

Nieuwe behandelopties voor ongecompliceerde anogenitale gonorroe infecties

Gepubliceerd: 21-06-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primaire doel: Bepalen van de eradication capaciteit van elk van de drie experimentele geneesmiddelen (ertapenem, fosfomycine en gentamicine) en vergelijken met de eradication capaciteit van de standaardbehandeling (ceftriaxon) in patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49273

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NABOGO

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

gonorroe, *Neisseria gonorrhoeae*

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AMC dermatologie

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandeling, gonorroe, *Neisseria gonorrhoeae*, RCT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eradicatie capaciteit van een Ng infectie per anatomische locatie van de studiegeneesmiddelen wordt bepaald middels een RNA-based NAAT tijdens een retourbezoek 7-14 dagen na behandeling. Of wanneer er sprake is van behandelfalen om andere redenen (zie protocol 7.1.1)

Secundaire uitkomstmaten

- RNA-based NAAT bij mensen die na 7-28 dagen retour komen
- RNA-based NAAT op monster afgenomen van een andere anatomische locatie dan de anatomische locatie die voor het primaire eindpunt werd geïnccludeerd.
- Klachten worden in een dagboekje bijgehouden en aan de hand van een vragenlijst uitgevraagd op het eerste en het controle bezoek.
- De gevoeligheid voor de studiegeneesmiddelen wordt gemeten in alle gekweekte Ng-stammen van verschillende anatomische locaties.
- In 60 mensen wordt de bloedconcentratie van het toegediende medicijn gemeten op 4 tijdstippen binnen de eerste 24 uur na toediening van ceftriaxon, ertapenem of fosfomycine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Antimicrobiële resistente van *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) is wereldwijd een toenemend probleem. Inmiddels is ook resistentie aangetoond voor de laatste

beschikbare empirisch bewezen effectieve behandelbaarheid (met ceftriaxon, een derde generatie, of *extended spectrum* cefalosporine). Dit heeft in meerdere Europese landen en ook recentelijk in Nederland geleid tot falen van de standaardtherapie. In lijn met eerdere ervaringen met voorheen effectieve behandelopties zal naar verwachting de resistentie voor ceftriaxon toenemen. Hierdoor zal de behandelbaarheid van gonorrée ernstig beperkt worden, en dreigt gonorrée een onbehandelbare ziekte te worden met ernstige chronische complicaties zoals die werden gezien in het pre-antibiotische tijdperk. Op korte termijn worden geen nieuwe antibiotica verwacht. Daarom moet gekeken worden naar bestaande antibiotica als potentieel nieuwe behandelopties voor gonorrée. Uit eerdere in vitro studies blijkt dat een aantal bestaande antibiotica effectief is tegen gonorrée. Het is van groot belang dat deze middelen ook in de klinische praktijk geëvalueerd worden bij patiënten met gonorrée. Bij voldoende klinische effectiviteit kunnen deze middelen vervolgens gebruikt worden voor de behandeling van ceftriaxon resistente gonorrée.

Per 2 oktober 2018 is de fosfomycine arm van de NABOGO studie gestopt op advies van de DSMB. Dit advies heeft de DSMB gegeven naar aanleiding van een geplande interim analyse (na de inclusie van 1/3e van het initieel totaal beoogde deelnemersaantal).

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Bepalen van de eradication capaciteit van elk van de drie experimentele geneesmiddelen (ertapenem, fosfomycine en gentamicine) en vergelijken met de eradication capaciteit van de standaardbehandeling (ceftriaxon) in patiënten met ongecompliceerde anogenitale gonorrée 7-14 dagen na behandeling.

Secundaire doelen:

- Bepalen van de eradication capaciteit van elk van de drie experimentele geneesmiddelen (ertapenem, fosfomycine en gentamicine) en vergelijken met de eradication capaciteit van de standaardbehandeling (ceftriaxon) in patiënten met ongecompliceerde anogenitale gonorrée 7-28 dagen na behandeling.
- Bepalen van de eradication capaciteit van elk van de drie experimentele geneesmiddelen (ertapenem, fosfomycine en gentamicine) en vergelijken met de eradication capaciteit van de standaardbehandeling (ceftriaxon) van gonorrée op een andere anatomische locatie dan de geïncubeerde anatomische locatie 7-28 dagen na behandeling.
- Bepalen van het type, de frequentie en ernst van bijwerkingen van de studiegeneesmiddelen en vergelijken met de standaard behandeling.
- Bepalen van de in vitro antimicrobiele gevoeligheid voor de experimentele geneesmiddelen en standaard therapie van alle Neisseria gonorrhoeae stammen.
- Bepalen van de duur van het bestaan van klachten na behandeling.
- Bepalen van klinische en demografische voorspellers voor het falen van een behandeling.
- Bepalen van de populatie farmacokinetiek van zowel de experimentele als de

standaard therapie.

Per 2 oktober 2018 is de fosfomycine arm van de NABOGO studie gestopt op advies van de DSMB. Dit advies heeft de DSMB gegeven naar aanleiding van een geplande interim analyse (na de inclusie van 1/3e van het initieel totaal beoogde deelnemersaantal).

Onderzoeksopzet

Dit project omvat een dubbelblinde gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie met 4 armen, bestaande uit twee eenmalig intramusculair gedoseerde therapieën (ertapenem en gentamicine), een eenmalige orale therapie (fosfomycine), en een controle arm (ceftriaxon intramusculair toegediend). Daarnaast zal bij een selectie van de deelnemers farmacokinetische data van de gegeven medicatie worden verzameld waarmee voorspellingen kunnen worden gedaan over de te verwachten effectiviteit bij afnemende gevoeligheid voor het betreffende middel. Over de farmacokinetiek van de te bestuderen antibiotica is nog weinig bekend (met name over ertapenem en gentamicine na intramusculaire toediening). Zo kan bij het voortschrijden van resistentie een betere inschatting worden gemaakt over de werkzaamheid van de geteste antibiotica in het licht van de gevoeligheid van huidige en toekomstige circulerende gonorroe stammen.

Het project bestaat uit twee delen:

1. Klinische- en microbiologische effectiviteit en bijwerkingen van ertapenem, gentamicine en fosfomycine vergeleken met de standaard ceftriaxon behandeling bij 548 patiënten met gonorroe op de SOA polikliniek Amsterdam.
2. Op basis van de in vitro gevoeligheid van gonorroe stammen voor het antibioticum en de farmacokinetische data van het betreffende middel wordt de effectiviteit van therapie gemodelleerd middels Monte Carlo simulatie. Veertig patiënten binnen elke studiearm zullen farmacokinetisch worden gevolgd.

Per 2 oktober 2018 is de fosfomycine arm van de NABOGO studie gestopt op advies van de DSMB. Dit advies heeft de DSMB gegeven naar aanleiding van een geplande interim analyse (na de inclusie van 1/3e van het initieel totaal beoogde deelnemersaantal).

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Ceftriaxon 500mg intramusculair - Ertapenem 1000mg intramusculair - Fosfomycine 6g per os - Gentamicine 5mg/kg met een maximum van 400mg intramusculair Alle interventies zijn eenmalige doses. Per 2 oktober 2018 is de fosfomycine arm van de NABOGO studie gestopt op advies van de DSMB. Dit advies heeft de DSMB gegeven naar aanleiding van een

geplande interim analyse (na de inclusie van 1/3e van het initieel totaal beoogde deelnemersaantal). Voor de substudie bij vrijwilligers zal geen gentamicine gebruikt worden.

Inschatting van belasting en risico

De belangrijkste belasting is dat alle deelnemers 2 intramusculaire injecties krijgen (terwijl de standaardbehandeling momenteel 1 injectie is) en een orale suspensie moeten drinken. Het grootste risico is dat een van de experimentele geneesmiddelen niet effectief is waardoor mensen pas na de controletest de juiste behandeling krijgen. Op basis van eerder onderzoek verwachten we dat deze kans klein is. Echter we zullen gedurende de studie eenmalig een interim analyse laten verrichten door een data safety monitoring board (DSMB) om ernstige proporties van behandelfalen binnen 1 studie arm tijdig te ondervangen. In dat geval wordt die studie arm vroegtijdig gestaakt. De geneesmiddelen gebruikt in deze studie zijn allen geregistreerd en veilig gebruikt voor andere indicaties. Ertapenem is in Europa slechts als intraveneus geneesmiddel geregistreerd, echter in de USA is het tevens intramusculair geregistreerd. Wij verwachten geen extra risico's van de intramusculaire toediening van ertapenem. Gezien het verhoogde risico op nefro- en ototoxiciteit door gentamicine bij patiënten met nierinsufficiëntie, is nierinsufficiëntie een exclusie criterium. We zullen de nierfunctie bij alle deelnemers controleren middels een creatinine sneltest.

Per 2 oktober 2018 is de fosfomycine arm van de NABOGO studie gestopt op advies van de DSMB. Dit advies heeft de DSMB gegeven naar aanleiding van een geplande interim analyse (na de inclusie van 1/3e van het initieel totaal beoogde deelnemersaantal).

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ

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)

18 jaar en ouder

Anorectale, cervicale, urethrale of vaginale gonorroe, bevestigd door gram-preparaat, NAAT en/of kweek

Bereid om terug te komen voor test of cure

Bereid om zich te onthouden van seks of condooms te gebruiken in periode tussen behandeling en test of cure.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gecompliceerde gonorroe

Genitale ulcer op moment van inclusie bezoek

Bekende infectie met Chlamydia trachomatis

Zwanger of borstvoeding

Onbekwaam in het lezen in Engels/Nederlands

Nieuw gediagnosticeerde HIV infectie

CD4+ getal <200 cellen/ul

Bekende allergie voor een van de studie-antibiotica

Voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie of verminderde leverfunctie

Gelijktijdig gebruik van een van de volgende medicatie: antibiotica, systemische immunosuppressiva, valproïnezuur

Eerdere deelname aan de studie

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:	18-09-2017
Aantal proefpersonen:	406
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gentamicine
Generieke naam:	Gentamicine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Invanz
Generieke naam:	Ertapenem
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Monuril
Generieke naam:	Fosfomycine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2019
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	EUCTR2017-000176-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03294395
CCMO	NL60555.018.17