

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 tisztessége, 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)

A vasháztartás monitorozásának és terápiájának szükségessége gyulladósos bélbetegségben-prospektív tanulmány

A kérelem iktatási száma: 58/2021-SZTE RKEK

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Prof. Dr. Molnár Tamás, belgyógyász-gasztroenterológus, egyetemi tanár

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Prospektív vizsgálatunk során célul tűztük ki, hogy a gyulladósos bélbetegségben szenvedők körében felmérjük az intravénás vaspótlás használatának effektivitását és

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.

biztonságosságát, és az esetleges szövődményeket lejegyezzük. A vérszegénység a gyulladáshos bélbetegség (IBD) gyakori szövődménye, melynek számos oka van. Az anaemia leggyakoribb oka azonban a vashiány. A vashiányos vérszegénység (IDA) a fekélyes nyálkahártya krónikus vérveszteségének és / vagy a csökkent vasbevitelnek és felszívódásnak is tulajdonítható. Az intravénás vas-karboximaltóz egy stabil, nemextránvas készítmény, amely tulajdonságai lehetővé teszik 750 vagy 1000 mg egyszeri dózisok beadását rövid időközönként. Randomizált kontroll vizsgálatok alapján a ferrokarboximaltóz hatékonynak és jól tolerálhatónak bizonyult az IDA-ban szenvedő IBD-s betegek körében.

Hipotézisek:

Az IBD kezelésében fontos lenne a vasháztartás monitorozása és terápiája.

A terápiaoptimalizálás és az intravénás vaspótlás együttesen hatékonyabb az IDA korrigálásában, mint a terápiaoptimalizálás vagy az intravénás vaspótlás önmagában.

Az intravénás vaspótlás nem rontja az IBD aktivitását.

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

1: Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:1101–6.

2: Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis.* 2015; 211–222.

3: Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009; 69:739-56.

4: Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGICor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2011;141:846–853.

5: Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. A Novel Intravenous Iron Formulation for Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: The Ferric Carboxymaltose (FERINJECT®) Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1182–1192.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A gyulladáshos bélbetegséggel és vashiányos anaemiával diagnosztizált kb. 60-100 beteget a betegségük aktivitása alapján 1: 1 arányban randomizáljuk a terápia optimalizálásához

vagy az intravénás ferri karboximaltóz terápiához vagy mindkettőhöz. A részvétel önkéntes, anyagi juttatással nem jár.

Bevonási kritérium:

- aláírt, tájékozott beleegyezés
- a gyulladós bélbetegségek (IBD) megerősített diagnózisa legalább 3 hónappal a felvétel előtt, klinikai tünetek, radiológiai, endoszkópos és szövettani vizsgálatok alapján
- 18 év felett
- a beteg alkalmas intravénás vasterápiára
- vashiányos vérszegénység (IDA) diagnosztikai kritériumai:
 - a, inaktív IBD-s, női betegek hemoglobinszintje 7-12 g/dl között, míg férfi betegeknél 7-13 g/dl között, ÉS ferritin szint <30 ng/ml alatt VAGY ferritin szint <100 ng/ml alatt ÉS transzferrin szaturáció <20 %
 - b, aktív IBD-s betegek: hemoglobinszint ≤ 10 g / dl
 - c, a betegség aktivitásától függetlenül, IBD-betegek, akiknél korábban intolerancia volt az orális vaspótlásra, női betegeknél 7-12 g/dl, férfiakban 7-13 g/dl, ÉS <30 ng/ml alatti ferritinszint, VAGY ferritinszint <100 ng/ml ÉS transzferrin telítettség <20% (2,4)
- Fogamzóképes női betegeknél bele kell egyezniük a megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazásába a vizsgálat végéig.

Kizárási kritérium:

- vashiányon kívüli egyéb okok miatt vérszegénységben szenvedő betegek
- a, súlyos malabszorpciós szindróma
- b, immunszuppresszánsok alkalmazása (immunszuppresszánsok megengedettek, amennyiben nincs bizonyíték arra, hogy az immunszuppresszánsok hozzájárulnak az anaemia kialakulásához és nem befolyásolják az eritropoézist)
- c, B12-vitamin- vagy folsavhiányos betegek
- azok a betegek, akik
 - a, intravénás vagy intramuszkuláris vaspótlást kapott a bevonástól számított 8 héten belül
 - b) a transzfúziótól számított 2 héten belül vértranszfúziót kapott
 - c, orális vaspótlást kapott a vérszegénység kezelésére az bevonástól számított 4 héten belül (pl. vény nélkül kaphatók multivitaminok)
- olyan betegek, akik korábban súlyos mellékhatásokat tapasztaltak a vizsgált gyógyszerrel (vas (karboxi-maltóz)) vagy ismert túlérzékenységük vagy allergiájuk volt a vizsgált gyógyszerre

- olyan betegek, akiknek alapbetegsége ellenjavallt a vaspótlással, pl. hemochromatosis, krónikus hemolytikus anaemia, thalassaemia, sideroblastos anaemia vagy ólom intoxikáció okozta anaemia
- terhesség, szoptatás
- részvétel más beavatkozási klinikai vizsgálatokban a felvételtől számított 30 napon belül
- kontrollálatlan alapbetegségben szenvedő betegek.

Megengedett kezelések a study során IBD-ben:

- orális vagy helyi 5-amino-szalicilátok
- immunszuppresszánsok (megengedettek, amennyiben nincs bizonyíték arra, hogy hozzájárulnak a vérszegénységhez és nem befolyásolják az erythropoesist)
- orális vagy lokális budezonid
- fenntartó biológiai terápia (anti-TNF, vedolizumab vagy ustekinumab)

Nem megengedett kezelések a study során IBD-ben:

- indukciós biológiai terápia
- szisztémás kortikoszteroidok

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

A gyulladással járó bélbetegséggel és vashiányos anaemiával diagnosztizált kb. 60-100 beteget a betegségük aktivitása alapján 1: 1 arányban randomizáljuk a terápia optimalizálásához vagy az intravénás ferri karboximaltóz terápiahoz vagy mindkettőhöz.

5. A kutatás módszerei

A vizsgálatba történő bevonás az írásos beleegyező nyilatkozat és beteg tájékoztató aláírását követően történik. Tanulmány modell: prospektív, randomizált, intervenciós pilot trial, időtartama: 6 hónapos utánkövetés a bevonás és az első terápiát követően. A gyulladással járó bélbetegséggel és vashiányos anaemiával diagnosztizált kb. 60-100 beteget a betegségük aktivitása alapján 1: 1 arányban randomizáljuk a terápia optimalizálásához vagy az intravénás ferri karboximaltóz terápiahoz vagy mindkettőhöz.

Randomizációs vizit:

IDA-s betegek:

a, inaktív IBD-s betegek: hemoglobinszint 7-12 g/dl között nőbetegeknél és 7-13 g/dl

között férfi betegeknél ÉS ferritinszint <30 ng/ml alatt VAGY ferritinszint <100 ng/ml alatt ÉS transferrin szaturáció <20%

b, aktív IBD-s betegek: hemoglobinszint ≤ 10 g / dl

c, a betegség aktivitásától függetlenül, IBD-betegek, akiknek korábban intoleranciája volt az orális vaspótlással szemben, hemoglobinszint 7–12 g/dl között nőbetegeknél és 7–13 g/dl között férfi betegeknél ÉS ferritinszint <30 ng/ml alatti; VAGY ferritinszint <100 ng/ml ÉS transferrin telítettség <20%

A betegeket a betegség aktivitása alapján csoportosítjuk a klinikai betegségaktivitási indexek (Crohn-kór aktivitási indexe [CDAI] vagy részleges Mayo-pontszám [pMayo]), a szérum C-reaktív fehérje (CRP) szintje és a széklet calprotectin szintje alapján.

Az inaktív betegség meghatározása CDAI <150 vagy pMayo <3 ÉS CRP <10 mg / l ÉS calprotectin <300 μ g / g.

Az aktív betegség meghatározása CDAI ≥ 150 vagy pMayo ≥ 3 VAGY CRP ≥ 10 mg / l VAGY calprotectin ≥ 300 μ g / g.

Az inaktív IBD betegeket két csoportba sorolják: R1 és R2 csoportba. A randomizációs látogatáson az R1 csoportba tartozó betegek csak intravénás ferric karboximaltóz terápiát kapnak, az R2 csoport betegek ferric karboxymaltose terápiát kapnak és optimalizálják őket.

Az aktív IBD-s betegeket két csoportba sorolják: A1 és A2 csoportba. A randomizációs látogatáson az A1 csoportba tartozó betegeket optimalizálják a terápiában, az A2 csoportos betegeket optimalizálják a terápiában és vas-karboximaltóz terápiát kapnak.

A terápia optimalizáció definíciója:

- 5-amino-szalicilát terápia esetén immunszuppresszív terápia bevezetése
- immunszuppresszív terápia esetén biológiai szer bevezetése
- a biológiai terápia egyszerű dózisának emelése esetén
- dózisban fokozódó biológiai terápia esetén váltson másik biológiai ágensre

Hemoglobin szint		Testsúly		
g/dl	mmol/l	< 35 kg	35 - 70 kg	≥ 70 kg
< 10	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 - 14	6,2 - 8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥ 14	$\geq 8,7$	500 mg	500 mg	500 mg

1. Tábla: Vas-karboximaltóz dózisa: A vas-karboximaltóz dózisát a beteg súlya és hemoglobinszintje alapján számítják ki az 1. táblázatban bemutatott adatok és a módosított Ganzoni-képlet alapján.

Módosított Ganzoni képlet: az alany súlya kg-ban $\times (15 - \text{jelenlegi hemoglobin g / dl}) \times 2,4 + 500$.

A randomizációs vizit után a betegek kéthavonta jönnek vizitre, összesen háromszor. Minden látogatáson klinikai és laboratóriumi vizsgálatok történnek. Kiszámítjuk az aktivitási indexeket (CDAI és pMayo), továbbá CRP-t, vasat, ferritint, transzferrin szaturációt, teljes vérképet és széklet calprotectin szintet mérünk. Négy hónappal a randomizálás után, a 2. vizit alkalmával a betegek újfent részesülhetnek egy dózis vas-karboxi-maltóz-terápiában, amennyiben a laboratóriumi paraméterek a szükségességét alátámasztják.

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

A terápia miatti nem kívánatos események lehetnek: enyhe fájdalom a szúrás helyén, bevérzés a szúrás helyén, fejfájás, szédülés, melegségérzet (kipirulás), magas/alacsony vérnyomás, hányinger, székrekedés, hasmenés. Mint minden gyógyszer, ez is kiválthat allergiás/anafilaxiás reakciót. Kezelőorvosa tud ezekről az esetleges mellékhatásokról, és folyamatosan figyelemmel kíséri az Ön állapotát a Ferinject alkalmazása alatt és azt követően is.

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

A vizsgálatba bevont betegek adatai anonim módon kerülnek elemzésre. Az adatok tárolása a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikán történik. A vizsgálat adatait az orvosi titoktartásnak és a kutatásra vonatkozó etikai szabályoknak megfelelően titokban tartjuk, azokat másnak ki nem adjuk.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

Az adatok elemzése statisztikus bevonásával R studio ill. SPSS statisztikai programmal történik.

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, 2021.03.01.

.....
Prof. Dr. Molnár Tamás
egyetemi tanár



.....
Igazgató Prof. Dr. Lengyel Csaba
Intézetvezető