

## A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

### beavatkozással járó vizsgálatok<sup>1</sup> számára<sup>2</sup>

**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.<sup>3</sup> 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:** A korai gyulladásoos mediátorok adszorpciós kezelés hatása a gyulladásoos válaszra és a szervdiszfunkcióra a szeptikus sokk első 48 órájában

A kérelem iktatási száma:

8/2015

A kérelmező: Prof. Dr. Molnár Zsolt, MD, PhD, DEAA, Tanszékvezető egyetemi tanár

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> 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

Az intenzív osztályon kezelt betegek körében a súlyos szepszis, szeptikus sokk a vezető halálok (1). Bár az elmúlt évtizedben a szervtámogató kezelések javultak, a szepszis mortalitási mutatói Észak Amerikában és Európában 28-41% körül mozognak (2). Egy magyarországi szepszis regiszter szerint a szepszis incidenciája növekvő tendenciát mutat változatlan mortalitás mellett (3).

A szepszis kezdeti fázisában a veleszületett immunrendszer aktiválódása jelentős szerepet játszik. A patogén felismerő receptorokon (PRR) keresztül az immunsejtekben fokozódik a nukleáris faktor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) transzkripciós faktor és ezáltal citokinek és kemokinek és különböző mediátorok termelődése (4). A pro-inflammatorikus mediátorok mint a tumor nekrozis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-12, interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), makrofág migrációs inhibitor faktor (MIF) felelősek az immunválasz létrejöttéért és gyulladós folyamatok amplifikálásáért (5). Ezt ellensúlyozandó, az anti-inflammatorikus mediátorok, mint az IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-4, IL-10, Transforming growth faktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) a gyulladás lokalizálásáért és mérsékléséért felelősek (6). Azon súlyos állapotú szeptikus betegeknél magasabb a mortalitás akiknél mind a pro- és anti-inflammatorikus citokinek szintjei magasabbak (7). A korai halálozás fő oka a citokin vihar okozta kardiovaszkuláris összeomlás, míg a szepszis késői szakaszában az immunparalízis okozta elégtelen védőmechanizmusok miatt kialakuló másodlagos fertőzések és a többszervi elégtelenség létrejötte. Ezért felmerült a lehetősége annak, hogy a gyulladós kaszkád mediálásával javítható a súlyos szepszis kimenetele.

Azonban az IL-1 és a TNF- $\alpha$  ellenes antitestek nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, randomizált kontrollált vizsgálatokban nem sikerült mortalitás javulást elérni velük (8). A közelmúltban visszavont aktivált protein-C széles spektrumú gyulladást befolyásoló hatása pedig szintén nem javította a kritikus állapotú betegek kimenetelét (9). Az utóbbi időben számos tanulmány foglalkozott a folyamatos vesepótló kezelés (CRRT: Continuous renal replacement therapy) és időszakos vértisztító eljárások együttes alkalmazásával így, megnövelték a közepes molekula súlyú (5-60 kDa) gyulladós mediátorok kiürülését (10-13). Számos próbálkozás történt a gyulladós mediátorok és az infektív ágensek komponenseinek (endotoxin) az eltávolítására.

A közelmúltban kifejlesztett a gyulladós markerekre szelektív, Super high-flux membrán (SHF) az EMiC<sup>®</sup>2 került kipróbálásra, mely jelenleg kereskedelmi forgalomban is kapható, Európában klinikai használata engedélyezett. A membrán áteresztőképességének

felső határértéke 40 és 60 kDa között van, így az albumint (68 kDa) már nem eliminálja, de a gyulladással mediátorok clearance-t fokozza (14). Az eddigi tapasztalatok alapján ezen multifilter Ca-citrátos technika jelentősen befolyásolja a hemodinamikai stabilitást, a vérplazma elektrolit koncentrációját, a sav- bázis egyensúlyt, valamint minimalizálja az albumin veszteséget a folyamatos veseoptó kezelés során (15, 16, 17). A meglévő adatok alapján ezen érzékeny, Super high-flux membrán (SHF) jelentősen befolyásolja az immunrendszer működését, valamint a mediátorok véráramból történő kiszűrésével javította a rövidtávú túlélést (18).

A tanulmány célja, hogy adatokat gyűjtsön arra vonatkozóan, hogy belgyógyászati területen szerzett fertőzésben szenvedő szepszikus betegek esetén a minél korábbi időpontban elkezdett EMiC<sup>®</sup>2 kezelés hatására bekövetkező gyulladással mediátorok csökkenése (IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10 és TNF- $\alpha$ ) hogyan befolyásolja egyéb gyulladással markerek, mint a procalcitonin (PCT) és C-reaktív protein (CRP) kinetikáját, valamint a fehérvérsejtek aktiválódását. Ezen felül vizsgálatunk célkitűzése a citokin szintek csökkenésére bekövetkező mikrokringés, a szöveti perfúzió, valamint szervi diszfunkciók változásának leírása szepszikus sokkos betegeknel.

Kutatásunkba a kontroll csoportba 10 standard terápiában részesülő beteget, az intervenciós csoportba pedig 10 standard terápiában és ezt kiegészítő EMiC<sup>®</sup>2 kezelt beteget vonunk be. A bevonni kívánt személyek neme vegyesen férfi és nő. A betegek besorolása borítékos blokk randomizációval történik.

Hipotézisünk szerint ez a multifilter Ca-citrátos technika jelentősen befolyásolja a hemodinamikai stabilitást, a vérplazma elektrolit koncentrációját, a sav- bázis egyensúlyt, valamint minimalizálja az albumin veszteséget a folyamatos veseoptó kezelés során (15, 16, 17). A meglévő adatok alapján hatással van az immunrendszer működésére, valamint a mediátorok véráramból történő kiszűrésével javítja a rövidtávú túlélést (18), csökkenti a szövödmények számát, valamint javítja az elbocsátásra kerülő betegek általános állapotát.

Elsődleges végpontunk az első 48 órában mért szervdiszfunkció: a tudat (Glasgow Kóma Skála), a keringés (PiCCO paraméterek, centrális vénás oxigén szaturáció, laktát, vénó-arteriális széndioxid rás), a légzés (gázcsere, légzésmechanika, Berlini ARDS-klasszifikáció), a veseműködés (vesefunkció változás, KDIGO-, RIFLE-pontrendszer), a gasztrointesztinum (májfunkció, GIT funkció,) és a hematológia változások (teljes hemosztázis, kvalitatív vérkép) szerepelnek. Másodlagos végpontnak a vérben és a

szublingvális mikrokeringést és annak változását a 12-24. illetve a 48. órában tekintjük. Harmadlagos végpontnak az Intenzív osztályos ápolási napok, illetve a kórházban eltöltött napok számát, valamint a halálozást tűztük ki.

## **2. A kutatás megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése:**

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–10.
2. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, Vincent JL, Townsend S, Lemeshow S, Dellinger RP. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:919-24. Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: Results of the Gen-IMS study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1655–1663.
3. Bogár L. *Aneszteziológiai és Intenzív Terápia* 2011; 41:109-117.
4. S. Akira, K. Takeda. “Toll-like receptor signalling,” *Nature Reviews Immunology* 2004; 4(7):499–511.
5. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420:885-91.
6. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117:1162-72.
7. Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. GenIMS Investigators: Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: Results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1655–1663.
8. Natanson C, Esposito CJ, Banks SM: The sirens’ songs of confirmatory sepsis trials: Selection bias and sampling error. *Crit Care Med* 1998; 26:1927–1931.
9. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gårdlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD; PROWESS-SHOCK Study

- Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012; 366:2055-2064.
10. Rimmelé T, Kellum JA, Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care* 2011;15:205.
  11. Honore PM, Joannes – Boyau O, Boer W, Collin V. High –volume hemofiltration in sepsis and sirs: current and future prospects. *Blood Purif* 2009; 28:1-11.
  12. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, et al. Interpreting the mechanism of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003;27:792-801.
  13. Rimmelé T, Kellum JA, High volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology* 2012;116(6):1377-87.
  14. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, Haase-Fielitz A, Fealy N, Davenport P, et al. Hemodialysis membrane with a high –molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:296-304.
  15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) Acute Kidney Injury Work Group: KIDGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2:1-138, 2012.
  16. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas- Hein O, Zuckermann- Becker H, Peters H, Kindgen- Milles D, Neumayer HH: A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 37:2018-2024, 2009.
  17. Schultheiß C, Saugel B, Phillip V, Thies P, Noe S, Mayr U, Haller B, Einwächter H, Schmid RM, Huber W: Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care*. 2012 Aug 22;16(4):R162. doi: 10.1186/cc11485.
  18. Madelaine T<sup>1</sup>, Page M, Prothet J, Ber CÉ, Crozon J, Allaouchiche B, Rimmelé T: Super high-flux continuous hemodialysis in septic shock: a case report. *Nephrol Ther*. 2013 Dec;9(7):497-500. doi: 10.1016/j.nephro.2013.07.370. Epub 2013 Oct 7.

### **3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának és kizárásának rendszere:**

A vizsgálatba azon primér, belgyógyászati eredetű szeptikus sokkos betegek kerülnek, akik hipoperfúzióra utaló jeleket mutatnak: se laktát  $>2$  mmol/L, ScvO<sub>2</sub> alacsony ( $<70\%$ ) vagy magas ( $>85\%$ ), metabolikus acidózis, oligo-anúria, magas veno-arteriósus szendioxid rés (dCO<sub>2</sub>  $>6$  Hgmm), katekolamin keringéstámogatást igényelnek, procalcitonin szintjük  $\geq 3$  ng/ml, invazív hemodinamikai monitorozás alatt állnak és az írásos beleegyező nyilatkozat megléte. Kizárási kritériumok között szerepel a 18 év alatti életkor, a terhesség (bHCG teszt pozitívítás), műtéti beavatkozás a szeptikus állapottal összefüggésben, végstádiumú szívelégtelenség (NYHA IV.), akut koronária szindróma, dialízis kezelést igénylő akut vagy krónikus veseelégtelenség, hematológiai alapbetegség, kardiogén sokk, kardiopulmonális reszuscitáció utáni állapot, immunszuppresszív állapot, szisztémás szteroid terápia ( $>10$ mg prednisolon/nap), humán immunodeficiencia vírus fertőzés (HIV) és aktív AIDS fertőzés, szervtranszplantáció utáni állapot, trombocitopénia (TcT $<20.000$ /ml) és 10%-ot meghaladó 3. fokú égési sérülés.

### **4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma, neme és életkora:**

A megfelelő erősségű statisztikai elemzés érdekében vizsgálatunkba a kontroll csoportba 10 standard terápiában részesülő beteget, az intervenciós csoportba pedig 10 standard terápiában és ezt kiegészítő EMiC<sup>®</sup>2 kezelt beteget vonunk be. Tanulmányunkba vegyesen, 18 év feletti nőket és férfiakat választanánk be.

### **5. A kutatás módszerei:**

A betegeket az intézetünk szakmai protokollja szerinti standard ellátásban részesítjük. Az ellátás során 5 elvezetési EKG-t, pulzoximetriát, artériás kanülön keresztüli folyamatos invazív vérnyomásmérést, centrális vénás kanül behelyezést és PiCCO-val végzett kiterjesztett hemodinamikai monitorozást alkalmazunk.

A boríték randomizáció alapján az intervenciós csoportba került betegekbe közvetlenül a bevonási kritériumok teljesülését követően, a fenti ellátással párhuzamosan dializáló kanült helyezünk be és 24 órás EMiC<sup>®</sup>2 kezelést végzünk.

Mindkét csoportban mérjük az IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10 és TNF- $\alpha$  citokinek szintjét, valamint követjük a PCT és CRP szint változását T<sub>0</sub>, T<sub>12</sub>, T<sub>24</sub> és T<sub>48</sub> órában. Rutin észlelés mellett a fenti időpontokban, a vérvételekkel együtt teljes hemodinamikai, és vérgáz elemzés is történik.

A szublingvális mikrocirkuláció monitorozását a fenti időpontokban ortogonális polarizációs spektroszkópiával (OPS) végezzük.

A beavatkozást követően rögzítjük a betegek APACHE II pontszámát és minden nap a SOFA pontszámot, az intenzív osztályos felvétel és az EMiC<sup>®</sup>2 kezelés között eltelt időtartamot. Regisztráljuk az intenzív osztályos tartózkodás időtartamát, az intenzív osztályos és a kórházi mortalitást, valamint dokumentáljuk és jelentjük az EMiC<sup>®</sup>2 kezeléssel kapcsolatos szövődményeket.

A kezelés végén az EMiC<sup>®</sup>2 filter dializáló folyadékából citokin szinteket mérünk ( IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10 és TNF- $\alpha$  ).

A betegeket a mortalitás dokumentálása végett további 28 napig követjük.

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

Amennyiben olyan váratlan, nem kívánatos esemény lép fel, aminek a bekövetkezése bármilyen módon összefüggésbe hozható az EMiC<sup>®</sup>2 alkalmazásával, a vizsgálatot fel kell függeszteni, a váratlan eseményt jelezni kell az Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottságának, valamint az EMiC<sup>®</sup>2 gyártójának. Ezek bekövetkezése esetén a követendő eljárások az ilyenkor a szakma szabályai szerinti hivatalos ellátási protokollok. Ellátást igénylő szövődményt ebből a beavatkozásból adódóan nem várunk.

## **7. A résztvevők a 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**

Az adatok normalitását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőrizzük. Az adatokat normál eloszlás esetén átlag  $\pm$  standard deviáció, nem normál eloszlás esetén medián (interkvartilis tartomány) ábrázoljuk. A csoportok (EMiC<sup>®</sup>2 kezelt vs. hagyományos terápia) közötti citokin és gyulladási marker szintek statisztikai összehasonlítását kétutas ismételt méréses variancia analízissel (2 way RM ANOVA) végezzük. A gyulladási markerek szintje, a mikrocirkuláció és a szervi diszfunkció közötti kapcsolatot Pearson féle korrelációval vizsgáljuk. A két csoport közötti intenzív osztályos és kórházi túlélés valamint SOFA score pontszám statisztikai elemzését khi-négyzet próbával végezzük. A statisztikai elemzéshez SPSS 20.0 programot használunk. A p értéket 0.05 alatt tekintjük statisztikai szignifikanciának.

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, 2015. január 09.



Prof. Dr. Molnár Zsolt

Tanszékvezető egyetemi tanár



Prof. Dr. Ábrahám György

Tanszékvezető egyetemi tanár

