**SAGA-trial**

‘Short-course aminoglycosides as adjunctive treatment in adults with sepsis’

Agenda:

1. Rationale
2. Doel studie
3. Studie design
4. Studie populatie
5. Exclusiecriteria
6. Eindpunten
7. Interventie
8. Dosering gentamycine bij obese patiënten
9. Contactgegevens
10. Bronnen

**1. Rationale:** In Nederland is er een grote variatie in de empirische behandeling van sepsis, voornamelijk rondom de noodzaak van het toevoegen van kortdurende aminoglycosiden bovenop cefalosporines. Echter, er is geen overtuigend bewijs dat een combinatie van cefalosporine met aminoglycoside zorgt voor een betere uitkomst. Tevens kunnen aminoglycosiden nadelige effecten hebben, zoals nefrotoxiciteit en ototoxiciteit. Voorgaande studies in patiënten met sepsis zijn uitgevoerd in kleinere populaties en keken voornamelijk naar langdurig gebruik van aminoglycosiden. Daarom is het van belang om een gerandomiseerde trial uit te voeren om het effect van het toevoegen van aminoglycosiden te bepalen. Deze studie zal uitgevoerd worden in ±10 Nederlandse ziekenhuizen.

**2. Doel studie:** Het bepalen van de effectiviteit, veiligheid, kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit en farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) targets van cefuroxim met kortdurende aminoglycoside in vergelijking met ceftriaxon monotherapie in patiënten met sepsis die zich presenteren op de spoedeisende eerste hulp (SEH) en opgenomen worden in het ziekenhuis.

**3. Studie design:** Cluster-randomized cross-over trial. Tijdens de studie zullen de ziekenhuizen gerandomiseerd worden, waarbij het ene jaar cefuroxim + aminoglycoside de standaardbehandeling wordt voor sepsis e.c.i., urosepsis en abdominale sepsis, en het andere jaar ceftriaxon monotherapie (en vice-versa).

**4. Studie populatie:** Volwassen met community-acquired sepsis (eci, urinewegen of abdominaal focus) op de SEH met een N/MEWS ≥ 5 en die opgenomen worden in het ziekenhuis waarbij empirische behandeling is geïndiceerd.

**5. 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.

**6. Eindpunten:**

* Primaire uitkomst: 30-dagen mortaliteit
* Secundaire uitkomsten: o.a. duur ziekenhuisopname, complicaties en heropname, bijwerkingen, kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit, PK/PD

**7. Interventie:** De studie is gebaseerd op de huidige antibiotica adviezen in de SWAB sepsis richtlijn en de SWAB urineweginfectie richtlijn 1,2: Het UMC Utrecht is het eerste jaar gerandomiseerd in:

* ***Cefuroxim IV (3dd 1500mg of 4500mg/24u met een oplaaddosis van 1500mg) met kortdurende aanvullende behandeling (1 – 2 dagen) van gentamicine IV 1dd 5-7 mg/kg.***

Meer informatie vindt je o.a. op het farmacotherapeutisch kompas.

Cefuroxim:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/cefuroxim__systemisch_>

Gentamycine: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/gentamicine__parenteraal_>

**8**. **Dosering gentamycine bij obese patiënten 3**

|  |  |
| --- | --- |
| Totale lichaamsgewicht (kg)  | Aminoglycoside dosering (mg)  |
| 100 – 120 | 480 |
| 120 – 140 | 560 |
| 140 – 160 | 600 |
| 160 – 180 | 680 |
| 180 – 200 | 760 |
| 200 – 220 | 800 |

Gebaseerd op aminoglycoside 1dd 5mg/kg.

**9. Contactgegevens:** Eva Koekenbier, arts-onderzoeker**,** e.l.koekenbier@umcutrecht.nl of via sagastudie@umcutrecht.nl

**10. Bronnen**

1. Sieswerda E, Bax HI, Hoogerwerf JJ, de Boer MGJ, Boermeester M, et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for empirical antibacterial therapy of sepsis in adults [Internet]. 2020. Available from: <https://swab.nl/en/richtlijnen-swab>

2. Terpstra ML, Geerlings SE, van Nieuwkoop C, van Haarst EP, Boom H, et al. Optimization of the antibiotic policy in the Netherlands: SWAB guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults [Internet]. 2020. Available from: <https://swab.nl/en/richtlijnen-swab>

3. Smit C, Wasmann RE, Goulooze SC, Hazebroek EJ, van Dongen EPA, et al. A Prospective Clinical Study Characterizing the Influence of Morbid Obesity on the Pharmacokinetics of Gentamicin: Towards Individualized Dosing in Obese Patients. Clin Pharmacokinet. 2019;58(10):1333-1343.