

Een prospectief, gerandomiseerd, dubbeldummy, dubbelblind, multinational en multicenter onderzoek waarbij de veiligheid en doeltreffendheid wordt vergeleken van sequentiële (intraveneus/oraal) moxifloxacin 400 mg eenmaal daags met intraveneuze piperacilline/tazobactam 4,0/0,5 g om de 8 uur gevolgd door oraal ingenomen amoxicilline/clavulaanzuur tabletten 875/125 mg om de 12 uur voor de behandeling van patiënten met gecompliceerde infecties van de huid en huidstructuur

Gepubliceerd: 25-09-2006 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

Het doel van het onderzoek is om de behandeling met moxifloxacin IV/oraal gedurende 7 tot 21 dagen te vergelijken met de behandeling met comparatorgeneesmiddelen gedurende een totale behandelduur van 7 tot 21 dagen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidswaarschijninfecties en parasitaire aandoeningen
	NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON29728

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RELIEF

Aandoening

- Huid- en onderhuidsweefselinfecties en parasitaire aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

huidinfectie, ontstoken huid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Huidinfectie, Intraveneus, Moxifloxacin, Oraal

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabel voor dit onderzoek is de klinische respons tijdens het Test-of-Cure-bezoek 14 - 18 dagen na de laatste inname van het onderzoeksgeneesmiddel. De geblindeerde beoordeling zal worden beschouwd als de primaire beoordeling voor de klinische respons tijdens het Test-of-Cure-bezoek.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen voor dit onderzoek zijn:

- Klinische respons beoordeeld door de onderzoeker op behandeldag 3 - 5.
- Klinische respons beoordeeld door de onderzoeker aan Einde-van-Behandeling

(EVB).

- Klinische respons beoordeeld door de onderzoeker tijdens TOC-bezoek.
- Bacteriologische respons op dag 3 - 5, bij EVB-bezoek en het TOC-bezoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De keuze voor een goed middel voor de behandeling van personen met *complicated skin and skin structure infection* (cSSSIs) kan voor artsen lastig zijn omdat er tot op heden weinig over goed opgezette onderzoeken is gepubliceerd. Ook speelt het een rol dat deze patiëntengroep vaak aan verschillende aandoeningen leidt. In de afgelopen jaren zijn verschillende intraveneuze behandelingen met antibiotica voor het genezen van cSSSI onderzocht. Fluoroquinolonen zijn een relatief nieuw alternatief voor de reeds bestaande behandelingen. Van moxifloxacin is aangetoond dat het goed werkt bij de behandeling van cSSSI. De werkzaamheid is vergelijkbaar aan standaard behandelingen zoals amoxicilline/clavulaanzuur of piperacilline/tazobactam.

Het beoogde doel (beoordeling van veiligheid en werkzaamheid van moxifloxacin) kan van grote invloed zijn op de kwaliteit van leven van de proefpersoon. De informatie die tijdens dit onderzoek wordt verkregen kan wetenschappelijk van nut zijn en daardoor van belang zijn voor anderen die dezelfde behandeling nodig hebben.

Het is mogelijk dat de cSSSI dankzij het gebruik van moxifloxacin sneller hersteld en de persoon eerder op een orale behandeling kan overstappen en uit het ziekenhuis kan worden ontslagen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de behandeling met moxifloxacin IV/oraal gedurende 7 tot 21 dagen te vergelijken met de behandeling met comparatorgeneesmiddelen gedurende een totale behandelduur van 7 tot 21 dagen.

Onderzoeksopzet

Een prospectief, gerandomiseerd, dubbel dummy, dubbel blind onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

De Testbehandeling is sequentiële (intraveneus/oraal) moxifloxacin 400 mg eenmaal daags. De Vergelijkingsbehandeling is intraveneuze piperacilline/tazobactam 4,0/0,5 g om de 8 uur gevolgd door oraal ingenomen amoxicilline/clavulaanzuur tabletten 875/125 mg om de 12

uur.

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. De risico's die gepaard gaan met alle antibiotica in deze studie zijn:

- langdurig gebruik van antibiotica kan secundaire infecties tot gevolg hebben
- antibiotica kunnen als gevolg van een resistente bacterie in zeldzame gevallen een ernstige darminfectie veroorzaken

De belangrijkste bijwerkingen van moxifloxacin zijn misselijkheid, braken, hoofdpijn en duizeligheid. Moxifloxacin kan de gevoeligheid van de huid voor licht verhogen. Dit kan uitslag als gevolg hebben en jeuk geven op plekken die zijn blootgesteld aan de zon zijn.

De vaakst gemelde bijwerkingen van de intraveneuze combinatie van piperacilline en tazobactam zijn hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, maagklachten en een losse stoelgang. Deze kunnen vooral de eerste paar dagen van de behandeling optreden terwijl het lichaam zich aan de medicatie aanpast. Ernstigere, maar zeldzamere bijwerkingen zijn braken, diarree, koorts, pijn op de borst, angst, ongewone bloedingen en blauwe plekken.

De vaakst gemelde bijwerkingen van de orale combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur zijn diarree, misselijkheid of braken tijdens de eerste paar dagen van de behandeling.

Naast de hierboven genoemde al bekende risico's bij het gebruik van de medicatie kunnen er ook bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn.

Naast de risico's van bijwerkingen van de medicatie zijn er ook nog andere risico's voor proefpersonen verbonden aan deelname aan dit onderzoek. Het afnemen van bloed uit de arm van de proefpersoon kan pijnlijk zijn, blauwe plekken veroorzaken, zwelling van de injectie plek. In zeldzame gevallen kunnen er infecties optreden en een zenuwbeschadiging ontstaan wat leidt tot enige gevoelloosheid en tintelingen.

De naaldpunctie of biopsie kan pijn, blauwe plekken, bloedingen of een infectie van het bioptgebied veroorzaken.

Risico's voor zwangere vrouwen, het embryo, de foetus en kinderen die borstvoeding krijgen zijn niet bekend. Vrouwen die aan deze studie deelnemen, mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Division PH-MED-CO, Gebäude / Building D 162
51368 Leverkusen
DE

Wetenschappelijk

Bayer

Division PH-MED-CO, Gebäude / Building D 162
51368 Leverkusen
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekend informatieblad en toestemmingsformulier.; 2. Man of vrouw in de leeftijd van ≥ 18 jaar met een diagnose van een bacteriële infectie van de huid en huidstructuur waarvoor het volgende is vereist:
- a. Opname in het ziekenhuis
en
 - b. Initiële parenterale therapie gedurende ten minste 48 uur, en
 - c. De infectie moet voldoen aan ten minste één van de volgende criteria:
 - Betrokkenheid van diepe weke delen (bijv. fascia, spierlagen)
 - Noodzaak van een significante chirurgische interventie, waaronder chirurgische drainage, drainageprocedure begeleidt door beeldvorming en/of wondexcisie.
 - Verband met een significante onderliggende aandoening die de respons op de behandeling

kan compliceren. Een onderliggende aandoening wordt als significant aangemerkt als een van de volgende omstandigheden aanwezig zijn tijdens de presentatie: kanker (met uitzondering van basaal- of plaveiselcelkanker van de huid), hartaandoeningen (bijv. decompensatio cordis), diabetes mellitus, leveraandoening (bijv. cirrose of een andere vorm van chronische leveraandoening), immunologische aandoening, nieraandoening, respiratoire aandoening, transplantatie of vasculaire aandoening.;3. Infectieduur < 21 dagen.;4. Diagnose van één van de volgende infecties van de huid en huidstructuur waarbij opname in een ziekenhuis en initiële parenterale antibioticumtherapie gedurende ten minste 48 uur zijn vereist:

a. Gro(o)t(e) abces(sen) als gevolg van uitgebreide cellulitis, waarbij een behandeling met een antibioticum is vereist, evenals een chirurgische incisie en drainage.;b. Diabetische voetinfectie van milde tot ernstige aard (PEDIS graad 2-4) met aanwezigheid of afwezigheid van osteomyelitis. De patiënten met osteomyelitis kunnen alleen ingeschreven worden als het geïnfecteerde bot volledig chirurgisch is verwijderd en als de restinfectie, waarbij een antibioticum is vereist, nog altijd aanwezig is na de ingreep.;c. Wondinfectie bestaande uit: postchirurgische wond (chirurgische incisie), posttraumatische wond, menselijke bijtwond/gebalde vuist en dierlijke bijtwond en wond als gevolg van het gebruik van injecteerbare drugs:

- Infecties moeten binnen 30 dagen na een chirurgische procedure, trauma, dierlijke of menselijke bijt optreden en betrekking hebben op de huid en de huidstructuren ter hoogte van de incisieplaats, trauma of bijtwond.;
- Daarnaast moeten de chirurgische/traumawondinfecties voldoen aan de volgende criteria

- * Betrokkenheid van de diepe weke delen (bijv. fascia of spierlagen) ter hoogte van het trauma/de incisie.

- * Ten minste één van de volgende criteria:

- Purulente drainage van de/het diepe incisie/trauma.

- Identificatie van een infecterend organisme door middel van een aseptisch verkregen kweek van vloeistof of weefsel uit de incisie/het trauma.

- Ten minste één van de volgende tekenen en symptomen:

- * Lokale pijn of gevoeligheid

- * Koorts (zie hieronder);EN;De incisie (in geval van postchirurgische wondinfecties) is express geopend door een chirurg, tenzij de kweek negatief is.

- Abces of ander infectiebewijs betreffende diepe incisie/trauma, direct waargenomen bij onderzoek, tijdens een (nieuwe) ingreep (in geval van trauma) of tijdens histologisch of radiologisch onderzoek.

- Diagnose van een diepe incisionele/posttraumatische SSI door een chirurg of een OK-assistent.

- Bijtwonden/gebalde vuist-infecties en wonden als gevolg van geïnjecteerde drugs moeten aan de criteria voldoen die uiteengezet worden in cSSSI (zie punt 2c).;d. Geïnfecteerde ischemische ulcera met ten minste één van de volgende aandoeningen:

- Perifeer vaatlijden.

- Aandoeningen door drukplekken, zoals paraplegie, perifere neuropathie.;5. Aanwezigheid van ten minste 3 van de volgende tekenen of symptomen:

- a. Purulente drainage of afscheiding.

- b. Erytheem groter dan > 1 cm vanaf de wondrand.

- c. Fluctuatie.

- d. Pijn of gevoeligheid bij palpatie.

- e. Zwelling of induratie.
- f. Koorts, gedefinieerd als lichaamstemperatuur
 - > 37,5°C (axillair).
 - > 38°C (oraal).
 - > 38,5°C (tympanisch) of
 - > 39°C (rectaal).

OF

Toename van totaal aantal perifere witte bloedcellen (WBC) > 12.000/mm³.

OF

- > 15% onrijpe neutrofielen (banden), ongeacht het totaal aantal perifere WBC.
- g. C-reactief eiwit (CRP) > 20 mg/l.;
- 6. Monster verkregen voor de kweek van het geïnfecteerde gebied middels naaldaspiratie van duidelijk purulent materiaal, of weefselbiopsie of curettage van het oppervlak van de ulcer binnen 24 uur voor aanvang van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel.;
- 7. De geschatte behandelduur van de infectie van de huid/huidstructuur is ten minste 7 dagen.;
- Chirurgische drainage of excisie van geïnfecteerde wonden of abcessen, indien vereist, moeten ≤ 48 uur na aanvang van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel worden uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven of bij wie een zwangerschap niet kan worden uitgesloten (Nb: er moet een urinezwangerschapstest worden uitgevoerd bij alle vrouwen die kinderen kunnen krijgen vòòr randomisatie van het onderzoeksgeneesmiddel).
2. De volgende infecties van de huid en huidstructuur:
 - a. Necrotiserende fasciitis, waaronder gangreen van Fournier, ecthyma gangrenosum, necrotiserende fasciitis met streptococcus pyogenes en necrotiserende fasciitis met clostridium.
 - b. Brandwondinfecties.
 - c. Secundaire infecties van een chronische huidaandoening (bijv. atopische dermatitis).
 - d. Infectie van prothesematerialen (bijv. subcutane weefselinfectie als gevolg van een centrale veneuze katheter of een permanente batterij voor een pacemaker). De patiënten bij wie een prothesemateriaal is verwijderd als gevolg van een infectie, mogen niet worden geïnccludeerd.
 - e. Infecties waarbij alleen een chirurgische ingreep een definitieve behandeling is.
 - f. Patiënten met ongecompliceerde infecties van de huid en huidstructuur, waaronder folliculitis en furunculose, carbunculose, eenvoudige abcessen en oppervlakkige cellulitis.
3. Bekende hypersensitiviteit voor kinolonen en/of enig type bèta-lactam-antibiotica of voor een van de hulpstoffen.
4. Voorgeschiedenis van cholestatische geelzucht/leverstoornis in verband met amoxicilline/clavulaanzuur.
5. Ernstige, levensbedreigende aandoening met een levensverwachting van minder dan 2 maanden.
6. Immuunsuppressie, waaronder:
 - a. Bekende neutropenie (aantal neutrofielen < 1000/μl).

- b. Bekende lymfopenie met een totaal aantal absolute CD4+ T-cellen < 200/mm³.
- c. AIDS-gedefinieerde gebeurtenis en/of gelijktijdige therapie met HAART.
- d. Chronische behandeling (≥ 2 weken) met bekende behandeling van immunosuppressiva (waaronder behandeling met > 15 mg/dag van systemische prednison of equivalent).
- e. Elke andere congenitale of verkregen immuunstoornis of immuunsuppressie.
- 7. Bekende ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) of toename van transaminase > 5 keer bovengrens van normaal (BGN).
- 8. Bekende nierstoornis met een baseline van een gemeten of berekende serumcreatinineklaring van < 40 ml/min).
- 9. Bekende prolongatie van het QT-interval of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (bijv. Klasse IA of Klasse III antiaritmica [bijv. kinidine, procaïnamide, amiodaron, sotalol], neuroleptica [bijv. haloperidol], tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobica [bijv. pentamidine, halofantrine], bepaalde antihistaminica [bijv. terfenadine] en overige middelen [cisapride, vincamine IV, debridil, difemanil]).
- 10. Niet gecorrigeerde hypokalemie.
- 11. Klinisch relevante bradycardie.
- 12. Klinisch relevant hartfalen met afname van ejectiefractie van linkerventrikel (d.w.z. minder dan 40%).
- 13. Voorgeschiedenis van symptomatische aritmieën
- 14. Voorgeschiedenis van peesaandoeningen/stoornissen met kinolonen.
- 15. Bekende of verdachte gelijktijdige bacteriële infectie, waarbij aanvullende systemische antibacteriële behandeling is vereist, bijv. onderliggende septische artritis.
- 16. Vereiste therapie met probenecid.
- 17. Behandeling met een systemisch of topisch antibacterieel middel gedurende > 24 uur in de voorgaande 7 dagen voorafgaand aan de inschrijving van het onderzoek, tenzij de patiënt geen respons liet zien of een verslechtering van de klinische tekenen en symptomen liet zien ondanks een behandeling van 3 of meer dagen voorafgaand aan de behandeling en een kweek verkregen tijdens de inschrijving van de patiënt die de aanwezigheid van een pathogeen aantoonde die ontvankelijk is voor het onderzoeksgeneesmiddel. De eerdere antimicrobiële therapie mag niet hebben bestaan uit fluorokinolone of een combinatie van bèta-lactam-/bèta-lactamase.
- 18. Infectie waarvan bekend is dat deze het gevolg is van een MRSA, MRSE of VRE als het enkelgeïsoleerde pathogeen.
- 19. Eerdere inschrijving voor dit onderzoek.
- 20. Deelname aan een klinisch onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel binnen 4 weken van de screening.
- 21. Voorgeschiedenis van convulsies.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-05-2007
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Augmentin
Generieke naam:	AMOXICILLINUM/ACIDUM CLAVULANICUM
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avelox
Generieke naam:	MOXIFLOXACINUM
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tazocin
Generieke naam:	PIPERACILLINUM/TAZOBACTAMUM
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2006-001599-18-NL

Register

CCMO

ID

NL13846.015.06