

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásetikai Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.³ Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztességes, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

A téma megnevezése (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

Az interstitialis folyadékfelszaporodás vizsgálata tüdő ultrahanggal aorta sztenózisban és megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

A kérelem iktatási száma: 131/2019-SUTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Ágoston Gergely, egyetemi adjunktus

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Korábbi vizsgálatok alapján a tüdő ultrahangozás alkalmával meghatározható B-vonalak száma, szoros összefüggést mutat a tüdőben felhalmozódott extravaszkuláris

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial)*: fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

² Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

folyadékmennyiséggel. A B vonalak a pleura felszínérő kiinduló, tüstökösszerű nyalábok, melyek a tüdő interstitiumában felhalmozódó folyadékot jelzik. Pulmonális pangás esetén a hagyományos mellkasröntgennél és fizikális vizsgálatnál nagyobb érzékenységű modalitás. Sugárzásmentes vizsgálóeljárás, rövid ideig tart, a diagnózis felállításában, pontosításában segít, elsajátítása rövid tanulási periódust igényel. Az Európai Kardiológus Társaság Kardiovaszkuláris Képző Munkacsoportjának (ESC-EACVI) szakmai irányelvei is javasolják a vizsgálóeljárás alkalmazását.

Az aorta sztenózis hosszú ideig tünetmentes, idővel azonban a bal kamra adaptációs mechanizmusai kimerülnek és a csökkent szisztolés, valamint diasztolés funkció szívelégtelenséghez vezet. A szívelégtelenség tüneteinek kialakulása meghatározó prognosztikai tényező aorta billentyű szűkületben. A témában aktuálisan végezett kutatások eredményei alapján az aorta sztenózisban szenvedő betegek prognózisát a billentyű szűkületének mérőszámai mellett a billentyűszűkület miatt kialakult strukturális és funkcionális szövődmények is meghatározzák. Ilyen meghatározó paraméterek a következményes mitrális regurgitáció, tágult bal pitvar, pulmonális pangás, emelkedett pulmonális nyomás.

A megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) jelentős egészségügyi probléma, prevalenciája folyamatosan növekszik. A HFpEF diagnózisa a mindennapi gyakorlatban sokszor kihívást jelent. A tüdő ultrahangozása, valamint az új echocardiographiás technikák, úgymint a bal pitvar deformáció analízisével nyert funkcionális paraméterek ígéretes technikának bizonyulnak a HFpEF szűrésében.

Kutatási terveink szerint a fent említett két betegpopulációban (aorta sztenózis, HFpEF) határoznánk meg tüdőultrahanggal a B-vonalak számát, és vetnénk össze a szívelégtelenségre, pulmonális pangásra jellemző hagyományos szívultrahangos paraméterekkel, valamint a szívelégtelenségben standard diagnosztikus markernek számító NTpro-BNP szinttel. Utánkövetéses vizsgálatokat is tervezünk, mellyel feltárnánk a tüdőultrahangos vizsgálat prognosztikus szerepét. Nemkívánatos események, klinikai végpontok megfigyelésével határoznánk meg a B-vonalak számának túlélésre kifejtett hatását. Kemény klinikai végpont a halálesemény, aorta sztenózis miatti műtét lenne. Puha végpontnak tekintjük a szívelégtelenség miatti hospitalizációt, sürgősségi ambulancián történő megjelenést szívelégtelenség miatt, diuretikus terápia dózisének

emelését. Az eredmények várhatóan hozzájárulnak a tüdő ultrahang gyakorlati alkalmazásának elterjedéséhez és indikációjának kiterjesztéséhez, mellyel könnyebben diagnosztizálhatóvá válik a szubklinikus pangás és pontosabb prognózis-meghatározást tesz lehetővé.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

1. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2097-104.
2. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2017 Sep;19(9):1154-1163.
3. Miglioranza MH, Picano E, Badano LP, Sant'Anna R, Rover M, Zaffaroni F, Sicari R, Kalil RK, Leiria TL, Gargani L. Pulmonary congestion evaluated by lung ultrasound predicts decompensation in heart failure outpatients. *Int J Cardiol*. 2017 Aug 1;240:271-278.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A kutatásba a kardiológiai ambulancián, járóbeteg ellátás keretén belül vizsgált betegek kerülnének beválasztásra.

Beválasztási kritériumok:

- 18 év feletti életkor
- közepes fokú aorta sztenózis (átlaggrádiens 20-40 Hgmm vagy AVA 1-1,5 cm²)
- súlyos aortasztenózis (átlaggrádiens >40 Hgmm vagy AVA <1 cm²)
- "low flow- low gradient" aorta sztenózis (átlaggrádiens <40 Hgmm és AVA <1.0 cm² és a balkamrai ejekciós frakció <50% illetve a stroke volume index <35 ml/m²)
- A szimptomás súlyos aorta billentyű szűkülettel élő betegek akkor kerülnek beválogatásra, amennyiben visszautasították a műbillentyű-beültetést, vagy maga a műtét kontraindikált magas rizikó miatt, illetve ha mégis műbillentyű-implantációra

vár a páciens, az a vizsgálat kezdetétől számított 6 hónapon belül nem fog megtörténni.

- A vizsgált betegek további csoportját a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenséggel diagnosztizált betegek képezik (bal pitvari térfogat index >34 mL/m² vagy bal kamrai izomtömeg index ≥ 115 g/m² férfiaknál vagy ≥ 95 g/m² nőknél, vagy $E/e' \geq 13$, átlagolt $e' < 9$ cm/s)

Kizárási kritériumként szerepel:

- A közepes fokú vagy súlyos aorta regurgitáció, súlyos fokú mitralis regurgitáció
- Súlyos interstitialis tüdőbetegség, aktív tüdőgyulladás vagy más akut tüdőbetegség, pulmonális hipertónia, előrehaladott krónikus obstruktív tüdőbetegség
- Malignus folyamat fennállása (kivéve: bőr lokalizált bazálsjtes carcinómája vagy lokalizált prosztatata karcinóma),
- Szívizombetegség (dilatatív, hypertophiás, infiltratív cardiomyopathia)
- Kardiális reszinkronizációs terápiában részesülő betegek

4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora

A tervezett betegszám 100 beteg az aorta stenosisos csoportban, továbbá 100 beteg a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen csoportban. A nemek aránya terveink szerint 1:1 arányú. 18 év feletti életkor az alsó korhatár, felső korhatárt nem határozzuk meg.

5. A kutatás módszerei

Vizsgálatunk prospektív jellegű

A vizsgálatba ismert, korábbiakban már diagnosztizált és gondozott aorta sztenózisos betegeket vonunk be. A betegek lehetnek panaszosak és panaszmentesek is egyaránt. A vizsgálat alanyok további csoportját a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen betegek képezik. A vizsgált betegeknél részletes echocardiographiás vizsgálat történik, mely magába foglalja, a szív üregek dimenziójának, térfogatának mérését, szisztolés funkció

meghatározását, valamint részletes diasztolés funkció meghatározás történik (pulzatilis és szöveti Dopplerrel). Modern echocardiographiás technikákat is implementálnánk a kutatásba, bal kamra longitudinális strain meghatározást, valamint bal pitvari deformáció analízist végeznénk. Az echocardiographiás vizsgálat paramétereit az Európai Kardiológus Társaság, Kardiovaszkuláris Képpalkotó Munkacsoportjának (EACVI) irányelvei alapján mérnénk minden esetben. A tüdő ultrahangozása során a B vonalak számát, az elülső és hátsó mellkasfalán határoztuk meg. Az ultrahangos vizsgálatok mellett pro-BNP szint mérés is történik.

6. A kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események lehetősége, a bekövetkezésük esetén a követendő eljárások

A nyugalmi echocardiographiás és tüdőultrahangos vizsgálat során az alanyt semmilyen egészségre káros hatás nem éri. Kedvezőtlen eseményként egyedül a transzducer nyomására egyéni érzékenység alapján kialakuló enyhe fájdalom merülhet fel. Ezt a kellemetlenséget a vizsgálatot végző személyzet minden esetben minimalizálni igyekszik, és az alany kérésére a vizsgálat bármikor megszakítható.

Az NT-proBNP mérés kapilláris vérből történik gyorseszttel. A vérvétel így egy tűszúrásból minden esetben megoldható, a fájdalom minimalizálható, és a vénás vérvétellel járó szövődmények (heamatoma, thrombophlebitis) kizárhatók.

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

A páciens adatait a vizsgálat során csak a kutatásban részt vevő személyek ismerhetik meg. A vizsgálati adatokat név nélkül kezeljük kódszámmal ellátva. Az adatfeldolgozás innen történik, beteg személyes adatai nélkül, kódszámmal. A beteg adatok és a kódszám összeolvasását - a betegazonosítást, csak a kutatásban részt vevő, az etikai engedélyben feltüntetett kutatók végezhetik el. A beteg a vizsgálatba történő belépéskor beleegyező nyilatkozatot ír alá melyben tájékoztatjuk az adatszolgáltatásról.

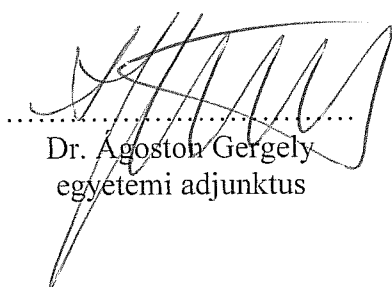
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A mért eredményeket átlaggal, valamint standard deviációval jellemezzük. Statisztikailag szignifikánsnak tekintjük az eredményt $p < 0,05$ esetében. A B vonalak, valamint az echocardiographiás paraméterek közötti összefüggést az eloszlástól függően korrelációs

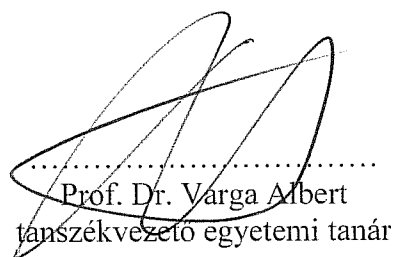
analízissel hasonlítjuk össze. A paraméteres eljárásokat különbségét egymintás, valamint kétmintás T próbával hasonlítjuk össze. A nem-paraméteres változók esetén khi négyzet próbát alkalmazunk.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

Szeged, 2019. június 11.



.....
Dr. Agoston Gergely
egyetemi adjunktus



.....
Prof. Dr. Varga Albert
tanszékvezető egyetemi tanár