

Kortdurende aminoglycoside als aanvullende behandeling bij volwassenen met sepsis

Gepubliceerd: 24-03-2022 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

In dit onderzoek willen we daarom de effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit bepalen van de combinatie van cefuroxim met kortdurende behandeling met aminoglycosiden ten opzichte van behandeling met alleen ceftriaxon bij patiënten die met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53650

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aminoglycoside voor sepsis (SAGA)

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

infectie, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: NWO;KNAW;ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aminoglycoside, Cefalosporine, Mortaliteit, Sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst is sterfte na 30 dagen.

Secundaire uitkomstmaten

Main studie:

- Duur van intraveneuze antibiotica
 - Tijd tot switch naar orale antibiotica
 - Duur van ziekenhuisopname
 - IC opname, lengte van IC opname, wel of geen beademing
 - Aantal patiënten dat na opname op de afdeling alsnog naar de IC worden verplaatst.
 - Complicaties die optreden tijdens de opname
 - Nefrotoxiciteit waardoor dialyse nodig is
 - Ziekenhuis heropname binnen 30 dagen na eerste opname
 - Falen van behandeling gedefinieerd als overgaan op een andere antibiotica
- behandeling, omdat patiënt klinisch niet verbetert onder het huidige beleid of omdat kweken een pathogeen hebben aangetoond dat niet wordt afgedekt door de huidige antibioticabehandeling.

Actieve follow-up subset:

- Kwaliteit van leven
- 1 jaar mortaliteit

- Afwezigheid van werk
- Zorg kosten per quality adjusted life year (QUALY)
- Maatschappelijke kosten per QUALY
- Nefrotoxiciteit
- Herstel van nierfunctie naar nierfalen
- Gehoorverlies

PKPD:

- Associatie tussen de bereikte PK/PD-index van empirische sepsis behandeling met cefuroxim, ceftriaxon, gentamicine en/of tobramycine bij de eerste 48 behandelingsuren en mortaliteit na 30 dagen en andere klinische uitkomsten
- De farmacokinetische kenmerken van cefuroxim, ceftriaxon, gentamicine en tobramycine bij patiënten met 'community-onset' sepsis, inclusief risico factoren voor het niet bereiken van het PK/PD-doel.
- Het beoordelen en vergelijken van bereikte PK/PD-indices van empirisch behandelde patiënten met sepsis met cefuroxim plus aminoglycoside versus monotherapie met ceftriaxon of cefuroxim en hun associatie met 30-dagen mortaliteit.
- Het beoordelen en vergelijken van bereikte PK/PD-indices van empirisch behandelde patiënten gentamicine versus tobramycine en hun verband met mortaliteit na 30 dagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis is een uiting van ernstige infectie, vaak veroorzaakt door bacteriën. Patiënten met sepsis hebben een hoge kans om aan de infectie te overlijden en hebben vaak nog jarenlang klachten. De behandeling van sepsis begint met een snelle start met antibiotica. Echter, op dat moment weet de arts doorgaans nog niet welke bacterie de oorzaak van de sepsis is. In een deel van de Nederlandse ziekenhuizen starten artsen op het moment van opname van een patiënt met een sepsis met alleen een beta-lactamantibioticum (meestal ceftriaxon). In andere ziekenhuizen kiest men voor de combinatie van een beta-lactam antibioticum (meestal cefuroxim) met daaraan toegevoegd een kortdurende behandeling met een aminoglycoside antibioticum. Er is dus variatie in antibiotische behandeling tussen ziekenhuizen. De keuze voor behandeling met 2 antibiotica is gebaseerd op de wens om ook weinig voorkomende resistente bacteriën meteen goed te behandelen en de verwachting dat twee middelen samen sneller werken. Er is echter geen bewijs dat dit de genezing van patiënten verbetert. Het aminoglycoside antibioticum kan wel ernstige bijwerkingen veroorzaken. De meest voorkomende ernstige bijwerking is nierschade, waarvoor soms kortdurend dialyse nodig is maar die over het algemeen weer herstelt. De Nederlandse richtlijn voor sepsis spreekt geen voorkeur uit voor één van de twee strategieën vanwege het gebrek aan bewijs.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek willen we daarom de effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit bepalen van de combinatie van cefuroxim met kortdurende behandeling met aminoglycosiden ten opzichte van behandeling met alleen ceftriaxon bij patiënten die met sepsis (ecf, focus van de urinewegen of abdominaal focus) in het ziekenhuis worden opgenomen.

Voor nefrotoxiciteit zullen we de hypothese testen dat een strategie van ceftriaxon monotherapie superieur is aan een strategie van cefuroxim gecombineerd met aminoglycosiden met een korte looptijd.

Een secundair doel is om te bepalen of er een verschil in nefrotoxiciteit is tussen gentamicine en tobramycine. Hier is de nulhypothese dat er geen verschil is in nefrotoxiciteit en de alternatieve hypothese is dat tobramycine minder nefrotoxisch is in vergelijking met gentamicine.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is opgezet als cluster-gerandomiseerde cross-over trial. Elk deelnemend ziekenhuis voert gedurende 12 maanden het beleid met en gedurende 12 maanden het beleid zonder een aminoglycoside. De volgorde wordt bepaald door loting (randomisatie). Elk ziekenhuis is daardoor zijn eigen controle. In totaal zullen er 10 ziekenhuizen deelnemen.

Door 3140 patiënten in te sluiten is de trial groot genoeg om een 5% absolute afname in sterfterisico statistisch aan te tonen of uit te sluiten, terwijl rekening gehouden wordt met mogelijke afwijkingen van de toegewezen behandeling en clustering per ziekenhuis.

Bij een 1/3de van de patiënten (active follow-up subset) zullen we gedurende een jaar de kwaliteit van leven en kosten na ontslag vaststellen. Tevens zullen we hier actief kijken naar nefrotoxiciteit door middel van 1 vena punctie 10 dagen na opname. Bij een kleine groep zal een extra venapunctie nodig zijn, namelijk bij acute kidney injury zonder herstel 10 dagen na opname of bij ontslag. Ook ototoxiciteit wordt bekeken door middel van een vragenlijst.

Voor het PK/PD deel willen wij 900 patiënten includeren. Dit kunnen patiënten zijn uit de active follow-up subset, maar kunnen ook deelnemers zijn uit alleen de main study. Hier wordt gebruikt gemaakt van restmateriaal (bloed afgenomen in de eerste 48 uur van opname) en een additionele bloedafname binnen 48 uur na opname. Dit om de PK/PD nauwkeurig te kunnen bepalen.

De geplande duur van het project is 4.5 jaar. Het voorgestelde project is goed uitvoerbaar en zal belangrijke informatie opleveren

Onderzoeksproduct en/of interventie

-

Inschatting van belasting en risico

Gezien beide behandelingen momenteel bij deze patiëntenpopulatie de standard care is (afhankelijk van in welk ziekenhuis je wordt opgenomen) is er een sprake van een verwaarloosbaar risico wat betreft de behandeling. Extra bloedafname bij de actieve follow-up subset kan als risico geven pijn bij het prikken en mogelijk hematoom vorming.

Voor de actieve follow-up subset zijn er 4 vragenlijsten die moeten worden ingevuld. Dit duurt tussen de 10-30 minuten en bestaat uit laag belastbare vragen zoals: hoe voelt patiënt zich, is patiënt nog opgenomen geweest of een dokter bezocht en is er sprake van gehoorverlies.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

- 1) Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- 2) Presenteren op de SEH
- 3) Verdenking van een bacteriële infectie van onbekende oorsprong, primaire verdenking op urinaire oorsprong of primaire verdenking op abdominale oorsprong.
- 4) Nationale Early Warning Score (NEWS) van $\geq$ 5.
- 5) Vereiste intraveneuze antibioticabehandeling en ziekenhuisopname.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Werkdiagnose longontsteking op de SEH
- 2) Door chemotherapie geïnduceerde neutropenie, aangezien dit in de richtlijnen als een aparte entiteit wordt beschouwd.

- 3) Niertransplantatie in de voorgeschiedenis of reeds bestaand nierfalen gedefinieerd als een GFR <30, vanwege een relatieve contra-indicatie voor aminoglycosiden.
- 4) Allergie voor cefalosporines of aminoglycosiden, bekend vóór aanvang van de behandeling.
- 5) Reeds bestaande slechthorendheid bekend op het moment van presentatie op de SEH.
- 6) Geschiedenis van hart-, long- of levertransplantatie.
- 7) Bekende myasthenie of botulisme.
- 8) Een patiënt die langdurig een verblijfskatheter heeft gehad of met tussenpozen is gekatheteriseerd. Dit vanwege de aanbevolen empirische behandeling met een aminoglycoside volgens de SWAB-richtlijnen.
- 9) Gebruik van de medicatie cyclosporine, cisplatine, neuromusculair werkende spierverslappers, orale neomycine en orale paromomycine vanwege relatieve contra-indicatie voor aminoglycosiden.
- 10) Bekende kolonisatie met een 3e generatie cefalosporine-resistente bacterie relevant in de context van de infectie waarmee de patiënt wordt opgenomen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	25-05-2022
Aantal proefpersonen:	3140
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2021-001840-83-NL
CCMO	NL80310.041.22
Ander register	NL9429

Resultaten

Einddatum onderzoek:	31-05-2023
Totaal aantal deelnemers:	472

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely