

Effectiviteit van fosfomycine versus nitrofurantoine in Nederlandse risicogroepen met een ongecompliceerde urineweginfectie: een pilot studie (Uri-weg studie)

Gepubliceerd: 11-01-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het bepalen van de microbiologische en klinische genezing na 14 dagen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45847

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Uri-weg studie

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

Cystitis en ongecompliceerde urineweginfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Streeklaboratorium voor de volksgezondheid Kennemerland

Overige ondersteuning: Streeklaboratorium voor de volksgezondheid Kennemerland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fosfomycine, Klinische effectiviteit, Microbiologische effectiviteit, Nitrofurantoin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De microbiologische effectiviteit (negatieve follow-up sample 14 dagen na start antibiotica) van fosfomycine ten opzichte van nitrofurantoin in Nederlandse risicogroepen met een urineweginfectie zonder tekenen van weefselinvasie.

Secundaire uitkomstmaten

Het klinisch genezingspercentage van fosfomycine en nitrofurantoin (verdwijnen van de symptomen).

Het bepalen van de bijwerkingen geassocieerd met fosfomycine en nitrofurantoin.

Het bepalen van de prevalentie van BRMOs (Bijzonder Resistente Micro-Organismen) in uropathogenen.

Het bepalen van de resistentie percentages tegen de volgende antibiotica:

Ampicilline, Amoxicilline/Clavulaanzuur (augmentin), Cefuroxim, Cefotaxim,

Gentamicine, Tobramycine, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Trimethoprim,

Nitrofurantoin, Fosfomycine, Trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazole)

Het bepalen van de verdeling in micro-organismen in uropathogenen

Het bepalen van het gebruiksgemak van fosfomycine en nitrofurantoin

Het bepalen van de compliance van het gebruik van fosfomycine en nitrofurantoin

Het identificeren van verschillen in risicogroepen van bovenstaande objectives

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Steeds meer urineweginfecties bij huisartspatiënten worden veroorzaakt door Extended Spectrum Beta Lactamases (ESBLs). In 2013 was in ISIS-AR 3% van alle (E.coli) urine isolaten bij huisartspatiënten ESBL positief. Observationele studies lieten eerder al een significante stijging van ESBL (E. coli) prevalentie zien (van 0.1% in 2006 naar 1.0% in 2009) in urinemonsters bij huisartspatiënten met een cystitis. Momenteel wordt bij gezonde niet-zwangere vrouwen (vanaf 12 jaar) met een cystitis (zonder weefselinvasie) niet langer trimethoprim maar nitrofurantoïne als eerste keus voorgeschreven. Fosfomycine en trimethoprim worden nu respectievelijk als tweede en derde keus voorgeschreven. Bij patiënten met een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop is de eerste keus nitrofurantoïne en de tweede keus amoxicilline/clavulaanzuur (bij zwangere vrouwen) of trimethoprim (bij overige risicogroepen). Fosfomycine is bij deze risicogroepen nog niet opgenomen in het empirische antibiotica beleid ondanks zijn lage resistentie en goede genezingspercentages, mede omdat hier in risicogroepen weinig wetenschappelijke onderbouwing voor is. In een recente review is het effect (microbiologische eradicatie) van fosfomycine in vergelijking tot andere eerste keus middelen (waaronder fluoroquinolonen, trimethoprim en nitrofurantoïne) al aangetoond bij patiënten met een cystitis uit een niet-risicogroep. Men zag bij fosfomycine ten opzichte van nitrofurantoïne (en andere antibiotica) een vergelijkbare microbiologische eradicatie met minder bijwerkingen. Hetzelfde effect zag men bij risicogroepen (waaronder zwangere en mannen). Helaas was de kwaliteit van deze studies laag en was het effect niet bepaald t.o.v. nitrofurantoïne, dat nu als eerste middel wordt voorgeschreven in Nederland. Om o.a. deze vragen te kunnen beantwoorden is het uitvoeren van een gerandomiseerde trial voor de NHG gedefinieerde risicogroepen noodzakelijk.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de microbiologische en klinische genezing na 14 dagen.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal worden opgezet als een pilot studie (open-label gerandomiseerde klinische trial). De onderzoekspopulatie bestaat uit patiënten die zich presenteren bij hun huisarts met tekenen van een urineweginfectie zonder tekenen van weefselinvasie en behoren tot een NHG gedefinieerde risicogroep. NHG risicogroepen zijn: mannen, zwangeren, patiënten met diabetes mellitus of een verminderde weerstand, patiënten met een verblijfskatheter en patiënten met bestaande afwijkingen aan nieren of urinewegen. Wanneer deze patiënten zich met klachten van een ongecompliceerde urineweginfectie (pijnlijke of branderige mictie, toegenomen mictiefrequentie, loze aandrang, hematurie, onderbuikspijn) melden bij de huisarts en waarbij de diagnose urineweginfectie zal worden gesteld aan de hand van de door de NHG standaard geadviseerde procedure

(dipstick-test, dipslide, (plas)klachten, sediment en/of kweek) zal de patiënt worden gevraagd mee te doen aan het onderzoek. Drie huisartsenpraktijken zullen meedoen aan dit onderzoek (allen gevestigd op één locatie) en aan de patient informed consent vragen. De deelnemende patienten worden gerandomiseerd in één van beide behandelarmen. Vervolgens worden plasklachten, testresultaten en demografische gegevens geregistreerd (online CRF), er wordt een urinemonster ingezonden naar het microbiologisch laboratorium en op kweek gezet. Patiënten worden behandeld met fosfomycine (1 maal daags, 3 gram) of nitrofurantoin (7 dagen; 2 maal daags 100 mg) op basis van de randomisatie uitslag. De huisarts schrijft dit recept uit en de medicatie wordt afgehaald bij een apotheek naar keuze. Gedurende 14 dagen zullen de patiënten een dagboekje bijhouden waarbij zij dagelijks hun (plas)klachten en eventuele bijwerkingen beschrijven. Mochten de klachten tussentijds verergeren, dan wordt geadviseerd contact op te nemen met de huisarts. In het geval van bijwerkingen of verergering van de symptomen en in elke andere situatie heeft de huisarts de mogelijkheid om een behandeling naar keuze voor te schrijven. Deze situaties zullen worden gedefinieerd als **failures**. Na 14 dagen zal de patiënt terugkeren op de huisartspraktijk en zal een controle urinemonster worden ingestuurd naar het microbiologisch laboratorium en op kweek worden gezet. Tevens zal nog een korte vragenlijst worden afgenomen over de plasklachten op dat moment (online CRF). Gedurende de 14 dagen zullen patiëntupdates met betrekking tot deze ziekteperiode worden geregistreerd door de huisarts. De details betreffende patiënten **lost-to-follow-up** zullen eveneens worden geregistreerd. Tevens wordt aan de huisartsen gevraagd om het aantal geschikte patiënten dat besluit om niet deel te nemen te noteren, zonder registratie van persoonlijke gegevens. De microbiologische en klinische genezing van beide behandelarmen zal worden vergeleken na 14 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fosfomycine (1 dag, 1 maal 3 gram) of nitrofurantoin (7 dagen; 2 maal daags 100 mg) op basis van de randomisatie uitslag

Inschatting van belasting en risico

Complicaties zijn nooit helemaal uit te sluiten. Echter, beide groepen worden behandeld met geregistreerde antibiotica voor de te onderzoeken indicatie (ongecompliceerde urineweginfectie). Door de exclusie criteria zo te stellen wordt getracht de complicaties zo klein mogelijk te houden.

Exclusie:

De patiënt is bekend met nierfalen (MDRD < 60 ml/ml).

De patiënt is in het afgelopen jaar behandeld voor een urineweginfectie met resistentie tegen nitrofurantoin of fosfomycine.

De patiënt is bekend met eerdere complicaties door nitrofurantoin of fosfomycine (denk aan allergische reacties, neuropathie, long/lever reacties en/of overgevoeligheid).

De patiënt is bekend met een G6PD-deficiëntie, fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie, sucrase-isomaltase-insufficiëntie, acute porfyrie en/of jicht.

De patiënt wordt gedialyseerd, behandeld met andere antibiotica en/of gebruikt alkaliserende middelen.

De patiënt is zwanger en bevindt zich in het eerste trimester (week 1 t/m 13) of bevindt zich in de periode vlak voor/tijdens de bevalling.

De patiënt is niet wilsbekwaam.

Daarnaast is er buiten Nederland al voldoende ervaring opgedaan met fosfomycine in risicogroepen (waaronder mannen en zwangeren). Een recent uitgevoerde review [Falagas, 2010) concludeerde dat bijwerkingen bij zwangere vrouwen significant minder voorkwamen bij behandeling met fosfomycine ten opzichte van de comparators (waaronder cefuroxim, pipemidic acid, ceftibuten and amoxicilline/clavulaan zuur). Daarnaast concludeert de laatste editie van drugs in pregnancy and lactation dat fosfomycine gebruikt kan worden in alle trimesters van de zwangerschap zonder nadelige gevolgen voor zowel foetus als kind, en daarom als een laag risico voor zwangere vrouwen kan worden geclassificeerd. Daarnaast was de microbiologische eradicatie in vergelijking met de comparators in de eerder genoemde review vergelijkbaar.

Het invullen van het dagboekje en het inleveren van de controle urine (anders dan standaard) neemt minimale tijd in beslag en wordt niet gezien als een groot nadeel voor de patiënt. Deze studie geeft inzicht in de effectiviteit (zowel klinisch als microbiologisch) van fosfomycine. Met de stijgende resistentie cijfers is het belangrijk voldoende reserve middelen te hebben die net zo goed werkzaam zijn als eerste-lijns middelen.

Contactpersonen

Publiek

Streeklaboratorium voor de volksgezondheid Kennemerland

Boerhaavelaan 26
Haarlem 2035 RC
NL

Wetenschappelijk

Streeklaboratorium voor de volksgezondheid Kennemerland

Boerhaavelaan 26
Haarlem 2035 RC

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)

Patiënten die zich presenteren bij hun huisarts met tekenen van een urineweginfectie zonder tekenen van weefselinvasie en behoren tot een NHG gedefinieerde risicogroep. NHG risicogroepen zijn: zoals mannen, zwangeren, patiënten met diabetes mellitus of een verminderde weerstand, patiënten met een verblijfskatheter en patiënten met bestaande afwijkingen aan nieren of urinewegen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De patiënt is bekend met nierfalen (MDRD < 60 ml/min).

De patiënt is in het afgelopen jaar behandeld voor een urineweginfectie met resistentie tegen nitrofurantoïne of fosfomycine.

De patiënt is bekend met eerdere complicaties door nitrofurantoïne of fosfomycine (denk aan allergische reacties, neuropathie, long/lever reacties en/of overgevoeligheid).

De patiënt is bekend met een G6PD-deficiëntie, fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie, sucrase-isomaltase-insufficiëntie, acute porfyrie en/of jicht.

De patiënt wordt behandeld met andere antibiotica en/of gebruikt alkaliserende middelen.

De patiënt is zwanger en bevindt zich in het eerste trimester (week 1 t/m 13) of bevindt zich in de periode vlak voor/tijdens de bevalling.

De patiënt is niet wilsbekwaam.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-10-2016
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Monuril 3000, granulaat voor drank 3 g
Generieke naam:	Fosfomycine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nitrofurantoïne Apotex MC 50 mg, capsules
Generieke naam:	Nitrofurantoïne
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2015-004297-14-NL
CCMO	NL55419.094.15