



PILADYS

PDE3 Inhibitors and Lactate Dynamics in Sepsis shock

A multicenter observational case control study

Over het onderzoek

Fosfodiësterase (PDE3)-remmers (bijvoorbeeld Milrinone) hebben onder andere positief inotrope en vaatverwijdende eigenschappen. Ze worden in sommige centra gebruikt bij patiënten met septische shock en een verhoogd lactaat met als oogmerk het verbeteren van de hemodynamiek en de orgaanperfusie, mogelijk resulterend in verhoogde lactaatklaring. Het is op dit moment onbekend of dit effect aanwezig is.

Doel

Het doel van deze studie is om bij patiënten met septische shock en een verhoogd lactaat vast te stellen of PDE3-remmers een gunstig effect hebben op de daling van lactaatpiegels in vergelijking met gematchte patiënten die geen behandeling met PDE3-remmers hebben gehad. Daarnaast willen we onderzoeken of er een correlatie is tussen lactaatklaring en klinische uitkomst.

Werkwijze

In dit observationele onderzoek willen we circa 250 patiënten includeren die tussen 2015 en heden behandeld zijn voor septische shock op Nederlandse intensive care afdelingen. We includeren circa 50 patiënten die naast catecholaminen met een PDE3-remmer behandeld zijn; dit is de interventiegroep. Ongeveer 200 patiënten die alleen met catecholaminen (noradrenaline met eventueel aanvullend dobutamine) zijn behandeld vormen de controlegroep.

Studie-inclusie start op het moment van IC-opname, daarnaast moet er sprake zijn van:

1. Een nieuwe infectie;
2. Behandeling van shock met noradrenaline;
3. Twee opeenvolgende arteriële lactaatconcentraties van ≥ 4 mmol/L met ten minste 4 uur tussen de metingen.

Parameters die we zullen vervolgen zijn: seriële lactaatbepalingen, bloeddruk, SOFA-scores en toediening van noradrenaline, inotropica, en PDE3-remmers gedurende drie dagen. Klinische

eindpunten zullen zijn: De verandering in mate van orgaanfalen, duur van de IC- en ziekenhuisopname en de 28-dagen mortaliteit.

Deze data kunnen door lokale medeonderzoekers uit de deelnemende centra uit bestaande medische dossiers worden verkregen en worden ingevoerd in een elektronische database (via beveiligde internet-link).

Meedoen

Voor deelname aan dit onderzoek is geen financiële beloning; deelname is vrijwillig. Met meerdere deelnemende afdelingen is dit onderzoek binnen afzienbare tijd af te ronden en kunnen deelnemende onderzoekers coauteur worden. Alle instituten die patiënten aanleveren zullen in de publicatie vermeld worden als “contributing centre”. Lokale onderzoekers die de data van 10 patiënten of meer invoeren zullen vermeld worden als “contributing investigator”, en als zodanig in PubMed terug te vinden zijn. Lokale onderzoekers die de gegevens van 25 patiënten of meer invoeren worden als medeonderzoeker beschouwd. Zij zullen in het schrijfproces worden betrokken en coauteur worden.

Medisch-ethische toetsing

De METC van het Radboudumc heeft dit onderzoek beoordeeld als niet-WMO-plichtig. Omdat er een beperkte hoeveelheid niet-identificeerbare data door lokale behandelaars uit het dossier worden geëxtraheerd en geanonimiseerd wordt aangeleverd, is er geen informed consent van de patiënt/familie nodig. De beoordeling van de METC is als bijlage toegevoegd aan dit document.

Geïnteresseerd?

Het protocol van dit onderzoek kunt u in de bijlage vinden.

Als u wilt deelnemen, mail uw naam en instituut o.v.v. PILADYS naar Pleun Hemelaar (pleun.hemelaar@radboudumc.nl). U krijgt dan een account in Castor EDC (elektronisch case report form) waar u de patiëntgegevens kunt invoeren.

Indien u meer informatie wilt over dit onderzoek, neemt u dan contact op met een van de volgende hoofdonderzoekers:

Claire Slegers	c.slegers@dz.nl
Huib van den Oever	h.vandenoever@dz.nl
Pleun Hemelaar	pleun.hemelaar@radboudumc.nl
Peter Pickkers	peter.pickkers@radboudumc.nl

Supervisie

Dit onderzoek wordt gefaciliteerd door Research Collaboration Critical care in the Netherlands, RCCNet, en wordt begeleid door Prof. Peter Pickkers (Radboudumc Nijmegen).

Bijlage 1. Beoordeling METC

Bijlage 2. Onderzoeksprotocol

Titel: PDE3 inhibitors and lactate dynamics in septic shock. A multicenter observational case control study
Dossiernummer: 2019-5748

Geachte mevrouw Hemelaar,

In antwoord op uw brief van 23 oktober 2019 bericht ik u als volgt.

Geen WMO-plicht

In bovenvermeld onderzoek worden de betreffende onderzoeksdeelnemers niet aan (zodanige) handelingen onderworpen of wordt hen geen (zodanige) gedragswijze opgelegd, dat het onderzoek moet worden aangemerkt als een onderzoek dat onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO) valt. Voor de uitvoering ervan is dan ook geen positief oordeel vereist van de CMO regio Arnhem – Nijmegen of een andere erkende toetsingscommissie.

Lokale beoordeling CMO Radboudumc

Met inachtneming van de geldende regelgeving ter zake heeft de lokale CMO van het Radboudumc ("CMO-light") geen bezwaar tegen de uitvoering van het onderzoek.

Als aan deelnemers toestemming wordt gevraagd dan attendeert de commissie er graag op dat (voor zover dit niet al in de informatie is opgenomen) deelnemers (conform de AVG) over hun rechten bij de verwerking van persoonsgegevens geïnformeerd moeten worden (de model proefpersoneninformatie op <http://www.ccmo.nl/> en m.n. paragraaf 10, is daarvoor als voorbeeld te gebruiken).

Dit besluit is gebaseerd op de documenten zoals vermeld in de appendix 1.

Voor de goede orde laat ik u weten dat de verklaring van geen bezwaar van de lokale CMO Radboudumc alleen geldt voor het onderzoek voor zover het in het Radboudumc wordt uitgevoerd. Als het onderzoek ook zal worden uitgevoerd in andere centra, doet u er goed aan per centrum na te gaan of er aldaar een lokale toetsingsprocedure is.

Ik vertrouw erop u met dit bericht van dienst te zijn.

Met vriendelijke groet,
Prof. dr. P.N.R. Dekhuijzen, voorzitter

Concernstaf Kwaliteit en Veiligheid
Commissie Mensgebonden Onderzoek
commissiemensgebondenonderzoek@radboudumc.nl
T (024) 3613154

Radboud universitair medisch centrum
Geert Grooteplein (route 629), Nijmegen
www.radboudumc.nl
www.cmuregio-a-n.nl

Appendix 1

Aanbiedingsbrief van P. Hemelaar d.d. 29 augustus 2019
Aanbiedingsbrief van P. Hemelaar d.d. 27 september 2019
Aanbiedingsbrief van P. Hemelaar d.d. 23 oktober 2019
Protocol. Versie 2 oktober 2019

Dear mrs. Hemelaar,

On behalf of the research ethics committee of the Radboud University Nijmegen Medical Centre I hereby let you know that the abovementioned study doesn't fall within the remit of the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO).

The study has been reviewed by the ethics committee on the basis of the Dutch Code of conduct for health research, the Dutch Code of conduct for responsible use, the Dutch Personal Data Protection Act and the Medical Treatment Agreement Act

The ethics committee has passed a positive judgment on the study.

The documents mentioned in appendix 1 have been reviewed.

Best regards,
Prof. dr. P.N.R. Dekhuijzen, Chairman
Research Ethics Committee
Radboud University Nijmegen Medical Centre

SHORT RESEARCH PROTOCOL

The PILADYS study

PDE3 inhibitors and lactate dynamics in septic shock

A multicenter observational case control study

Title research proposal	<u>The PILADYS study</u> The effects of PDE3-inhibitors on lactate dynamics in septic shock
Name (last, initials)	Slegers, C.A.D. ¹ Oever, H. van den ¹ Hemelaar, P. ² Pickkers, P. ² (PI)
Department	1. Dept. of Intensive Care Medicine, Deventer Hospital, Deventer, Netherlands 2. Dept. of Intensive Care MedicineRadboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands
Address	1. Nico Bolkesteinlaan 75, Postbus 5001, 7416 SE Deventer 2. Geert Grooteplein Zuid 10, Postbus 9101, 6525 GA Nijmegen
Phone / Fax / Email	Email: Pleun.hemelaar@radboudumc.nl Phone: +31(0)243668420
Summary of the research proposal (2,500 characters max)	<p>Multicenter case control study to determine the effects of PDE3-inhibitors on the lactate dynamics in patients with septic shock.</p> <p>PDE3-inhibitors exert inotropic and vasodilatory properties. They are used in some centers in patients with septic shock and an elevated lactate, aiming to improve hemodynamics and organ perfusion resulting in an increased lactate clearance. It is currently unknown if this is the case.</p> <p>We will include appr. 250 patients that have been treated for septic shock from 2015 to present at Dutch intensive care units. Appr. 50 patients will have been treated with PDE3-inhibitors in addition to norepinephrine (intervention group), and appr. 200 patients will have received norepinephrine only (control group). Study inclusion will start at ICU admission, in case of norepinephrine therapy initiation and arterial lactate levels of ≥ 4 mmol/L. We will record serial serum lactate levels, blood pressure, SOFA scores, and norepinephrine, inotropics and milrinone administration for three days, and clinical end points such as resolution of organ dysfunction, ICU/hospital length of stay and mortality up to day 28. All patient data will be obtained by investigation of existing medical records and the Patient Data Management System (PDMS).</p> <p>The objective of this study is to gain insight whether PDE3-inhibitors have a positive effect on the decrease of lactate levels in patients with septic shock compared to matched patients that did not receive treatment with PDE3-inhibitors. We also intend to determine if there is a correlation between lactate clearance and clinical outcome.</p> <p>The results will indicate if future prospective research is needed to support the positive effect of PDE3-inhibitors on lactate dynamics in patients with septic shock.</p>
Relevant publications of the requestor related to the project (five most relevant)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ginwalla, M et al. Heart Fail Clin. 2018 Oct;14(4):601-616 2. Jansen, T.C. et al. Crit Care Med. 2009 Aug;37(8):2369-74 3. Tang, X. et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015 Sep;117(3):186-94 4. Yamashita, S. et al. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2018 sep;391(9):1021-1032
Summary of the research activities of the requestor (2,000	We will record serial serum lactate levels, blood pressure, SOFA scores, and norepinephrine, inotropics and milrinone infusion rates for three days, and clinical end points such as resolution of organ dysfunction, ICU/hospital length of stay and mortality

<p>characters max.)</p>	<p>up to day 28. All patient data will be obtained by investigation of existing medical records and the Patient Data Management System (PDMS).after admission to the ICU. This study is predominantly retrospective and for the duration of the study prospective. Patients will not be randomized, nor are there any study-related procedures. Data obtained during clinical treatment will be used only.</p>
<p>Introduction (incl. preliminary results)</p>	<p>Septic shock is the most common cause of death in intensive care units. It has a mortality rate of 40-60%. First-line therapeutic strategy includes administration of intravenous fluids, but this is often insufficient to stabilize the patient's condition. Consequently the use of catecholamines, such as norepinephrine and dobutamine, are frequently required to achieve minimally acceptable mean arterial pressures to maintain organ perfusion. However, catecholamines have important adverse effects and may even increase mortality rates. One of the cornerstone parameters in monitoring organ perfusion in (septic) shock is lactate concentration. We assume a possible positive effect of PDE3-inhibitors in addition to norepinephrine on lactate dynamics in septic shock, but clinical evidence is currently lacking. In the present study we want to determine whether PDE3-inhibitors have a positive effect on the decrease of lactate levels in patients with septic shock compared to the control group that was not treated with PDE3-inhibitors. We also intend to determine if there is a correlation between lactate clearance and clinical outcome.</p> <p>Background information PDE3-inhibitors:</p> <p>The myocardial effects of PDE3-inhibitors (milrinone, enoximone) are mediated through inhibition of myocardial phosphodiesterase III. This Inhibition results in accumulation of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and consequently increased calcium influx through voltage-dependent channels which increases myocardial contractility. PDE3-inhibitors improve the hemodynamic parameters of patients with severe heart failure through an increase in cardiac output and a decrease in left and right heart filling pressures as well as a reduction in systemic vascular resistance. Myocardial oxygen demand is unaltered because peripheral vasodilatation reduces wall stress and counteracts the increased oxygen requirement necessary to support enhanced contractility. This therapeutic profile differs from that of inotropic agents such as dobutamine and vasodilators such as nitroprusside and makes it suitable for patients with septic cardiomyopathy.</p>
<p>Aims of the study</p>	<p>Primary objective:</p> <p>To determine the effect of PDE3-inhibitors on the decrease of lactate levels in patients with septic shock.</p> <p>Secondary objective:</p> <p>To determine if there is a correlation between lactate clearance and clinical outcome.</p>
<p>Plan of investigation (incl. detailed methodology) of the proposed project</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age > 18 years - ICU admission for septic shock - Arterial Lactate concentration \geq 4 mmol/L at ICU admission

	<p>- Treated with norepinephrine</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p><i>None.</i></p> <p><u>Timing of data collection:</u></p> <p>(lactate concentration, norepinephrine/PDE3-inhibitor/dobutamin infusion rates, SOFA scores)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ICU admission 2. During first 24 hours after ICU admission 3. Day +1 4. Day +2 5. Day +3 <p>ICU length of stay and mortality up to day 28.</p> <p><u>Analysis</u></p> <p>Baseline demographic characteristics will be compared between the PDE3-inhibitor group and control group. In case relevant differences are present, a sensitivity analysis on matched controls will be performed.</p> <p>We will look at lactate concentrations over time and compare its kinetics between the PDE3-inhibitor group and control group. For patients that die within 3 days, last observation carried forward will be applied for lactate concentrations. In addition, changes in SOFA scores will be compared between groups. Patients that die will be appointed the maximal SOFA score from that moment onwards.</p>
Indication of the project duration	Appr. 6 months
Expected benefits from this project (expected results and impact on the research field)	As this is an observational study, there are no direct benefits or risks for the patients. This study may lead to important insights concerning the effects of PDE3-inhibitor therapy in patients with septic shock. Besides hypothesis generating, it will pave the way for larger prospective studies in which the clinical relevance of PDE3-inhibitors in patients with septic shock can be further explored.
Is there a risk of clinically relevant chance findings	There will be no direct benefit or burden to the patients. There are no safety risks involved. This study will only record clinically obtained data from existing medical records. Therefore, there is no risk for incidental findings that may be clinically relevant or burdensome to the patients involved.
Collaborators	Depts. of Intensive Care Medicine in the Netherlands (Radboudumc, Deventer Hospital and participating Dutch ICU's).
Number of patients needed to be included (explain!)	Appr. 250 patients
Informed consent	The patient data will be entered in the database in an anonymized manner in

(written permission available / disease-specific or general consent)	accordance with current privacy regulations. The study is predominantly retrospective (and only partly prospective for the duration of the conduct). Therefore, no informed consent is required. “This study complies with “Reglement verwerking van patiëntgegevens (privacy reglement) (Versie 5)” which states: Wetenschappelijk onderzoek met persoonsgegevens kan zonder toestemming van de betrokkene worden verricht indien: a. het vragen van toestemming in redelijkheid niet mogelijk is en met betrekking tot de uitvoering van het onderzoek is voorzien in zodanige waarborgen dat de persoonlijke levenssfeer van de betrokkene niet onevenredig wordt geschaad, of b. het vragen van toestemming, gelet op de aard en het doel van het onderzoek in redelijkheid niet kan worden verlangd en de behandelend arts zorg heeft gedragen dat de gegevens in zodanige vorm worden verstrekt dat herleiding tot individuele natuurlijke personen redelijkerwijs wordt voorkomen. In bovengenoemde gevallen is verstrekking slechts mogelijk indien: <ul style="list-style-type: none">- het onderzoek van algemeen belang is;- het onderzoek niet zonder de desbetreffende gegevens uitgevoerd kan worden, en door de betrokkene geen bezwaar is gemaakt.”
Kind and number of biomaterial samples necessary to carry out the proposal.	None.
Financial support for the project indicating the financial bodies: government, pharmaceutical industry, private funds, others,...	The study is sponsored by the departments of intensive care medicine Deventer and Radboudumc Nijmegen. There is no conflict of interest related to this study.