

Dexamethasone for Cardiac Surgery II trial

Gepubliceerd: 07-07-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van de effecten van intraoperatieve toediening van dexamethason op het postoperatieve herstel na hartchirurgie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Verrichtingsgerelateerde letsels en complicaties NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55453

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De DECS-II trial

Aandoening

- Verrichtingsgerelateerde letsels en complicaties NEG
- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Cardiale chirurgie, open-hartoperaties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dexamethason, Hartchirurgie, Routine zorg

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor deze studie is het aantal dagen in leven en thuis gedurende de eerste 30 dagen na de operatie (DAH30).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn onder andere ernstige complicatie (myocardinfarct, CVA, overlijden), beademingsduur, postoperatieve troponine-waarde (myocardschade, en infecties).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Open-hartchirurgie met cardiopulmonale bypass (CPB) is een uniek model van systemische inflammatie in de mens, omdat al met behandeling kan worden begonnen voordat de inflammatoire stimulus (veroorzaakt door chirurgie, CPB) daadwerkelijk optreedt. De ontstekingsreactie die tijdens en na hartchirurgie en CPB optreedt, speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in de ontwikkeling van een groot aantal postoperatieve complicaties. Gedereguleerde ontsteking leidt tot een ernstige systemische ontstekingsreactie syndroom (SIRS), en is geassocieerd met hemodynamische instabiliteit, respiratoire complicaties en orgaandisfunctie. Hierdoor wordt het postoperatieve herstel van de patiënt vertraagd, en neemt de kans op postoperatieve complicaties en een langdurige verblijf in het ziekenhuis sterk toe.

Hoge doses corticosteroïden verminderen de inflammatoire response na een hartoperatie met CPB, en worden daarom in een aantal landen, waaronder Nederland, vaak gebruikt. Dit is echter minder vaak het geval in een groot aantal andere landen, zoals Australië, de VS en Canada. Steroïden onderdrukken weliswaar betrouwbaar de activatie van het immuunsysteem rondom een hartoperatie, maar de effecten op relevante klinische outcomes zijn nog steeds niet helemaal duidelijk. De huidige evidence rondom de effecten van steroïden tijdens hartchirurgie worden gedomineerd door de resultaten van twee grote gerandomiseerde studies: de DECS trial (n = 4494) en de SIRS trial (n = 7.507). Zowel DECS en SIRS randomiseerden patiënten die hartchirurgie ondergingen tussen een hoge intraoperatieve dosis steroïden (respectievelijk dexamethason 1 mg/kg, of 500 mg methylprednisolon) of placebo. De resultaten van beide studies

suggereerden een mogelijke reductie van ernstige complicaties en sterfte door steroïden. Vooraf geplande subgroepanalyses in DECS studie lieten zien dat dexamethason de kans verlaagden op respiratoir falen (3,0% tegenover 4,3%, $p = 0,02$) en infectie (9,5% vs. 14,8%, $p = 0,009$), en een leidden tot een kortere ziekenhuisopname (mediaan 8 [7-13] vs. 9 [7-13] dagen, $p = 0,009$). Ook ernstig nierfalen (behoefte aan RRT) kwam minder voor: 0,4% tegenover 1,0%, $P = 0,04$. Daarentegen was in de SIRS trial het gebruik van methylprednisolon geassocieerd met een hogere incidentie van myocardiale schade (gemeten als verhoging van CK-MB). Echter, geen van beide studies liet een hoger risico op een myocardinfarct (MI) zien. Een andere opvallende bevinding was dat bij vooraf geplande subgroep analyses in de DECS studie van verschillende leeftijdsgroepen, er een reductie was in het primaire samengestelde eindpunt (RR 0,74 [95% CI: 0,58-0,95], $P = 0,017$); respiratoir falen (RR 0,62 [95% CI: 0,42-0,91], $P = 0,014$); en mogelijk sterfte (RR 0,53 [95% CI: 0,26-1,10], $P = 0,08$) in patiënten jonger dan 75 jaar. Dit interactie effect voor leeftijd wordt ondersteund door de in een andere studie aangetoonde hogere C-reactive protein (CRP) waarden bij jongere patiënten in de DECS studie. Daarom is het zeer aannemelijk dat steroïden gedereguleerde ontsteking kunnen onderdrukken en outcomes na hartchirurgie kunnen verbeteren, als ze gericht worden gebruikt in een minder oude (dat wil zeggen <75 jaar) patiëntenpopulatie, waar de ontstekingsreactie meer uitgesproken is.

In de voorgestelde studie zal een nieuw trial design worden gebruikt, met als doel om de efficiency van klinisch trials binnen routine-zorg te verhogen. Om maximale impact te hebben, moeten zulke trials robuust zijn (interne validiteit) en ook pragmatisch (externe validiteit). Over het algemeen moeten er vele duizenden patiënten worden geïncludeerd, waardoor ze veel geld kosten, het vaak jaren duurt voordat ze zijn afgerond, en daarna nog eens vele jaren voor implementatie van de resultaten in de klinische praktijk. In deze context worden investigator-initiated studies steeds moeilijker om uit te voeren. Er is een toenemende roep om meer efficiency in klinisch onderzoek, wat heeft geleid tot een toegenomen interesse in alternatieve trial designs. Er is daarmee ook steeds meer vraag naar low-cost, grote, simpele gerandomiseerde studies, inclusief studies waarbinnen gebruik wordt gemaakt van bestaande registraties en patiënten-cohorten.

We stellen daarom een studie voor waarin gebruik wordt gemaakt van het *standard practice-preference randomised consent* (SPP-RC) design. In dit design zal binnen Nederland gebruik worden gemaakt van een 'modified consent' procedure. Hierbij wordt patiënten eerst gevraagd om toestemming voor deelname aan het DECS-II cohort, en voor randomisatie tussen gebruik van de standaard behandeling (in dit geval het gebruik van dexamethason volgens protocol als onderdeel van de cardio-anesthesiologische behandeling tijdens hartchirurgie) en een behandeling die afwijkt van de standaard (in dit geval het weglaten van dexamethason in de cardio-anesthesiologische behandeling). Bij deze randomisatie is gekozen voor een 2:1 verhouding, met een voorkeur voor de standaardbehandeling. Patiënten die gerandomiseerd worden naar de niet-standaard behandeling, zullen worden benaderd voor additionele toestemming

voor deze alternatieve behandeling.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van de effecten van intraoperatieve toediening van dexamethason op het postoperatieve herstel na hartchirurgie.

Onderzoeksopzet

De DECS-II studie is een pragmatische, assessor-blinde, gerandomiseerde klinische trial, waarin toediening van een enkele dosis van dexamethason, 1 mg/kg (routine zorg in het UMC Utrecht), wordt vergeleken met het niet toedienen van dexamethason (niet-routine zorg in het UMC Utrecht) als onderdeel van de anesthesiologische zorg tijdens hartchirurgie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het niet toedienen van dexamethason als onderdeel van de routine cardio-anesthesiologische zorg. Deze interventie zal worden vergeleken met de routine zorg in het UMC Utrecht, die bestaat uit het toedienen van een enkele dosis dexamethason (1 mg/kg).

Inschatting van belasting en risico

Dexamethason wordt al zeer lange tijd gebruikt voor een breed scala aan indicaties. Binnen de context van hartchirurgie wordt dexamethason al tientallen jaren routinematig gebruikt in veel Nederlandse hartcentra als betrouwbare remmer van de perioperatieve inflammatoire respons, terwijl de toediening in veel andere landen veel minder gebruikelijk is. Desalniettemin, worden beide praktijken (het wel en niet geven van steroïden tijdens hartchirurgie) als veilig beschouwd, en zijn de uitkomsten na hartchirurgie in deze landen over het algemeen vergelijkbaar. Omdat beide praktijken gebruikelijk zijn en als veilig worden beschouwd, wordt het risico voor de patiënten die deelnemen aan deze studie als laag ingeschat, en lijkt het dus acceptabel om patiënten te vragen deel te nemen aan deze studie.

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)

Volwassen patiënten die hartchirurgie ondergaan
Electieve of semi-selectieve hartchirurgische procedure
Operatie is on-pump (= met gebruik van hartlongmachine)
Leeftijd ≤ 75 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd > 75 years
Preoperatief gebruik van systemische corticosteroïden
Spoed hartchirurgie
Diabetes mellitus type 1
Sepsis
Endocarditis

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-10-2018
Aantal proefpersonen:	1400
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2021
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	EUCTR2017-002494-19-NL
CCMO	NL61864.041.17