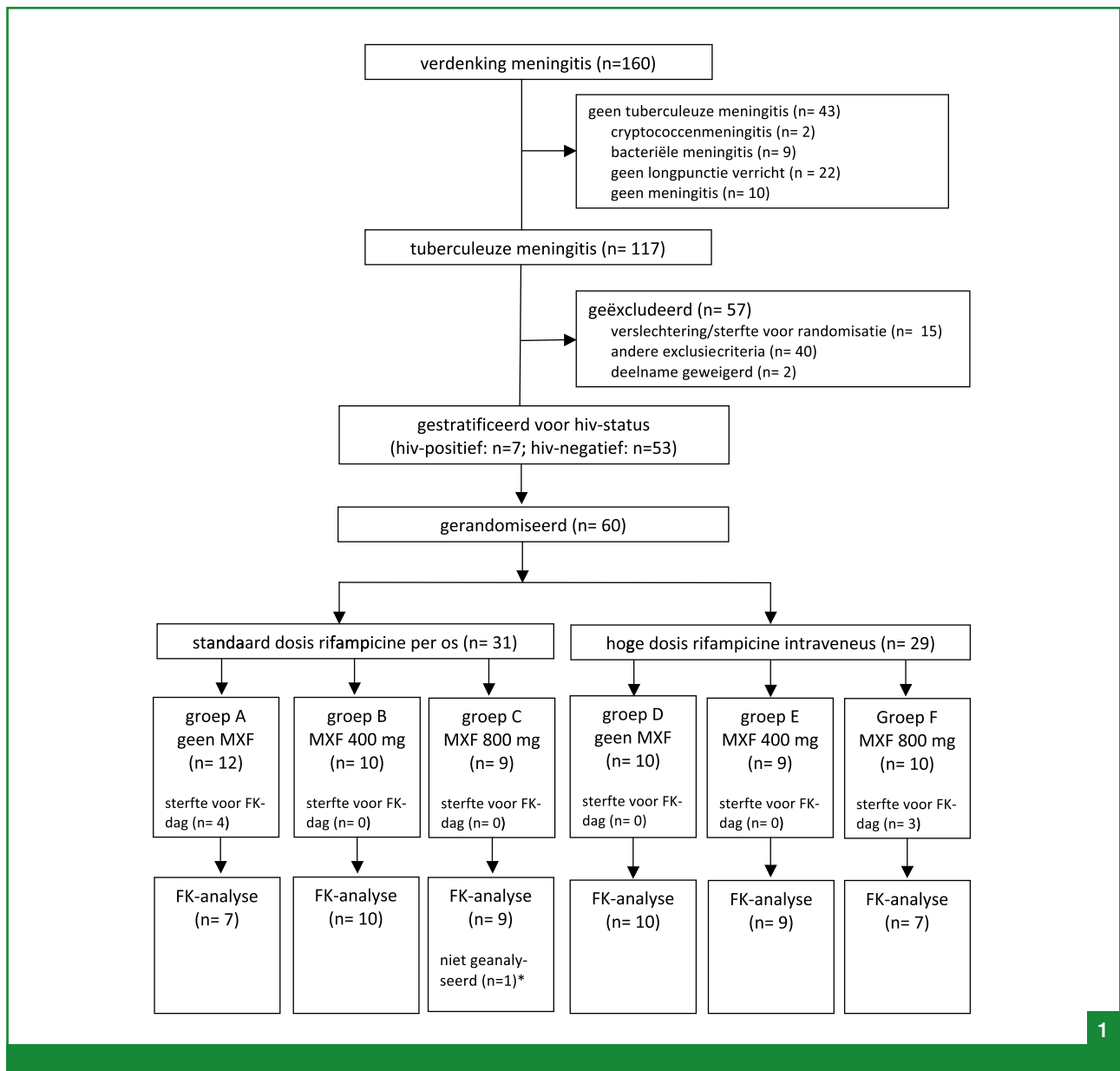
In de eerste twee weken had 57% van de patiënten mogelijke toxiciteit van de medicatie, maar het merendeel van de reacties was mild, en er was geen associatie met behandelregime. Bij vier patiënten moest de behandeling tijdelijk worden onderbroken vanwege transaminase-stijging. Hematologische toxiciteit deed zich niet voor en alle electrocardiogrammen (ECG's) toonden een verlengd QTc in 33%, maar niet vaker bij patiënten die moxifloxacin gebruikten. Overgevoeligheid werd bij drie patiënten gezien, die allemaal hoge dosis rifampicine kregen. Twee reacties waren mild, één patiënt ontwikkelde een anafylactische shock en overleed.

Er was geen 'loss-to-follow-up'. Dertig patiënten (50%) overleden binnen zes maanden, 22 binnen één maand. De sterfte was veel lager onder patiënten die een hoge dosis rifampicine kregen (zie *Figuur 2a* op pagina 120), ook als alleen kweekpositieve patiënten werden geanalyseerd (zie *Figuur 2b* op pagina 120). Moxifloxacin was niet geassocieerd met minder sterfte. De zes maanden sterfte was 65% onder patiënten die een standaarddosis rifampicine kregen versus 35% onder patiënten met een hoge dosis rifampicine, en dit werd niet verklaard door moxifloxacin-gebruik-gerelateerde 'confounding', hiv-status of ziekte-ernst (gecorrigeerde 'hazard ratio' 0,42, 95% CI 0,20 – 0,91,  $p=0,03$ ). Twee patiënten waren resistent voor streptomycine, maar resistentie tegen rifampicine en INH werd niet gevonden. Patiënten met hoge dosis rifampicine toonden ook een sneller herstel van coma (na mediaan vier versus vijf dagen), en meer compleet neurologisch herstel na zes maanden (31% versus 13% van de patiënten).

## Discussie

Intensievere behandeling van TB-meningitis gedurende de eerste twee weken met hoge dosis rifampicine en standaard of hoge dosis moxifloxacin is veilig en leidt tot hogere blootstelling aan deze middelen. Hoge dosis rifampicine lijkt daarbij de overleving in belangrijke mate te verbeteren.

Zover wij weten is dit de eerste studie naar gebruik van hoge dosis rifampicine intraveneus bij TB-meningitis. Eerder onderzoek heeft laten zien dat rifampicine niet goed in de liquor doordringt.<sup>7</sup> Ook in onze studie hadden patiënten die een standaardbehandeling kregen een lage concentratie in bloed en vaak ondetecteerbare concentraties in liquor. Rifampicineconcentraties in plasma (totaal, bestaande uit eiwit-gebonden en ongebonden



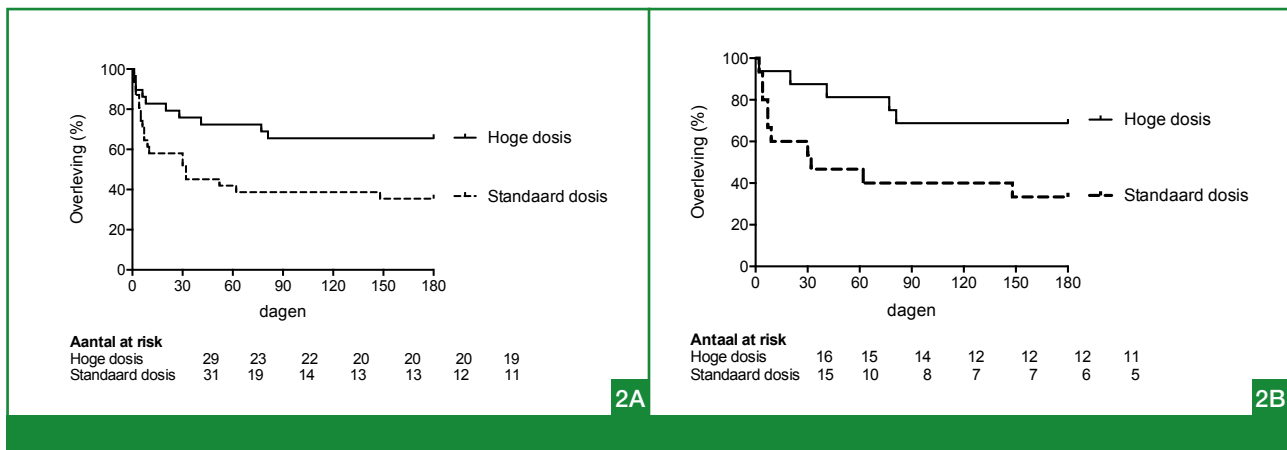
**Figuur 1.** Patiënten flow. Alle patiënten kregen isoniazide (300 mg) en pyrazinamide (1500 mg) oraal, en dexamethason intraveneus en werden gedurende zes maanden vervolgd. FK = farmacokinetische analyse van bloed en liquor; MXF = moxifloxacin.

\*Deze patiënt werd uitsluitend geëxcludeerd voor FK-analyse van rifampicine; leidend tot 52 patiënten met farmacokinetische gegevens voor rifampicine, en 35 voor moxifloxacin.

Overgenomen uit: *Lancet Infect Dis*, vol 13. Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. pp 27-35. ©2013. Met toestemming van Elsevier.

fractie) en liquor (waarin alleen de ongebonden fractie, ongeveer 20%, doordringt) kunnen niet rechtstreeks worden vergeleken. Een 1,3 maal hogere dosis rifampicine intraveneus leidde tot een driemaal hogere blootstelling. Aangezien rifampicine een concentratie-afhankelijk effect heeft is deze stijging relevant.<sup>5,6</sup> De concentraties waren lager dan die we eerder bij pulmonale TB-patiënten maten, mogelijk door verlaagde opname bij ernstig zieke patiënten of gebruik van maagsondes. Fluoroquinolonen zouden ook de behandeluitkomst

kunnen verbeteren. In Vietnam loopt nu een fase III-studie met een behandeling die hogere dosis rifampicine en levofloxacin (beide oraal toegediend) bevat.<sup>10</sup> Wij kozen voor moxifloxacin vanwege de betere farmacokinetische eigenschappen en sterkere activiteit tegen *M. tuberculosis* in diermodellen.<sup>12,17</sup> Onze studie, de eerste die moxifloxacin, plasma en cerebrospinale liquor ('cerebrospinal fluid', CSF) concentraties rapporteert bij een grotere groep patiënten, toonde goede concentraties aan met een proportionele stijging bij gebruik



**Figuur 2.** Effect van hoge dosis rifampicine intraveneus gedurende de eerste twee weken op de overleving van tuberculeuze meningitis, voor (A) alle patiënten, of (B) alleen kweekbevestigde patiënten.

Overgenomen uit: *Lancet Infect Dis*, vol 13. Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial.. pp 27-35. ©2013. Met toestemming van Elsevier.

van een hogere dosis. Een verhoogde dosis leidde niet tot meer toxiciteit.<sup>9,17,24</sup>

Onze studie was niet opgezet om een verschil in overleving aan te tonen, maar hoge dosis rifampicine intraveneus gedurende twee weken leidde tot ongeveer 50% vermindering van sterfte. Moxifloxacin was niet geassocieerd met betere overleving. Er moet worden opgemerkt dat de sterfte in onze studie hoger was dan in andere series zoals de landmark-studie over het gebruik van corticosteroiden bij TB-meningitis in Vietnam (zes maanden sterfte: 36,5%), deels verklaard door de late presentatie van patiënten, met slechts 6,7% patiënten met een British Medical Research Council (BMRC) graad I TB-meningitis versus 32,2% in de studie in Vietnam.<sup>22</sup> Onze studie was niet geblindeerd en werd in een enkel ziekenhuis uitgevoerd. Toch denken we dat de resultaten een sterke aanwijzing vormen dat patiënten met TB-meningitis met hogere dosis rifampicine intraveneus zouden moeten worden behandeld. De grootte van de studie laat niet toe om een uitspraak te doen over het gebruik van moxifloxacin, maar het lijkt rationeel dit ook op te nemen in een geïntensiveerd regime. Sinds het verschijnen van deze studie hadden wij bij een viertal patiënten in Nederland ervaring met geïntensiveerde behandeling met hogere dosis rifampicine intraveneus in combinatie met moxifloxacin, intraveneus INH en amikacine, en alle vier de patiënten verdroegen de behandeling en overleefden. Toekomstig onderzoek zal de precieze formulering van een optimaal regime voor TB-meningitis moeten vaststellen.

## Acknowledgement

Deze studie werd uitgevoerd door een team onderzoekers,

in Indonesië geleid door dr. R. Ruslami en dr. R.A. Ganiem, als onderdeel van een lang bestaande samenwerking tussen Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen en Padjadjaran Universiteit Bandung Indonesië. Dr. Ganiem is op 8 april 2013 in Nijmegen gepromoveerd op het proefschrift 'Etiology and clinical management of adult meningitis in Indonesia'.

## Referenties

- Ganiem AR, Parwati I, Wisaksana R, et al. The effect of HIV infection on adult meningitis in Indonesia: a prospective cohort study. *AIDS* 2009;23:2309-16.
- Torok ME, Nguyen DB, Tran TH, et al. Dexamethasone and long-term outcome of tuberculous meningitis in Vietnamese adults and adolescents. *PLoS One* 2011;6:e27821.
- Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome. *AIDS* 2007;21:373-4.
- Thwaites GE, Lan NT, Dung NH, et al. Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2005;192:79-88.
- Jayaram R, Gaonkar S, Kaur P, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of rifampin in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2118-24.
- Van Ingen J, Aarnoutse RE, Donald PR, et al. Why Do We Use 600 mg of Rifampicin in Tuberculosis Treatment? *Clin Infect Dis* 2011;52:e194-9.
- Donald PR. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children. *Tuberculosis (Edinb)* 2010;90: 279-92.
- Ruslami R, Nijland HM, Alisjahbana B, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2546-51.
- Steingart KR, Jotblad S, Robsky K, et al. Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:305-16.
- Heemskerck D, Day J, Chau TT, et al. Intensified treatment with high dose rifampicin and levofloxacin compared to standard treatment for adult patients with tuberculous

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. De huidige behandeling van tuberculeuze meningitis volgt die van pulmonale tuberculose, ook al is de liquorpenetratie van tuberculosemiddelen, met name rifampicine, matig.**
- 2. In een gerandomiseerde studie in Indonesië leidde hogere dosis rifampicine intraveneus tot veel hogere blootstelling zonder toename in toxiciteit. Hetzelfde gold voor moxifloxacin.**
- 3. Hoge dosis rifampicine werd geassocieerd met een 50% lagere sterfte**
- 4. Eerste ervaringen met intensieve antibiotische behandeling van tuberculeuze meningitis in Nederland zijn ook gunstig.**

meningitis (TBM-IT): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2011;12:25.

11. Lubasch A, Keller I, Borner K, et al. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2600-3.

12. Shandil RK, Jayaram R, Kaur P, et al. Moxifloxacin, ofloxacin, sparflaxacin, and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*: evaluation of in vitro and pharmacodynamic indices that best predict in vivo efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:576-82.

13. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:331-338.

14. Conde MB, Efron A, Loreda C, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet* 2009;373:1183-9.

15. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:273-80.

16. Kanellakopoulou K, Pagoulatou A, Stroumpoulis K, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in non-inflamed cerebrospinal fluid of humans: implication for a bactericidal effect. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1328-31.

17. Alfenaar JW, van Altena R, Bokkerink HJ, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in cerebrospinal fluid and plasma in patients with tuberculous

meningitis. *Clin Infect Dis* 2009;49:1080-2.

18. Gumbo T, Louie A, Deziel MR, et al. Selection of a moxifloxacin dose that suppresses drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, by use of an in vitro pharmacodynamic infection model and mathematical modeling. *J Infect Dis* 2004;190:1642-51.

19. Almeida D, Nuermberger E, Tyagi S, Bishai WR, Grosset J. In vivo validation of the mutant selection window hypothesis with moxifloxacin in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4261-6.

20. Nijland HM, Ruslami R, Suroto AJ, et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1001-7.

21. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010;10:803-12.

22. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-51.

23. Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374-83.

24. Sacco F, Spezzaferro M, Amitrano M, et al. Efficacy of four different moxifloxacin-based triple therapies for first-line *H. pylori* treatment. *Dig Liver Dis* 2010;42:110-4.