

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

Intraoperatív, célvezérelt krisztalloid vs. kolloid folyadékterápia hatása a szabadlebenyek mikrocirkulációjára szájfenéki tumorok lebenyplasztikával történő műtétjei során.

A kérelem iktatási száma:

A kérelmező: 44 / 2014

Dr. Lovas András

klinikai szakorvos

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.

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Jelen ismeretink alapján a szájfenei tumorok lebnyplasztikával történő ellátásának perioperatív hemodinamikai vezérlése számos tisztázatlan kérdést vet fel. A mikrosebészeti technikával készülő autológ lebnyátültetések sikerének és az átültetett izomlebny túlélésének szempontjából elengedhetetlen a kielégítő perfúzió fenntartása az intra- és közvetlen posztoperatív időszakban. Ennek meghatározó eleme az optimális és célvezérelt folyadékterápia.

Egy, a legutóbbi időben készült felmérésből ismert, hogy az Egyesült Királyságban az ilyen jellegű beavatkozásoknál rutinszerűen alkalmazzák a centrális vénás nyomás monitorozását a folyadékterápia vezérléséhez, de az ennél sokkal szenzitívebb, folyamatos perctérfogat monitorozáson alapuló technikákat kevesebb, mint az esetek 10 %-ban használják (1). A magyarországi adatok ennél még kedvezőtlenebb képet festenek.

Eddigi vizsgálatok bizonyították, hogy a folyamatos perctérfogat monitorozáson alapuló célvezérelt folyadékterápia javuló sebészeti morbiditást, kevesebb lebennyel kapcsolatos szövődményt, optimálisabb folyadékgyensúlyt és rövidebb kórházi tartózkodást biztosít a hagyományos, csak centrális vénás és folyamatos invazív nyomásmontorozáson alapuló technikával szemben (2).

Önmagában a célvezérelt folyadékterápia nem mindig biztosít megfelelő perfúziós nyomást a perioperatív időszakban. Ilyenkor a kezelést vazopresszorok és/vagy inotropok adásával kell kiegészíteni. Ezen készítmények közül a noradrenalin az a vazopresszor és a dobutamin az az inotrop amely egyértelműen javítja az átültetett lebny perfúzióját (3). A lebny perfúzió folyamatos monitorozásában leginkább elterjedt technikák a beültethető Doppler, a lézer Doppler, a duplex szonográfia és az infravörös közeli áramlásmetria (4).

Nincs adat arra vonatkozóan, hogy folyadékterápia esetén a krisztalloid vagy kolloid készítmények adása az optimálisabb, valamint hogy a folyamatos, kiterjesztett hemodinamikai monitorozás és szükség esetén noradrenalin és/vagy dobutamin adagolás hogyan befolyásolja a lebny perfúzióját és túlélését a posztoperatív időszakban.

Így randomizált, kontrollált, prospektív vizsgálatunk célja a folyamatos hemodinamikai monitorozással célvezérelt krisztalloid és kolloid folyadékterápia összehasonlítása a perioperatív időszakban az átültetett, autológ lebny perfúziójára.

Elsődleges végpontunk az átültetett lebny mikrovaszkuláris perfúziójának összehasonlítása a két csoport között. Ennek során egy Periflux 5000 típusú laser-Doppler áramlásmérő segítségével mérjük a bőr perfúzióját különböző fiziológiás hőmérsékleteken non-inatív módon. Másodlagos végpontként a centrális vénás szaturáció változást vizsgálunk a kiterjesztett hemodinamikai monitorozás során az intra- és posztoperatív időszakban, valamint a posztoperatív szövődményeket, a lebny túlélési rátát és az intenzív osztályon, valamint a kórházban eltöltött napok számát hasonlítanánk össze a két vizsgált csoport között.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése

1. Chalmers A, Turner MW, Anand R, Puxeddu R, Brennan PA. **Cardiac output monitoring to guide fluid replacement in head and neck microvascular free flap surgery-what is current practice in the UK?** *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50:500-503.

2. Figus A, Wade RG, Oakey S, Ramakrishnan VV. **Intraoperative esophageal Doppler hemodynamic monitoring in free perforator flap surgery.** *Ann Plast Surg.* 2013;70:301-307.
3. Eley KA, Young JD, Watt-Smith SR. **Epinephrine, norepinephrine, dobutamine, and dopexamine effects on free flap skin blood flow.** *Plast Reconstr Surg.* 2012;130:564-570.
4. Smit JM, Zeebregts CJ, Acosta R, Werker PM. **Advancements in free flap monitoring in the last decade: a critical review.** *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:177-185.
5. Salzwedel C, Puig J, Carstens A, Bein B, Molnar Z, Kiss K, Hussain A, Belda J, Kirov MY, Sakka SG, Reuter DA. **Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study.** *Crit Care.* 2013;17:R191.
6. Hölzle F, Rau A, Loeffelbein DJ, Mücke T, Kesting MR, Wolff KD. **Results of monitoring fasciocutaneous, myocutaneous, osteocutaneous and perforator flaps: 4-year experience with 166 cases.** *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(1):21-8.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Vizsgálatunkba olyan szájfenéki tumorról operált betegeket vonnánk be, akiknél a rekonstrukciót autológ izomleány átültetéssel hajtanák végre. A kizárási kritériumok közé tartozna a 18 év alatti életkor, a terhesség, valamint a szívritmuszavarok.

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

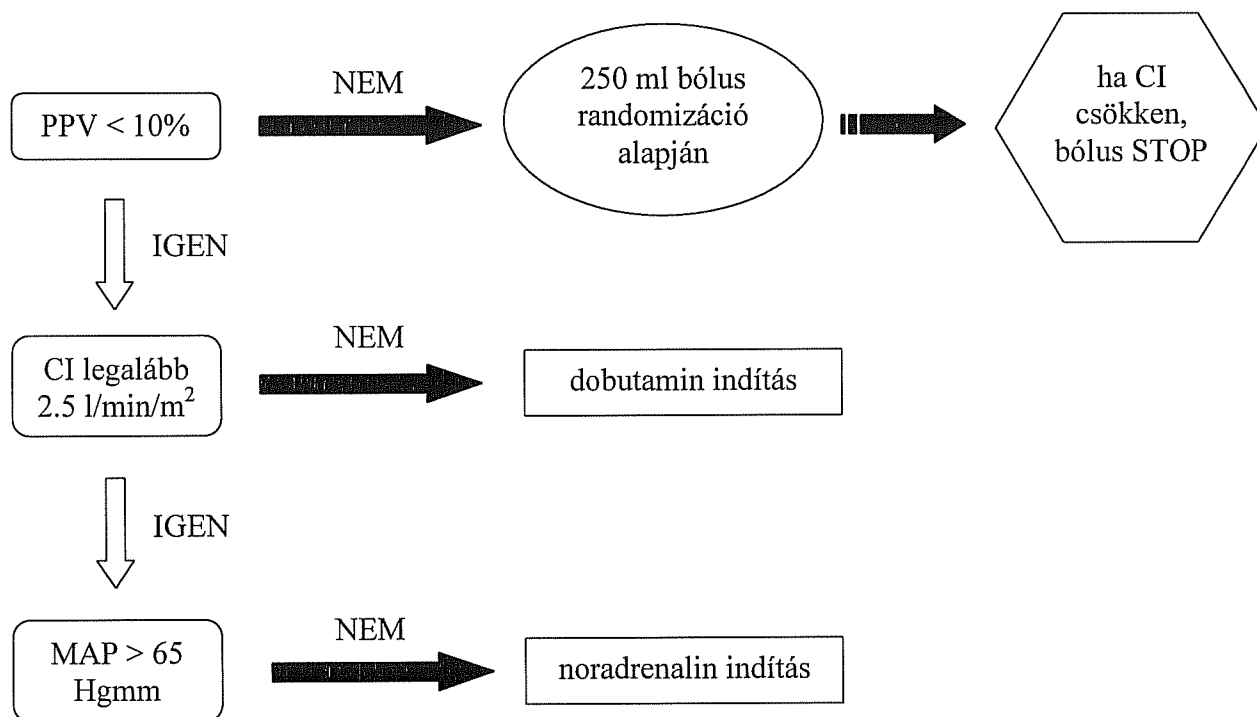
A megfelelő erősségű statisztikai elemzés érdekében 10 fő pilot vizsgálatának adatait követően határoznánk meg a pontos bevonási cél létszámot. Vizsgálatunkba vegyesen, 18 év feletti nőket és férfiakat vonnánk be.

5. A kutatás módszerei

1. Aneszteziológiai ellátás: A standard monitorozáshoz 3 elvezetéses EKG, szaturáció mérés és kapnográfia tartozna és az indukció során non-invazív vérnyomásmérés. Az indukcióhoz 1-3 mg/ttkg propofolt használnánk, izomrelaxánsként 0.6 mg/ttkg rocuroniumot adnánk, melyet tört dózisban ismételnénk az anesztézia során amennyiben a beteg spontán légzése visszatérne. A narkózis fenntartásához Sevoflurant adagolnánk. A tidal volument 6-8 ml/ttkg-ra állítanánk be és a beteget nyomás kontrollált üzemmódban lélegeztetnénk. Fájdalomcsillapításként morfiomot adnánk, melyet a kielégítő hatás elérésének érdekében titrálva adagolnánk, valamint amennyiben nincs ellenjavallata, 75 mg diklofenakkal egészítenénk ki. Az indukciót követően radialis artériás kanült helyeznénk be és folyamatos invazív vérnyomásmérést folytatnánk, valamint a perctérfogatot és kontrollált lélegeztetés alatt a pulzusnyomás variabilitást monitoroznánk az artériás kanülhöz csatlakoztatott Pulsion ProAQT (München, Németország) szenzor segítségével. A beteget továbbá véna subclaviába bevezetett centrális vénás kanüllel és húgyhólyag katéterrel látnánk el. Óránként artériás és centrális vénás vérgáz vizsgálatot végeznénk, valamint rögzítenénk az óradiurézist és a lélegeztetési paramétereket. A maghőmérsékletet rektálisan bevezetett hőmérővel rögzítenénk, az intraoperatív 36.0 °C testhő fenntartásához Arizant Bair Hugger (Eden Prairie,

MN, USA) hőlégfűvőt alkalmaznánk. A műtét típusától függően, az operációt követően a betegeket nazotracheálisan intubálva, altatva, lélegeztetve vagy tracheosztomával, spontán légzéssel vagy extubálva, spontán légzéssel az intenzív osztályra szállítanánk.

2. Intraoperatív folyadékterápia: Fenntartó infúzióként a betegek 1 ml/ttkg/h Ringerfundint kapnának. A további folyadékpótlás az alábbi folyamatábrának megfelelően és a randomizációtól függően (Ringerfundin vs. Voluven 6%) a következőként zajlana:



Rögzítenénk az óránként, valamint az operáció alatt összesen beadott kristalloid és kolloid infúzió mennyiségét, valamint az összes becsült vérvesztéséget és katekolamin igényt. A műtét típusának és technikájának megfelelően szignifikáns vérvesztés nem várható, így vérvérszítvények adására nem számítunk.

3. Intenzív osztályos ellátás: Az intenzív osztályon a betegek ellátása az intézetünk lélegeztetési, szedációs, fájdalomcsillapítási, táplálási, transzfúziós és folyadék terápiai protokolljai szerint történne. Ezek alapján a következő standard beavatkozási értékeket tartanánk:

- CI legalább 2.5 l/min/m²
- ScvO₂ legalább 70%
- szerum laktát kisebb, mint 2 mmol/l
- dCO₂ maximum 6 Hgmm

- óradiurézis legalább 0.5 ml/ttkg/h
- MAP legalább 65 Hgmm

A fenntartó infúziós ráta 1 ml/ttkg/h lenne. A katekolamin és a randomizáció szerinti folyadék bólus adást a fenti normál értékek fenntartása indikálná. Rögzítenénk az intenzív osztályon a napi folyadékegyenleget, a naponta beadott krisztalloid és kolloid infúzió mennyiségét és a betegek katekolamin igényét. Legalább napi két alkalommal centrális vénás és négy alkalommal artériás vérgáz vizsgálat történne.

4. A mikrokeringési mérés technikai kivitelezése: A vizsgálat teljes mértékben non-invazív. A bőr felszínére áramlásmérő szenzort helyezünk, majd saját hőmérsékleten, 35 és 44 °C-on rögzítjük a bőrben jelentkező áramlási értékeket egy későbbi analízis céljából. A szenzor sterilizálható, és ezt egy hosszú, szintén sterilizálható kábel köti össze az áramlásmérő készülék nem sterilizálható részével ill. egy PC-vel.

A mikrokeringési vizsgálatok tervezett protokollja a következő:

1. mérés (intraoperatív) a már izolált lebény (de a keringésből még ki nem rekesztett lebény) perfúziójának mérése saját hőmérsékleten, majd 35 és 44 °C-on. A vizsgálat során a sterilizált áramlásmérő szenzort a lebény 3 különböző pontján a bőr felszínére helyezve végezzük a méréseket. Kontrollként környező bőrfelület 1-2 pontja szolgál.

2. mérés (intraoperatív) a mikrovaszkuláris anasztomózis felengedését (reperfúzió kezdete) követően 1 órával történik.

A következő mérés: A műteti időtől függően vagy intraoperative vagy a posztoperative a reperfúzió 2. órájában történik steril körülmények között.

A műtétet követően a sebészek az átültetett lebenyt vagy nem fedik (pl. a szájüregben, ami megfelel a klinikai gyakorlatnak), vagy ha az arcon van a lebény, a lebény életképességének (szín, hőmérséklet) ellenőrzésére rutinszerűen egy kis fedetlen felületet hagynak. A mikrokeringési vizsgálatok ezen a fedetlen területeken a reperfúzió 2-12. órája között óránként, majd ezt követően a reperfúzió 24 és 48. órájában történnek.

A mikrokeringési vizsgálat kockázata: a vizsgálat nem kockáztatja a műteti sterilitást és nem nyújtja jelentősen az operáció időtartamát.

A vizsgálat előnyei: mind a preoperatív időszakban információt kap a klinikus a lebény életképességéről (a perfúziós értékek alapján) és egyben a lebény felszínének hőmérséklete is mérhető a fej segítségével. Ezek együtt hozzájárulnak ahhoz, hogy az esetleges keringési zavar gyorsan detektálható, így a szükséges sebészi beavatkozás megkezdhető legyen.

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

A vizsgálat során az ezeknél a műtéteknél alkalmazott standard sebészi, aneszteziológiai és posztoperatív intenzív osztályos ellátás során jelentkező kedvezőtlen események és súlyos nemkívánatos mellékhatások léphetnek fel. Ezek bekövetkezése esetén a követendő eljárások az ilyenkor a szakma szabályai szerinti hivatalos ellátási protokollok. Ellátást igénylő szövödményt ebből a beavatkozásból adódóan nem várunk.

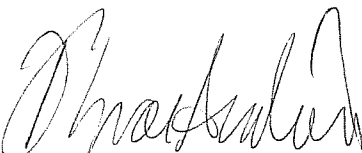
7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak a kezelése az 1992. évi LXIII. törvény alapján történne.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A csoportok (krisztalloid vs. kolloid) közötti lebeny perfúzióbeli különbség statisztikai összehasonlítását Kruskal-Wallis és Mann-Whitney non-parametrikus analízissel végeznénk. A két csoport (krisztalloid vs. kolloid) közötti lebeny túlélés statisztikai elemzését khi-négyzet próbával végeznénk. A statisztikai elemzéshez SPSS 20.0 programot használnánk. Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmazzak 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, 2014. március hó 24. nap


.....
kérelmező neve és aláírása


.....
intézményvezető neve és aláírása