

Een extra gift fosfomycine voor de behandeling van blaasontsteking in de eerste lijn

Gepubliceerd: 21-04-2021 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

We hebben daarom een non-inferioriteit / superioriteitsstudie ontworpen voor de behandeling van ongecompliceerde blaasontsteking in de Nederlandse huisartsenpopulatie, waarin we een 1-daagse en 3-daagse behandeling van FT vergelijken met een 5-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50944

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EXFOCY

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Urinewegen tekenen en symptomen

Synoniemen aandoening

blaasontsteking, Cystitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Blaasontsteking, Fosfomycine, Huisartsengeneeskunde, Nitrofurantoïne

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal dagen van afwezigheid van cystitis symptomen gedefinieerd als *het aantal dagen met volledige oplossing van relevante cystitis symptomen in afwezigheid van verergering tot pyelonefritis of urosepsis, binnen een periode van 28 dagen na randomisatie (zie de definitie voor het secundaire eindpunt hieronder)*.

Relevante symptomen van cystitis zijn onder meer:

- o Dysurie
- o Urgentie
- o Frequentie
- o suprapubische gevoeligheid
- o klachten door de patiënt geassocieerd met blaasonsteking

Secundaire uitkomstmaten

* Percentage klinisch falen, gedefinieerd als nieuwe of aanhoudende cystitis-symptomen of verergering tot pyelonefritis of urosepsis waarvoor binnen 28 dagen een nieuwe antibioticabehandeling werd voorgeschreven

* Percentage microbiologisch falen op dag 28 (26 tot 30), gedefinieerd als persistentie van het initiële infecterende organisme (* 10^3 kolonievormende eenheden (kve) / ml)

* Percentage pyelonefritis of urosepsis, gedefinieerd als het optreden van

tekenen of symptomen van pyelonefritis of urosepsis (koorts, pijn in de zij of andere overeenkomende symptomen) waarvoor een antibioticabehandeling werd voorgeschreven

- * Aantal recidieven op dag 28, gedefinieerd als klinisch falen veroorzaakt door het initiële infecterende organisme ($> 10^3$ kve / ml)
- * Aantal herinfecties op dag 28, gedefinieerd als klinisch falen veroorzaakt door een ander organisme dan het aanvankelijk infecterende organisme
- * Sterftecijfer (alle oorzaken)
- * Percentage ziekenhuisopnames (alle oorzaken)
- * Duur van de symptomen van bijwerkingen (inclusief diarree, misselijkheid, buikkrampen, toegenomen vaginale afscheiding of andere).
- * Incidentie en aard van ernstige bijwerkingen
- * Mate van volledige zelfgerapporteerde therapietrouw na 7 dagen
- * Tevredenheid over de ontvangen behandeling na 28 dagen op een schaal van 5
- * De snelheid waarmee antibioticaresistentie tegen fosfomycine en nitrofurantoïne optreedt
- * Correlatie tussen in vivo en in vitro activiteit voor de verschillende antibiotica-armen
- * Het aantal dagen verzuim:
 - o onderwijs
 - o (vrijwilligers) werk

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Urineweginfecties (UWIs) zijn het meest voorkomende probleem in de eerste lijn in Nederland voor vrouwen (3,7% van alle consulten bij vrouwen). Vrouwen worden onevenredig getroffen met ongeveer 70/1000 nieuwe blaasontstekingen per jaar, vergeleken met 10/1000 nieuwe UWI's per jaar voor mannen. In Nederland betekent dit dat jaarlijks meer dan 600.000 vrouwen aan een UWI lijden.

De empirische behandeling van lagere urineweginfecties (blaasontsteking) richt zich op Enterobacterales en in het bijzonder op E.coli, de meest voorkomende veroorzakende pathogeen. In Nederland is de huidige eerste keuze behandeling voor ongecompliceerde blaasontsteking nitrofurantoïne gedurende 5 dagen, de tweede keuze is fosfomycine-trometamol (FT) in een enkele dosis en de derde keuze is trimethoprim gedurende 3 dagen.

FT wordt steeds vaker voorgeschreven, waarschijnlijk omdat het gemakkelijk toe te dienen, goed wordt verdragen en patiëntvriendelijk is vanwege de kortere behandelduur. In twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, die meer dan 20 jaar geleden werden uitgevoerd, was de werkzaamheid (op basis van door de deelnemer gerapporteerde symptomen) tussen een enkele gift van FT vergeleken met nitrofurantoïne gedurende 7 dagen niet statistisch significant. Een van deze onderzoeken voldeed niet aan het vereiste aantal inclusies en was dus ondermaats en het andere onderzoek werd uitgevoerd in een populatie waarin veroorzakende pathogenen een hogere resistentie hadden tegen nitrofurantoïne dan gebruikelijk in Nederland. Een recente open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie suggereert dat een enkele gift van FT minder effectief is in vergelijking met driemaal daags 100 mg nitrofurantoïne gedurende 5 dagen voor ongecompliceerde cystitis bij niet-zwangere vrouwen. In vergelijking met de Nederlandse aanbeveling pasten ze een hogere dosis nitrofurantoïne toe. Verder was opvallend dat de gerapporteerde nitrofurantoïne voor therapietrouw zeer hoog was en het onderzoek tevens gehospitaliseerde patiënten omvatte (7,4% van de studiestudiepopulatie), terwijl in Nederland nitrofurantoïne voor ongecompliceerde cystitis bijna uitsluitend wordt voorgeschreven aan poliklinische patiënten. Dit impliceert dat de bevindingen van deze studie mogelijk niet volledig generaliseerbaar zijn naar de Nederlandse situatie; dit vraagt om een herevaluatie en mogelijke optimalisatie van FT voor de behandeling van een blaasontsteking.

Hoewel FT gewoonlijk in een enkele dosis wordt voorgeschreven, is de optimale dosis voor blaasontsteking nog niet bekend. De farmacodynamische parameter die het sterkst verband houdt met de werkzaamheid is de verhouding oppervlakte onder de curve / minimale remmende concentratie (AUC / MIC). Een hoge interindividuele variabiliteit in urine FT-concentraties bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers werd waargenomen na een eenmalige gift FT met fosfomycine concentraties in de urine onder het EUCAST-breekpunt na 72 uur bij tweederde van de vrijwilligers. Bovendien hebben in vitro blaasmodellen

aangetoond dat een enkele dosis oraal FT onvoldoende is om E.coli-stammen te doden met een minimale remmende concentratie (MIC) > 4 mg / l in de urine. Bijgevolg is een enkele dosis FT mogelijk onvoldoende en wordt vermoed dat langdurige toediening van FT de resultaten verbetert.

Bovendien correleert de in vitro activiteit van een enkele dosis FT voor cystitis slecht met de in vivo bacteriologische werkzaamheid, zelfs bij gebruik van agarverdunding, een referentiestandaard voor gevoeligheidstesten. Om die reden zijn dosisbepalingsonderzoeken bij klinische patiënten (zoals in ons onderzoek) onmisbaar voor de optimalisatie ervan.

Samenvattend is de huidige aanbeveling voor Nederlandse huisartsen om een ongecompliceerde blaasontsteking te behandelen met een 5-daagse kuur nitrofurantoïne (2x100 mg of 4x50 mg per dag). Het is niet bekend of de werkzaamheid van FT als tweedekeuze middel verbeterd zou kunnen worden door een aanvullende gift op dag 3. De werkzaamheid wordt in deze studie weerspiegeld door de snelheid waarmee de klachten verdwijnen en de kans dat er geen recidief of recidief cystitis of pyelonefritis ontstaat binnen 28 dagen.

Doel van het onderzoek

We hebben daarom een non-inferioriteit / superioriteitsstudie ontworpen voor de behandeling van ongecompliceerde blaasontsteking in de Nederlandse huisartsenpopulatie, waarin we een 1-daagse en 3-daagse behandeling van FT vergelijken met een 5-daagse behandeling met nitrofurantoïne om het effect te onderzoeken op urineweginfectieklachten in de eerste 28 dagen na behandeling.

We zullen de volgende hypothesen testen met betrekking tot het hoofddoel:

- 1) FT in een enkele dosis is niet inferieur aan nitrofurantoïne,
- 2) FT in twee doseringen op dag 1 en 3 is niet inferieur aan nitrofurantoïne
- 3) FT in twee doseringen op dag 1 en 3 is superieur aan fosfomycine in een enkele dosis.

Onderzoeksopzet

Een open-label gerandomiseerde non-inferioriteit / superioriteits trial met drie armen (1:1:1):

- Fosfomycine-trometamol eenmalig op dag 1 (3000mg fosfomycine) -->FT1
- Fosfomycine-trometamol tweemaal op dag 1 en 3 (na 48 uur) (3000mg fosfomycine) --> FT 1+3
- Nitrofurantoïne 100mg tweemaal daags 100mg slow-release (furabid) op dag 1 t/m 5 -->NF 1-5

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Fosfomycine-trometamol eenmalig op dag 1 (3000mg fosfomycine) -->FT1 -Fosfomycine-

trometamol tweemaal op dag 1 en 3 (na 48 uur) (3000mg fosfomycine) --> FT 1+3 - Nitrofurantoin 100mg tweemaal daags 100mg slow-release (furabid) op dag 1 t/m 5 --> NF 1-5

Inschatting van belasting en risico

Nitrofurantoin is het huidige eerste keus antibioticum en fosfomycine de huidige tweede keus voor ongecompliceerde cystitis. Beiden worden in Nederland veelvuldig voorgeschreven in de eerste lijn en worden over het algemeen als veilig beschouwd voor de onderzochte populatie.

Alle studiearmen hebben bepaalde voordelen en mogelijke nadelen.

FT1: Op basis van PK / PD-onderzoeken kan een enkele dosis FT onvoldoende zijn. De farmacodynamische parameter die het sterkst verband houdt met de werkzaamheid is de verhouding oppervlakte onder de curve / minimale remmende concentratie (AUC / MIC). Om deze reden is het mogelijk dat langdurige of hogere dosering van FT de resultaten verbetert. Bovendien werd een hoge interindividuele variabiliteit in urine FT-concentraties bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers waargenomen na een eenmalige gift FT met fosfomycine-concentraties in de urine onder het EUCAST-breekpunt na 72 uur bij tweederde van de vrijwilligers. Het is echter patiëntvriendelijk vanwege de eenvoudige dosering en de beperkte bijwerkingen, wat zou kunnen verklaren waarom FT in toenemende mate wordt gebruikt voor de behandeling van ongecompliceerde UTI.

FT1 + 3: Een verlengde dosis FT kan om bovengenoemde reden een hogere werkzaamheid hebben dan een enkele dosis FT, maar heeft ook een grotere kans op bijwerkingen.

NIT1-5: Is de 1e keus en heeft mogelijk de hoogste werkzaamheid, maar is bij de meeste pillen ook de langste behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- Volwassen vrouw (≥ 18 jaar) met een diagnose ongecompliceerde blaasontsteking bij de huisarts
- Blaasontsteking in overeenstemming met het stroomdiagram van de Nederlandse richtlijn voor blaasontsteking, waarbij symptomen moeten worden bevestigd met een positieve nitrietest, of leucocyten test en dipslide.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap of het geven van borstvoeding
- Diabetes Mellitus
- Immuungecompromitteerd
 - o Onbehandelde infectie met HIV
 - o Gebruik van systemische glucocorticosteroiden
 - o Gebruik van immuunsuppressieve medicatie, lijst in protocol gespecificeerd
- Aanwezigheid van een urinekatheter
- Voorgeschiedenis met urologische en/of renale functionele/anatomische afwijkingen
- Neurogene blaasstoornis
- Een urineweginfectie in de afgelopen 28 dagen

- Antibiotica profylaxe in de afgelopen 28 dagen met nitrofurantoïne en/of fosfomycine
- Bekende glomerulaire filtratiesnelheid onder de 30ml/min
- Contra-indicatie voor het gebruik van nitrofurantoïne of fosfomycine (bv allergische reactie, eerdere long of lever reacties, perifere neuropathie, acute porfirie, G6DP deficiëntie.
- Huidig gebruik van antibiotica vanwege elke reden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-10-2021
Aantal proefpersonen:	777
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Furabid
Generieke naam:	Nitrofurantoïne - vertraagde afgifte
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Monuril
Generieke naam:	Fosfomycine-trometamol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2021
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: 25501

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-005337-33-NL
CCMO	NL75841.041.20
OMON	NL-OMON25501