

Urineconcentraties van fosfomycine na een eenmalige, orale dosis van 3 gram in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 23-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Deze studie is ontworpen om de huidige, standaard therapie van ongecompliceerde urineweginfecties met fosfomycine te evalueren. Dit zal gedaan worden door het bepalen van de spreiding van de fosfomycine concentraties die in de urine van 40 gezonde,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43467

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FUEL (Fosfomycine Urineconcentraties in gEzonde vrijwiLligers)

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Urinewegen tekenen en symptomen

Synoniemen aandoening

ongecompliceerde urineweginfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Europese Commissie Seventh Framework Programme (FP7) - Grant Health-F3-2011-278348 (AIDA project)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fosfomycine, Gezonde vrijwilligers, populatie PK-PD, Urineconcentraties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fosfomycine concentraties in de urinemonsters.

Secundaire uitkomstmaten

- %T > MIC
- Nierfunctie (eGFR schatting) op basis van serum-creatinine (2x) en creatinine in 24-uurs urine (1x)
- Vochtintname (urineproductie) tijdens de eerste 48 uur na fosfomycine inname

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De spreiding van concentraties in een relevante lichaamsvloeistof is in veel gevallen een belangrijk gegeven voor het beoordelen van de doelmatigheid van een behandeling met geneesmiddelen. Deze concentraties bepalen in het geval van een infectie, de blootstelling van een ziekteverwekker aan het betreffende antimicrobiële middel. Dit staat in direct verband met de *bacterie-kill* en daarmee met de effectiviteit van de behandeling.

Vandaag de dag is het verplicht om, voor de registratie van een antimicrobieel middel bij de European Medical Agency (EMA), gedegen onderzoek te hebben gedaan naar de spreiding van concentraties van het betreffende middel in de klinisch relevante lichaamsvloeistof. Met dit soort onderzoek worden de streefwaarden (PK/PD targets) van een behandeling met een antimicrobieel middel gedefinieerd. Deze streefwaarden fungeren als leidraad in de dagelijkse praktijk voor de behandeling van patiënten. Een voorbeeld van zo'n targets is het percentage van de tijd dat concentraties (in bijvoorbeeld urine of plasma) boven de minimal inhibitory concentration (MIC) van het betreffende pathogeen zit. Voor de behandeling van ongecompliceerde UTI's met fosfomycine bestaat er nog geen consensus over de hoogte van streefwaarde, maar in de meeste gevallen wordt T>MIC als het beoogde target gezien. Het is dus belangrijk om %T>MIC vast te stellen om de doelmatigheid van de behandeling te beoordelen.

Voor de oude antibiotica is dit soort onderzoek niet gedaan. De streefwaarde van de behandelingen met deze antibiotica zijn gebaseerd om de gemiddelde concentraties die gevonden worden bij patiënten. Voor de praktijk betekent dit dat steevast 50% van de patiënten onder gedoseerd wordt.

Bij de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties met fosfomycine is het bekend dat slechts in 70%-85% van de gevallen het standaard doseerregime (eenmalige, orale gift van 3 gram) resulteert in een effectieve behandeling (bron?). De hypothese is dat het falen van de therapie in de overige 15%-30% van de gevallen te wijten is aan de grote spreiding van urineconcentraties van fosfomycine. Vermoedelijk wordt een deel van de patiënten dus onder gedoseerd. Dit resulteert niet alleen in blijvende klachten van de patiënt, maar eveneens in het in de hand werken van de resistentie ontwikkeling van pathogenen voor fosfomycine, een ernstige ontwikkeling die al gaande is.

Doel van het onderzoek

Deze studie is ontworpen om de huidige, standaard therapie van ongecompliceerde urineweginfecties met fosfomycine te evalueren. Dit zal gedaan worden door het bepalen van de spreiding van de fosfomycine concentraties die in de urine van 40 gezonde, vrouwelijke vrijwilligers worden gemeten na het toedienen van een eenmalige, orale gift van 3 gram. Door hierna te beoordelen of- en hoe lang deze concentraties de MIC van de meest voorkomende uropathogenen overstijgen, kan geconcludeerd worden of dit huidige doseerregime voldoende effectief is.

Onderzoekopzet

Dit onderzoek zal uitgevoerd worden volgens een single center, niet-gerandomiseerde, open-label , single dose studieopzet.

40 vrouwelijke vrijwilligers zullen eenmalig 3 gram fosfomycine innemen (overeenkomend met de standaardtherapie van een ongecompliceerde urineweginfectie). Vervolgens zullen ze gedurende 48 uur na inname tijdens iedere toiletbezoek hun urine opvangen, het volume noteren en 1 mL hiervan bewaren in door de onderzoekers uitgedeelde epjes. Vanaf 48 uur t/m 168 uur (dag 7) na inname zullen ze dit slecht twee maal per 24 uur moeten doen op door hen gekozen tijdstippen. Ook deze monsters zullen ze moeten bewaren. Na de studieweek leveren ze de monsters in en zullen de onderzoekers de fosfomycine concentraties in de urinemonsters bepalen door middel van een LC-MS/MS methode in het lab van de ziekenhuisapotheek.

Er zal twee maal een bloedmonster worden afgenomen (middels een vingerprik). Uit het monster dat vóór de studieweek wordt afgenomen zal creatine concentraties in plasma worden bepaald zodat de nierfunctie kan worden berekend. Het is bekend dat de nierfunctie een grote invloed heeft op de fosfomycineklaring. Ook na de studieweek zal de nierfunctie nogmaals op deze

manier worden bepaald. Ook zal de nierfunctie worden bepaald op basis van de creatinine in de 24-uurs urine (die de vrijwilligers sowieso moeten verzamelen). Door de nierfunctie meerdere malen, op verschillende manieren te bepalen verzekeren de onderzoekers zich ervan dat er een goede schatting van de nierfunctie kan worden gemaakt. De invloed van de nierfunctie, de urineproductie en van overige parameters (bijvoorbeeld de leeftijd) op de spreiding van de fosfomycineconcentraties zullen worden onderzocht. Uiteindelijk zal er op basis van de urineconcentraties een populatie pharmacokinetisch model (NONMEM model) worden ontworpen waarmee verschillende doseerregimes worden gesimuleerd. Hiermee kan gekeken worden of het huidige doseerregime voldoende effectief is en kunnen eventuele andere regimes worden getest.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- De proefpersonen dienen éénmalig 3 gram fosfomycine in te nemen. - Er wordt een tweetal keren bloed afgenomen middels een vingerprik. - Er wordt een zwangerschapstest gedaan. - Er moeten gedurende een week urinemonsters worden opgevangen (48 uur intensief en de rest van de week 2 maal per dag). - De pH van deze monsters moet worden bepaald met een dipstick. - Het volume en het tijdstip van monstername moeten worden genoteerd. - Gedurende de eerste 48 uur moet de vochtinname bijgehouden worden.

Inschatting van belasting en risico

De vrijwilligers moeten bereid zijn om gedurende 7 dagen hun urine op te vangen, 2 dagen intensief en 5 dagen slechts twee maal per dag. Daarnaast moeten ze gedurende de eerste 48 uur van het onderzoek bijhouden hoeveel vocht ze innemen. De vrijwilligers moeten twee maal naar het Erasmus MC komen; één keer voor een intake-gesprek waar tevens wat bloed wordt afgenomen en waarbij ze een vragenlijst over de eventuele bijwerkingen van fosfomycine moeten invullen. Na de studieweek moeten ze nogmaals naar het Erasmus MC komen om het studiemateriaal in te leveren en nog een keer een bloedmonster te laten afnemen. Deze ingreep wordt zo klein mogelijk gehouden door ervoor te zorgen dat dit met een vingerprik (in plaats van met een venenpunctie) kan worden gedaan.

Van de vrijwilligers wordt dus een tijdsinvestering gevraagd en de bereidwilligheid om fosfomycine in te nemen. Het risico hiervan wordt als laag beschouwd aangezien dit middel al vele jaren wordt toegepast bij de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen. Er is veel bekend over de effecten en de eventuele bijwerkingen van 3 gram fosfomycine. De meest voorkomende bijwerkingen (hoofdpijn, misselijkheid en duizeligheid) zijn vaak mild van aard en trekken snel, vanzelf weg. De vrijwilligers zullen nauwkeurig gevolgd worden en er zal twee maal een vragenlijst over fosfomycine gerelateerde bijwerkingen worden afgenomen om deze snel te signaleren.

Deze studie is met beleid ontworpen waarbij de voor- en nadelen nauwkeurig tegen elkaar zijn afgewogen. Er is geen therapeutisch voordeel voor de vrijwilligers. De belasting die zij kunnen ervaren tijdens de studie zal geprobeerd gecompenseerd worden met een vergoeding van €200,- per deelnemer.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemagweg 80
Rotterdam 3015CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemagweg 80
Rotterdam 3015CN
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)

* Vrouwelijk geslacht

- * Leeftijd van minimaal 18 jaar oud
- * Gezond
- * Informed consent is getekend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Menstruatie tijdens studieweek
- * Bekend ernstig nierfalen ([eGFR] < 30 mL/min)
- * Co-medication met een antibioticum binnen 1 maand (voor zover dat al bekend is) of gebruik metoclopramide
- * Intolerantie/allergie voor fosfomycin in het verleden
- * Zwangerschap en/of borstvoeding
- * Mannelijk geslacht

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-07-2016

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Monuril

Generieke naam: Fosfomycine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2015-005700-28-NL
CCMO	NL56234.078.16