

Gerandomiseerde gecontroleerde trial naar fosfomycine als alternatieve orale nabehandeling voor gecompliceerde urineweginfecties

Gepubliceerd: 14-08-2017 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het primaire doel van de FORECAST studie is het aantonen van non-inferioriteit van fosfomycine-trometamol vergeleken met ciprofloxacin als orale nabehandeling van urineweginfecties met systemische symptomen als onderdeel van antibiotische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47265

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FORECAST

FORECAST-ECO (substudie)

FORECAST-FAR (substudie)

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Gecompliceerde urineweginfectie, opstijgende urineweginfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antibiotica, Enterobacteriaceae, Fosfomycine, Urineweginfectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het aantonen van non-inferioriteit van fosfomycine-trometamol ten opzichte van ciprofloxacin op klinische genezing (wegblijven van klachten, inclusief overleving) 6-10 dagen na het einde van de behandeling.

De studie is gepowered op effectiviteit, namelijk op een verschil van 10% klinische genezing (afnemen/wegblijven van klachten) 6-10 dagen na het einde van de behandeling tussen fosfomycine en ciprofloxacin. De effectiviteit van ciprofloxacin uit de bestaande literatuur is 92.5%, dus de effectiviteit van fosfomycine moet minstens 82.5% zijn om non-inferioriteit te berekenen. Met een power van 80% en een tweezijdige P-waarde van 0.05 hebben wij berekend dat we 109 patiënten per groep moeten includeren. Rekeninghoudend met 10% verlies aan deelnemers, moeten we in beide groepen 120 patiënten includeren, in totaal dus 240.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. Cumulatieve incidentie van microbiologische genezing 6-10 dagen na het einde

van de behandeling

2. Cumulatieve incidentie van overleving en klinische genezing EN

microbiologische genezing 6-10 dagen na het einde van de behandeling

3. Cumulatieve incidentie van verkregen resistentie voor fosfomycine,

ciprofloxacin of ESBL producerende bacteriën in urinekweek 6-10 dagen na het

einde van de behandeling

4. Cumulatieve incidentie van overleving en klinische genezing 30-35 dagen na

het einde van de behandeling.

5. Cumulatieve incidentie van mortaliteit door alle oorzaken of gerelateerd aan

urinewegsinfecties of studiemedicijnen binnen 30-35 dagen na het einde van de

behandeling.

6. Cumulatieve incidentie van Intensive Care opname door alle oorzaken of

gerelateerd aan urinewegsinfecties of studiemedicijnen binnen 30-35 dagen na het

einde van de behandeling.

7. Cumulatieve incidentie van heropnames door alle oorzaken of gerelateerd aan

urinewegsinfecties of studiemedicijnen binnen 30-35 dagen na het einde van de

behandeling.

8. Cumulatieve incidentie van recidief urinewegsinfecties (veroorzaker

fenotypisch identiek aan initiële E.coli) binnen 30-35 dagen na het einde van

de behandeling.

9. Cumulatieve incidentie van her-urinewegsinfecties (veroorzaker fenotypisch

verschillend van initiële E.coli) binnen 30-35 dagen na het einde van de

behandeling.

10. Cumulatieve incidentie van additioneel antibioticagebruik voor een

urineweginfectie binnen 30-35 dagen na het einde van de behandeling.

11. Cumulatieve incidentie van gerelateerde en niet gerelateerde bijwerkingen binnen 30-35 dagen na het einde van de behandeling

12. Cumulatieve incidentie van vervroegd stoppen van de onderzoeksmedicatie ten gevolge van bijwerkingen of ten gevolge van afwezigheid van klachten

13. Totaal aantal dagen ziekenhuisopname of Intensive Care opname binnen 30-35 dagen na het einde van de behandeling

14. Totaal aantal dagen werkverzuim binnen 30-35 dagen na het einde van de behandeling

15. Patiënt variabelen geassocieerd met de primaire of secundaire eindpunten in beide armen (Charlson comorbiditeit index, Diabetes Mellitus j/n, urinekatheter j/n, leeftijd behandelbeperking tijdens randomisatie j/n, nierstenen j/n)

16. Ziekte variabelen geassocieerd met de primaire of secundaire eindpunten in beide armen (systemische symptomen, IC opname voorafgaand aan randomisatie, lokale symptomen, tijd koortsvrij voor randomisatie, CRP, kreatinine en leucocytengehalte tijdens opname)

17. Behandeling variabelen geassocieerd met de primaire of secundaire eindpunten in beide armen (duur orale behandeling, compliantie, duur, naam, duur en dosis empirische therapie)

De FORECAST-FAR heeft als primaire uitkomstvariabele urine en serum concentraties om het farmacokinetische profiel van fosfomycine-trometamol en ciprofloxacin vast te stellen.

De FORECAST-ECO heeft als primaire uitkomstvariabele het resistoom en microbiom van de darm op verschillende momenten na gebruik van fosfomycine-trometamol dan wel ciprofloxacin.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Enterobacteriaceae zijn in toenemende mate resistent voor de op dit moment beschikbare orale antibiotica, zoals co-trimoxazol, ciprofloxacin of amoxicilline+ clavulaanzuur. Hierdoor ontstaan er problemen in de orale behandeling van gecompliceerde urineweginfecties. Als er geen beschikbare orale behandeling is, moeten patiënten de gehele kuur intraveneus worden behandeld, vaak in het ziekenhuis. Intraveneuze behandelingen en ziekenhuisopnamen brengen risico's met zich mee, zoals een lijnsepsis, een delier of een ziekenhuisinfectie. Het gebruik van ciprofloxacin wordt daarnaast in vele ziekenhuizen beperkt door de negatieve ecologische invloed, het veroorzaakt namelijk veel resistentie. Het vinden van een geschikt alternatief voor ciprofloxacin is dus van groot belang.

Het onderzoeken van alternatieve orale antibiotische behandelingen voor een gecompliceerde urineweginfectie is daarom essentieel. Fosfomycine-trometamol is een potentiële kandidaat. Het bezit een sterke bactericide werking tegen Enterobacteriaceae en de huidige resistentie onder, de meest voorkomende verwekker, *Escherichia coli* is laag (<1%). Er is ruime ervaring in het gebruik van fosfomycine-trometamol. Het wordt als eenmalige gift voorgeschreven in tabletten van 3000mg voor een ongecompliceerde cystitis bij vrouwen. Intraveneus wordt het in veel hogere doseringen voorgeschreven als reservemiddel bij een ernstige sepsis. Door de ruime ervaring weten we dat fosfomycine een gunstig bijwerkingenprofiel heeft. In de FORECAST studie wordt fosfomycine-trometamol 3000mg per os elke 24 uur gedoseerd gedurende een totale antibiotische behandeling van 10 dagen. In deze dosering bereikt fosfomycine adequate concentraties (>MIC) in de urine, de blaaswand en het plasma. De hypothese is dat fosfomycine-trometamol non-inferieur is aan de bestaande behandeling met ciprofloxacin in de nabehandeling van een gecompliceerde urineweginfectie.

In de FORECAST-ECO onderzoeken we de invloed van fosfomycine-trometamol en ciprofloxacin op het microbiom en resistoom van de darm. Hiermee kunnen we voorspellingen doen over het ontstaan van resistentie tegen beide middelen en

daarom indirect over de toekomstige toepassing.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de FORECAST studie is het aantonen van non-inferioriteit van fosfomycine-trometamol vergeleken met ciprofloxacin als orale nabehandeling van urineweginfecties met systemische symptomen als onderdeel van antibiotische behandeling van in totaal 10 dagen op de klinische genezing (afnemen/wegblijven van klachten) en overleving 6-10 dagen na het einde van de behandeling.

Als non-inferioriteit eenmaal bewezen is, dan kan fosfomycine bij deze populatie als nabehandeling worden gebruikt in plaats van de andere orale opties. In sommige centra zal fosfomycine verkozen worden boven ciprofloxacin, omdat dit laatste restrictief gebruikt wordt vanwege de nadelige ecologische effecten. De studie levert niet direct het bewijs voor werkzaamheid bij ciprofloxacin resistente Enterobacteriaceae, echter er is geen reden om aan te nemen dat het niet ook effectief zal zijn voor deze verwekkers indien ze in vitro gevoeligheid vertonen voor fosfomycine.

Voor het bepalen van het juiste gebruik in de toekomst, is het nodig om de invloed op resistentievorming te bekijken. Daarom is de FORECAST-ECO opgezet. En de FORECAST-FAR heeft als doel om de farmacokinetiek en dynamiek van beide middelen te onderzoeken om het domein voor toekomstig gebruik op aan te passen.

Onderzoeksopzet

De FORECAST studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, multicenter, non-inferioriteit onderzoeker geïnitieerde trial.

De FORECAST-ECO en FAR zullen worden uitgevoerd op 30 deelnemers van de FORECAST studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten die voldoen aan de in- en exclusiecriteria en tekenen voor informed consent, worden gerandomiseerd ingedeeld in een van de volgende armen: - studie-arm, waarbij ze het werkzame medicament fosfomycine-trometamol 1d3000mg krijgen als sachet voor oplossing en een placebo niet te onderscheiden van ciprofloxacin als capsule 2d1 - controle-arm, waarbij ze een placebo niet te onderscheiden van fosfomycine als sachet voor oplossing 1d1 en het werkzame medicament ciprofloxacin als capsule 2d500mg De totale antibioticaduur in beide groepen is 10 dagen; dat is de som van intraveneuze antibiotica en de studiebehandeling. Dus hoe langer de intraveneuze antibiotische behandeling duurt, minimaal 2 dagen en maximaal 5 dagen, hoe korter de patiënten worden nabehandeld, minimaal 5 dagen en maximaal 8 dagen. Dit is overeenkomstig met de nationale SWAB richtlijn voor gecompliceerde urineweginfecties.

Inschatting van belasting en risico

Voor proefpersonen in de FORECAST studie gelden naast de normale gang van zaken, de volgende aangepaste procedures:

- Na het tekenen van informed consent, zal er bij enkele deelnemers een extra venapunctie moeten worden verricht voor vaststelling van de exclusiecriteria. Dit geldt alleen als er twijfel is over een zwangerschap, over een goede nierfunctie of neutropenie (neutrocytengehalte)
- Proefpersonen ontvangen een dagboek voor het bijhouden van de medicatie inname.
- Omdat het een dubbel-dummy protocol is, moeten alle patiënten zowel het actieve medicament als een placebo innemen, dus per dag 1 sachet voor oplossing en 2 capsules.
- Na de behandeling zal er eenmaal een visite en eenmaal een telefonisch interview worden verricht met de proefpersoon met vragen betreffende het herstel en klachten. Dit zal respectievelijk 30 en 15 minuten duren. Proefpersonen moeten urine verzamelen hiervoor.
- Voor een ongecompliceerde pyelonefritis bij vrouwen volstaat volgens de Nederlandse richtlijnen een behandeling van 7 dagen ciprofloxacin. Echter de proefpersonen in de FORECAST studie zijn zieker of kwetsbaarder, aangezien ze opgenomen in het ziekenhuis en een intraveneuze antibiotische behandeling krijgen. Een antibioticaduur van 10 dagen is daarom adequaat voor de studiepopulatie.

Patiënten zullen mondeling en schriftelijk worden ingelicht over de risico's van deelname voordat ze informed consent tekenen. Ze krijgen in ieder geval 3 uur om deelname te overwegen en indien meer tijd nodig is, overleggen we met de behandelaar of dit logistiek mogelijk is. Er is een beperkte tijd, omdat het nadelig kan zijn om patiënten onnodig extra lang intraveneus te behandelen. Mocht de deelnemer de beslissing niet kunnen nemen, dan wordt zij ge-excludeerd. Ze kunnen na het tekenen voor deelname op elk moment alsnog besluiten om hun deelname in te trekken, zonder dat dit negatieve consequenties heeft voor de patiënt.

Er is een ruime ervaring in het gebruik van fosfomycine-trometamol; het is een veilig middel met weinig bijwerkingen. Het gunstige farmacokinetische profiel maakt het een geschikt medicament voor gecompliceerde urineweginfecties, met een hoge biologische beschikbaarheid en een goede weefselpenetratie, welke leiden tot hoge concentraties in de urine, de blaaswand en voldoende concentraties in het plasma om E.coli te behandelen. Het huidige klinische bewijs komt uit observationele studies, maar wijst op een goede effectiviteit voor de indicatie en de dosering waarop het wordt voorgeschreven in de FORECAST trial.

Onze inclusiecriteria zijn ontworpen om de dagelijkse kliniek te weerspiegelen, maar met name om rekening te houden met de veiligheid van proefpersonen. Alleen

wilsbekwame patiënten worden geïnccludeerd. Dit betekent direct dat patiënten met een delier worden uitgesloten. Een delier is niet zelden een teken van systemische infectie en zeker een teken van kwetsbaarheid. Patiënten worden alleen geïnccludeerd als een gecompliceerde urineweginfectie de werkdiagnose is en de hoofdreden van opname. Dit voorkomt dat een patiënt die opgenomen ligt in verband met een myocardinfarct en als nevendiagnose een gecompliceerde urineweginfectie, wordt geïnccludeerd. Wij denken namelijk dat artsen veel sneller intraveneuze antibiotica voorschrijven als een patiënt toch al opgenomen ligt. De resultaten zijn niet representatief en weerspiegelen niet het doel van ons onderzoek. Patiënten worden alleen geïnccludeerd als ze vooraf adequaat zijn voorbehandeld met intraveneuze antibiotica. Dit betekent dat de geïsoleerde bacterie bewezen gevoelig moet zijn voor de gegeven intraveneuze therapie. Daarnaast moeten patiënten voldoen aan de criteria voor een veilige intraveneuze naar orale switch. Proefpersonen zijn op het moment van inclusie dus niet acuut ziek. Omdat een gecompliceerde urineweginfectie een andere entiteit is bij mannen en daarbij gepaard gaat een verschillende behandelduur, andere eindpunten, besluiten we om mannen niet te includeren. De exclusiecriteria zijn ontworpen met het doel om kwetsbare groepen als zwangeren of borstvoedende vrouwen te excluderen. Patienten met een allergie voor fosfomycine of ciprofloxacin of met interacterende medicatie die niet gestaakt of gepauzeerd kunnen worden zonder nadelen voor de patient worden ge-excludeerd. Ciprofloxacin en fosfomycine mogen niet in deze dosering gebruikt worden bij een slechte nierfunctie (patiënten die een gelijktijdige antibacteriële behandeling behoeven voor een ander doel, worden uitgesloten. Specifieke patiëntgroepen worden ook ge-excludeerd, zoals een neutropenie.

Tenslotte hebben we een DSMB ingeschakeld van het UMC Utrecht, die een gedeblindeerde interim analyse zullen uitvoeren na inclusie van 100 patiënten (50 per arm). Zij kunnen adviseren om bij onverwachte inferioriteit van een medicament of bij meer dan verwacht ernstige bijwerkingen de studie te pauzeren, aan te passen of zelfs te staken.

Belangrijke onderdelen van de behandeling, zoals de duur van de ziekenhuisopname en de duur van de intraveneuze behandeling staan niet beschreven in het studieprotocol en wijken dus niet af van de normale gang van zaken. Dit vormt geen extra belasting voor de patienten. De risico's van de studie zijn, mede door aangepaste in- en exclusiecriteria beperkt. Wij schatten wij de risico's en belasting van de FORECAST in als laag.

FORECAST-FAR: Deelnemers worden gevraagd om deel te nemen aan dit extra onderzoek. De risico's voor de deelnemers is beperkt, maar het kan wel een belasting betekenen. Ze moeten namelijk een extra ochtend naar de dagbehandeling komen voor het afnemen van bloed en het inleveren van urine. Hiervoor krijgen ze weliswaar een vergoeding.

FORECAST-ECO: Deelnemers worden gevraagd om deel te nemen aan dit onderzoek. Er

zijn geen risico's aan verbonden, maar de belasting is aanwezig. Ze moeten namelijk op 5 momenten ontlasting opsparen en de onderzoeker bellen om het om te halen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
NL

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)

- Ziekenhuisopname
- Wilsbekwame vrouw (* 18 jaar) in staat om informed consent te geven

- Urineweginfectie met systemische symptomen als werkdiagnose en primaire reden van ziekenhuisopname*
- Adequate intraveneuze behandeling gedurende *48 - *120 uur**
- Kandidaat voor veilige intraveneuze naar orale switch, zoals beoordeeld door de behandelaar
- Urine 10*4 of bloedkweek verkregen binnen 24 uur vóór of ná opname: Escherichia coli, ciprofloxacin S EN fosfomycine S***;* urineweginfecties met systemische symptomen: Tenminste één voortkomend systemisch symptoom: koorts of ondertemperatuur (*38.0 C * or <36 C *), koude rillingen, delirium, hemodynamische instabiliteit ten gevolge van een sepsis waarvoor vullingsbehoefte of verhoogde ontstekingsparameters (CRP (*30mg/L) or leucocyten (*12*10⁹/L), EN tenminste één lokaal symptoom: flankpijn, costovertebrale (slag)pijn, onderbuikpijn, lage rugpijn, of klachten ten gevolge van een urineweginfectie (dysurie, aandrang, vaker plassen, suprapubische gevoeligheid, macroscopische hematurie, nieuwe incontinentie of verergering bestaande incontinentie). In het geval van een positieve urine- en bloedkweek met eenzelfde E.coli subtype, dan zijn lokale symptomen niet nodig. De lokale onderzoeker bepaalt de werkdiagnose en de primaire reden van opname in overleg met de behandelaar.
- **Amoxicilline+/-clavulaanzuur / 2e or 3e generatie cefalosporine/ aminoglycoside/ carbapenem/ fluoroquinolone/ trimethoprim-sulfamethoxazole OF een combinatie EN in vitro gevoeligheid voor de veroorzakende E.coli voor tenminste één van de gebruikte antibiotica
- ***Als een participierend centrum alleen urinekweeken verwerkt * 10*5 CFU/ml, dan worden alleen deze geïncubeerd. Als een urine of bloedkweek resulteert in een andere (niet-E.coli) bacterie die antibiotische behandeling behoeft, dan moet de patiënt worden ge-excludeerd. Als er een (niet-E.coli) Enterobacteriaceae in de urine (>10*3 CFU/ml) of in het bloedkweek voorkomt, dan moet de patiënt worden geëxcludeerd. ;FORECAST-FAR/ECO: Alle deelnemers van de FORECAST hoofdstudie zijn automatisch geschikt voor deelname aan de FORECAST FAR en ECO.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap of lactatie
- Bekende en gedocumenteerde allergie voor quinolonen of fosfomycine
- Gelijktijdige systemische antibacteriële behandeling #
- Glomerulaire filtratie snelheid < 30 ml/min/1,73 m³ of niervervangende therapie
- Bevestigde of veronderstelde overgevoeligheid voor de actieve stoffen en/of voor de bijproducten of voor een quinolone geneesmiddel
- Deelname aan andere trial met een studie product in de afgelopen 30 dagen voor screening voor deelname
- Elk laboratorium uitslag, klinische conditie, ziekte of behandeling die, volgens de onderzoeker, een subject ongeschikt maken voor de studie.
- Specifieke comorbiditeit of diagnose##
- Contraindicaties/interacties voor een van de actieve stoffen in de medicijnen ###
- Patiënten die in staat zijn om de studierisico's of benodigdheden te begrijpen of niet bereid zijn om een follow-up afspraak te maken;# Als profylactische antibiotische therapie niet

gepauzeerd kan worden, dan moet de patient geexcludeerd worden.

Niertransplantatie patiënten, polycysteuze nierziekte, neutropenie (<500 /*l), paraplegie, verdenking/aanwezigheid van nierabces, verdenking septische metastase/endocarditis urostomie/bricker/neoblaas lange termijn urine katheter (geplaatst *24 hours vóór opname), zoals dubbel-J katheter, nefrostomie katheter, suprapubische katheter,

Gelijktijdig gebruik van Tizanidin, Clozapin or Theophylline. Als pauzeren of omzetten van het medicijn de participant benadeeld, dan is dit een reden voor exclusie. Patiënten met een voorgeschiedenis van peesrupturen/problemen gerelateerd aan fluorquinolonegebruik, met (risicofactoren op) verlenging van de QT tijd. Glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-11-2017
Aantal proefpersonen:	240
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ciprofloxacin
Generieke naam:	Ciprofloxacin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Monuril
Generieke naam:	Fosfomycine-trometamol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 22782

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-004486-37-NL
CCMO	NL60186.041.17
OMON	NL-OMON22782