

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, geblindeerd fase-3 onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van een topisch gentamicine-collageenspons in combinatie met systemische antibioticabehandeling bij diabetespatiënten met een geïnfecteerde voetzwaar.

Gepubliceerd: 30-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling: Het vaststellen van het effect van de topische gentamicine-collageenspons (gentamicinespons) in combinatie met systemische antibioticabehandeling, in vergelijking met het effect van een placebospons en van geen spons, beide in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43839

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INN-TOP-005

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

Diabetische voetzweer, Geïnfecteerde voetzweren bij diabetespatiënten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Innocoll Pharmaceuticals Ltd.

Overige ondersteuning: De sponsor; Innocoll Pharmaceutical Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes Mellitus, Geïnfecteerde voetzweren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsvariabele is het procentueel aandeel patiënten bij wie tijdens follow-upbezoek 1 het klinische resultaat 'klinische genezing' wordt vastgesteld. (Klinische genezing= alle tekenen en symptomen van infectie zijn verdwenen).

Secundaire uitkomstmaten

*Het procentueel aandeel patiënten met zowel een klinisch resultaat 'klinische genezing' als 'eradication van de bij baseline aanwezige pathogenen' tijdens follow-upbezoek 1.

*Het procentueel aandeel patiënten met herinfectie.

*De tijd (in dagen) tot het bereiken van het klinische resultaat 'klinische genezing'.

*het procentueel aandeel patiënten bij wie als gevolg van de doeltzweer een amputatie wordt verricht.

*Het procentueel aandeel patiënten bij wie tijdens of voor follow-upbezoek 2

wordt vastgesteld dat de doelzweer zich gesloten heeft.

*De tijd (in dagen) tot het sluiten van de doelzweer.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Geïnfekteerde huid zweren bij patiënten met diabetes mellitus kunnen uitputtende gevolgen hebben en kunnen aanzienlijke morbiditeit veroorzaken als gevolg van langdurige, moeilijk te genezen ernstige infecties. Diabetische ulcera zijn verantwoordelijk voor veelvuldige bezoeken aan de gezondheidszorg en zijn zelfs goed voor het hoogste aantal diabetes-gerelateerde ziekenhuis dagen. Een diabetische zweer op de voet of de onderste extremiteit is een belangrijke voorspeller van amputatie. Gecoördineerde behandeling van de geïnfekteerde diabetische zweer, even als behandeling van mogelijke onderliggende metabole afwijkingen, zijn nodig voor een succesvolle genezing van de zweer. Een belangrijke beïnvloedende factor voor diabetische voetzweren is voet- sensorische en motorische neuropathie die voor de patiënt kunnen leiden tot het onvermogen om pijn en warmte te ervaren. Een andere factor, perifere vaatziekte, veroorzaakt verminderde bloedtoevoer naar de voet; dit kan resulteren in een gebrek aan erytheem en verharding, wat de visuele signalen van infectie zijn. Deze gecombineerde comorbiditeiten maken de diabetische voet vatbaar voor terugkerende ulceraties en infecties met daaropvolgende negatieve consequenties. Agressieve en vroege behandeling is noodzakelijk om amputatie te voorkomen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het vaststellen van het effect van de topische gentamicine-collageenspons (gentamicinespons) in combinatie met systemische antibioticabehandeling, in vergelijking met het effect van een placebospons en van geen spons, beide in combinatie met systemische antibioticabehandeling, op het klinisch resultaat bij diabetespatiënten die behandeld worden voor een geïnfekteerde voetzweer.

Secundaire doelstellingen:

Het vaststellen van het effect van de gentamicinespons in combinatie met systemische antibioticabehandeling, in vergelijking met het effect van een placebospons en van geen spons, beide in combinatie met systemische antibioticabehandeling, op het microbiologisch resultaat en de eradicaatie van de pathogenen die bij baseline in de zweer aanwezig waren.

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de gentamicinespons in combinatie met systemische antibioticabehandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, gecontroleerd, geblindeerd, multicentrisch onderzoek met 3 parallelle groepen van diabetespatiënten die ten minste 1 geïnfecteerde voetzweer hebben. De patiënten worden door een elektronisch randomisatiesysteem in een verhouding van 2:1:1 willekeurig toegewezen aan 1 van de volgende 3 onderzoeksbehandelingen: gebruik van systemische antibiotica en standaardzorg voor zweren in combinatie met ofwel (A) een dagelijks aan te brengen gentamicinespons, ofwel (B) een dagelijks aan te brengen placebospons, ofwel (C) geen spons. De onderzoeker wordt geblindeerd voor de behandelingsgroep waaraan een patiënt is toegewezen. De patiënten die bij de randomisatie aan 1 van de 2 groepen met sponsgebruik worden toegewezen, worden geblindeerd voor het soort spons dat zij gebruiken (de werkzame spons of de placebospons).

Als een patiënt meerdere geïnfecteerde zweren heeft, wordt de toegewezen behandeling voor alle geïnfecteerde zweren gebruikt. De onderzoeker bepaalt welke zweer het meest ernstig is en welke gebruikt zal worden voor alle werkzaamheidsbeoordelingen. De onderzoeker beslist ook de grootte en het aantal sponzen (maximaal 4) dat bij een patiënt gebruikt moet worden om alle geïnfecteerde zweren volledig te bedekken. De onderzoeker zal op basis van de instructies volgens het protocol een empirische, systemische antibioticumtherapie voorschrijven.

De patiënten worden gedurende ongeveer 28 dagen behandeld en komen wekelijks terug naar het onderzoekscentrum voor veiligheids- en werkzaamheidsbeoordelingen. De onderzoeker zal de onderzoeksbehandeling stoppen als bij de patiënt tijdens of na het derde behandelingsbezoek (rond dag 15 van het onderzoek) klinische genezing wordt vastgesteld. Na afloop van de behandeling komen de patiënten terug naar het onderzoekscentrum voor de geplande follow-upbezoeken of totdat de zweer zich heeft gesloten. De definitieve werkzaamheidsbeoordelingen voor de primaire werkzaamheidsanalyses vinden plaats bij het eerste follow-upbezoek, ongeveer 10 dagen na het einde van de behandeling. De overige follow-upbezoeken vinden ongeveer 30, 60 en 90 dagen na het einde van de behandeling plaats, en bij die bezoeken wordt bekeken of de zweer zich heeft gesloten en of er sprake is van herinfectie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort A: dagelijks aanbrengen van gentamicinesponzen, van de juiste grootte en aantal, op elke geïnfecteerde zweer, behandeling met systemische antibiotica volgens voorschrift en standaardzorg voor zweren (= groep met gentamicinespons) Cohort B: dagelijks aanbrengen van placebosponzen, van de juiste grootte en aantal, op elke geïnfecteerde zweer,

behandeling met systemische antibiotica volgens voorschrift en standaardzorg voor zweren (= groep met placebospons) Cohort C: behandeling met systemische antibiotica volgens voorschrift en standaardzorg voor zweren (= groep zonder spons)

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel

Belasting:

- * 9 bezoeken aan het onderzoekscentrum
- * bij 6 van de 9 bezoeken worden er urine -en bloedmonsters afgenomen
- * bij 6 van de 9 bezoeken wordt de zweer beoordeeld en (indien nodig) een débridement uitgevoerd
- * bij 3 van de 9 bezoeken wordt een kweek/biopt van de zweer genomen
- * bij 5 van de 9 bezoeken wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd

Patiënten dienen dagelijks een werkblad/dagboek in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

Innocoll Pharmaceuticals Ltd.

Block D Monksland Business park, Monksland Unit 9
Athlone Co. Roscommon
IE

Wetenschappelijk

Innocoll Pharmaceuticals Ltd.

Block D Monksland Business park, Monksland Unit 9
Athlone Co. Roscommon
IE

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. De patiënt heeft een leeftijd van ≥ 18 en ≤ 85 jaar.
2. De patiënt lijdt volgens de criteria van de American Diabetes Association (ADA) aan diabetes mellitus.
3. De patiënt heeft op of onder de enkel ten minste 1 huidzweer die gepaard gaat met de volgende klinische verschijnselen van een matige of ernstige infectie, gebaseerd op de richtlijnen van de Infectious Disease Society of America voor de 'Diagnose en behandeling van diabetische voetinfecties' ('Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections') (CID 2012; 54: 132-173) (IDSA-richtlijnen): * ≥ 2 tekenen van ontsteking (plaatselijke zwelling of induratie, erytheem, plaatselijke gevoeligheid of pijn, plaatselijk warm aanvoelende huid, etterige afscheiding (dikke, ondoorzichtige tot witte of bloederige afscheiding)); * ≥ 1 van de volgende kernmerken: erytheem $> 2\text{cm}$ of betrokkenheid van dieper gelegen structuren dan de huid en de onderhuidse weefsels (bijv. absces, osteomyelitis, septische artritis, fasciitis). Bij patiënten met meerdere geïnfecteerde zweren, moet de zweer met de hoogste 'Diabetic Foot Infection Wound'-score (DFI-score) zich op of onder de enkel bevinden en moeten alle geïnfecteerde zweren samen volledig bedekt kunnen worden met maximaal 4 sponzen (de sponzen mogen niet worden geknipt).
4. Gedocumenteerde voldoende arteriële doorbloeding in het aangedane been/de aangedane benen (ofwel voelbare pulsaties van de arteria dorsalis pedis en de arteria tibialis posterior, of normaal gevormde golven bij dopplersonderzoek, een teenbloeddruk van $\geq 45\text{mm Hg}$ of een vaatchirurg die goedkeuring geeft voor deelname)
5. Patiënten met gediagnosticeerde osteomyelitis kregen de gepaste chirurgische ingreep om al het necrotische en geïnfecteerde bot te verwijderen.
6. De patiënt kreeg een gepast chirurgisch débridement om al het gangrene weefsel te verwijderen.
7. Vrouwelijke patiënten mogen niet zwanger zijn (een negatieve uitslag van de zwangerschapstest tijdens het baseline-/randomisatiebezoek) en geen borstvoeding geven.
8. Vrouwelijke patiënten mogen ofwel geen kinderen kunnen krijgen (gedefinieerd als postmenopauzaal gedurende ≥ 1 jaar, of onvruchtbaar als gevolg van een chirurgische ingreep [bilaterale tubaligatie, bilaterale ovariëctomie of hysterectomie]), ofwel gebruik maken van een van de volgende medisch aanvaarde anticonceptiemethoden en ermee instemmen om deze gedurende de duur van het onderzoek te blijven gebruiken: *Orale, geïmplanteerde of geïnjecteerde anticonceptiemiddelen gedurende 3 opeenvolgende maanden voor het baseline-/randomisatieonderzoek; * Algehele onthouding van geslachtsgemeenschap (gedurende ≥ 1 volledige menstruatiecyclus voorafgaand aan het baseline-/randomisatiebezoek); *Een spiraaltje; *Dubbele-barrièremethode (een condoom,

anticonceptiespons, pessarium of vaginale ring met een zaaddodende gel of crème).

9. De patiënt is bereid en in staat om voor alle follow-upbezoeken terug te komen naar het onderzoekscentrum.

10. De patiënt kan lokaal gesproken taal vloeiend spreken en begrijpen, en is in staat bewust en weloverwogen schriftelijk in te stemmen met onderzoeksdeelname.

Zodra de klinische laboratoriumwaarden bij baseline beschikbaar zijn, zal een patiënt in aanmerking blijven komen voor deelname aan het onderzoek na de inschrijving als hij/zij voldoet aan de volgende criteria:

11. De patiënt heeft volgende laboratoriumwaarden: *aantal witte bloedcellen (WBC) $\geq$ 4000cellen/mm³ en/of een absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq$ 1500cellen/mm³;

*hematocrietwaarde $>25\%$; *hemoglobine $> 8\text{g/l}$; *aantal bloedplaatjes $>75.000/\text{mm}^3$;

*uitslag stollingstest lager dan 1.5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (tenzij de patiënt antistollingstherapie ondergaat).

Elke deelnemer voor wie de laboratoriumresultaten bij baseline buiten deze parameters vallen, zal uit de studie worden teruggetrokken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt is gekend met een overgevoeligheid voor gentamicine (of een andere aminoglycoside)

2. Het is bekend of er wordt vermoed dat de patiënt overgevoelig is voor bovine collageen.

3. De patiënt heeft een geïnfecteerde zweer die, gebaseerd op een gekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid van de patiënt en/of andere overwegingen van de onderzoeker, niet afdoende behandeld kan worden met ten minste één van de empirische behandelingsregimes met systemische antibiotica die volgens het protocol zijn toegestaan.

4. De patiënt heeft een zweer die bandhoudt met prothesemateriaal of een geïmplanterd hulpmiddel.

5. De patiënt is, om welke reden dan ook, in de 7 dagen voorafgaand aan de randomisatie behandeld met een systemisch of lokaal antibioticum, tenzij dit antibioticum specifiek ter behandeling van de geïnfecteerde zweer/zweren en uitsluitend in de 36uur voorafgaand aan de randomisatie is gebruikt.

6. De patiënt zal (waarschijnlijk) voor het eerste follow-upbezoek behandeling met een gelijktijdig te gebruiken topisch product of wondbehandeling nodig hebben.

7. Volgens de onderzoeker is de patiënt ernstig immuungecompromitteerd of zal de patiënt tijdens het onderzoek waarschijnlijk ernstig immuungecompromitteerd worden.

8. De patiënt heeft volgens de onderzoeker een voorgeschiedenis van myasthenia gravis of een andere neurologische aandoening waarbij het gebruik van gentamicine gecontra-indiceerd is.

9. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van epilepsie.

10. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van alcohol-of middelenmisbruik in de afgelopen 12 maanden.

11. De patiënt heeft een ziekte die niet onder controle is en die volgens de onderzoeker waarschijnlijk tot terugtrekking van de patiënt uit het onderzoek zal leiden of voor problemen zal zorgen bij het interpreteren van de onderzoeksresultaten.

12. De patiënt is gekend met geschiedenis van ernstige nierfunctiestoornis of heeft creatinineklaring waarde van ≤ 30 mL/min tijdens het Bezoek 1/Dag 1

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:	04-03-2016
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Topisch Gentamicine-Collageenspons
Generieke naam:	Gentamicinespons
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2015-000934-31-NL
CCMO	NL53797.091.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 27-09-2016

Totaal aantal deelnemers: 8

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries