

174/2012

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)

A KRÓNIKUS PANKREATITISZ KORAI FELISMERÉSÉT ELŐSEGÍTŐ ÚJ DIAGNOSZTIKAI MÓDSZER FEJLESZTÉSE

A kérelem iktatási száma: 174/2012

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Prof. Dr. Hegyi Péter, egyetemi tanár

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Cél

Jelen tanulmány célja, hogy új diagnosztikai módszert fejlesszünk ki, melynek segítségével a krónikus pankreatitisz korai stádiumban felismerhető lehet. A krónikus hasnyálmirigygyulladás a parenchyma irreverzibilis pusztulásával, funkcionális és morfológiai károsodással járó progresszív megbetegedés, melynek specifikus terápiája jelenleg nem ismert. A betegség diagnózisa a fellépő morfológiai és funkcionális elváltozások kimutatásán alapul, melynek

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.

komoly hátránya, hogy a betegség korai stádiumában kialakuló enyhe, reverzibilis elváltozások kimutatására nem alkalmas. Célunk, hogy egy olyan egyszerűen kivitelezhető, gyors és nem invazív diagnosztikai módszert fejlesszünk ki, amellyel a krónikus pankreatitisz már a korai stádiumban, az irreverzibilis elváltozások kialakulása előtt felismerhetővé válik, ezáltal a progressziót késleltető terápiás beavatkozások időben alkalmazhatóvá válnak.

Indokoltság

A krónikus alkoholfogyasztás világszerte jelentős szerepet játszik az idült hasnyálmirigygyulladás kialakulásában, az esetek 60-80%-ában ez áll a betegség hátterében. Munkacsoportunk egy korábbi tanulmányában megfigyelte, hogy az alkohol gátolja a pankreasz duktuszok HCO_3^- szekrécióját, melynek hátterében a CFTR ioncsatorna csökkent működése állt. Továbbá krónikus alkoholos pankreatitiszes betegekből származó szövettani mintákon megfigyelték, hogy a kis duktuszokban kialakuló mukoprotein dugók már a pankreasz fővezeték elváltozása előtt megfigyelhetőek melynek oka szintén a pankreatitisz korai fázisában fellépő csökkent duktális HCO_3^- szekréció lehet. Sarles és mtsai. korábban kimutatták, hogy krónikus alkoholos pankreatitiszben szenvedő betegek verejtékében magasabb Cl^- és Na^+ tartalom mérhető, ami szintén csökkent CFTR működésre utal.

Feltételezéseink szerint az alkohol akut és krónikus hatása révén a CFTR ioncsatorna funkcionális gátlása és csökkent expressziója jöhet létre, mely a pankreasz mellett a verejtékmirigyekben is megfigyelhető, ezáltal verejtékteszttel igazolható, valószínűleg az ERCP-vel kimutatható elváltozások kialakulása előtt.

Várható eredmények

Jelen tanulmányban tervezzük: (1. csoport) klinikailag igazolt alkoholos pankreatitiszes; (2. csoport) klinikailag igazolt alkoholos cirrhosisos; (3. csoport) klinikailag igazolt alkohol dependens betegek pankreatitisz és cirrhosis nélkül, akik legalább 24 órája absztinensek; (4. csoport) pozitív véralkohol tesztet adó, hasnyálmirigy vagy májbetegségben nem szenvedő klinikán kezelt betegek; (5. csoport) egészséges önkéntes kontroll csoport bevonását, akik a vizsgálat során alkoholt fogyasztanak. A vizsgálatról várható, hogy pontosabb képet kapunk az alkoholos pankreatitisz kialakulásáról és felmérjük a verejtékteszt diagnosztikai és prognosztikai értékét krónikus alkoholos pankreatitiszben.

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

1. Tattersall, S. J. N., Apte, M. V. and Wilson, J. S. (2008), A fire inside: current concepts in chronic pancreatitis. *Internal Medicine Journal*, 38: 592–598.
2. Apte, M. V., Pirola, R. C. and Wilson, J. S. (2010), Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25: 1816–1826.
3. Sarles, H., et al., Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut*, 1965. 6(6): p. 545-59.

4. Apte, M. V., Pirola, R. C. and Wilson, J. S. (2008), Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23: S63–S68.
5. Pallagi P, Venglovecz V, Rakonczay Z, Borka K, Korompay A, Ózsvári B, Judák L, Sahin-Tóth M, Geisz A, Schnúr A, Maléth J, Takács T, Gray MA, Argent BE, Mayerle J, Lerch M, Wittmann T, Hegyi P. Trypsin reduces pancreatic ductal bicarbonate secretion by inhibiting CFTR Cl⁻ channels and luminal anion exchangers. *Gastroenterology* 2011;141(6):2228-2239.e6
6. Vonlaufen, A., Wilson, J. S. and Apte, M. V. (2008), Molecular mechanisms of pancreatitis: Current opinion. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23: 1339–1348.
7. Pandol, S. J., Lugea, A., Mareninova, O. A., Smoot, D., Gorelick, F. S., Gukovskaya, A. S. and Gukovsky, I. (2011), Investigating the Pathobiology of Alcoholic Pancreatitis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35: 830–837.
8. NORTON, I. D., APTE, M. V., DIXSON, H., TRENT, R. J., HABER, P. S., PIROLA, R. C. and WILSON, J. S. (1998), Cystic fibrosis genotypes and alcoholic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 13: 496–499.
9. Reddy MM, Quinton PM. Selective activation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl⁻ and HCO₃⁻ conductances. *JOP. J Pancreas (Online)* 2001; 2(4 Suppl):212-218.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálatba az SZTE-ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinikán, az SZTE-ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika „B” részleg – Sürgősségi Betegellátó Osztályán és az SZTE-ÁOK Pszichiátriai Klinikán kezelt (1. csoport) klinikailag igazolt alkoholos pankreatitises; (2. csoport) klinikailag igazolt alkoholos cirrhotikus; (3. csoport) klinikailag igazolt alkohol dependens betegek pankreatitisz és cirrhosis nélkül, akik legalább 24 órája absztinensek, (4. csoport) pozitív véralkohol tesztet adó, hasnyálmirigy vagy májbetegségben nem szenvedő klinikán kezelt betegeket választunk be. Továbbá az (5. csoport) egészséges kontroll önkéntesek toborzását tervezzük, akik a vizsgálat során alkoholt fogyasztanak.

A vizsgálatba a személyek csak részletes tájékoztatás és önkéntes, írásos beleegyezést követően kerülnek be. Kizáró kritérium a 18 évnél fiatalabb életkor, bármilyen ok, amely kontraindikálja a véréjték tesztet és a vénapunkciót, valamint ha a vizsgálatot végző orvos a vizsgálat megszakítása mellett dönt, illetve ha a beteg a vizsgálat közben visszavonja önkéntes hozzájárulását.

A vizsgálatból kizárásra kerülnek azok a személyek, akik hatósági eljárás alatt állnak, akik a vizsgálat alatt másokat illetve saját magukat veszélyeztető magatartást tanúsítanak, továbbá akiknél korábban előfordult alkoholos befolyásoltság alatti kóros pszichés állapot, illetve patológiás részegség. Krónikus betegek és rendszeresen gyógyszert szedők vizsgálatba való beválasztása egyéni elbírálást követően történik.

A pozitív véralkohol tesztet adó, hasnyálmirigy vagy májbetegségben nem szenvedő klinikán kezelt betegektől (4. csoport) az alkoholos befolyásoltság teljes megszűnte után, beszámítható állapotban ismételt írásos beleegyezést kérünk ahhoz, hogy a vizsgálat során

nyert verejték- és vérminták (melyeket ez ideig kizárólag tárolunk, a minták feldolgozásra nem kerülnek) tudományos célú felhasználásra kerülhessenek.

A tájékoztatást és a vizsgálatokat Prof. Dr. Hegyi Péter, Dr. Rakonczay Zoltán, Dr. Maléth József és Dr. Balázs Anita végzik.

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

A vizsgálatba csoportonként körülbelül 50-50, 18 évnél idősebb, a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán, az SZTE-ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika „B” részleg – Sürgősségi Betegellátó Osztályán és az SZTE-ÁOK Pszichiátriai Klinikán járó vagy fekvőbetegként kezelt beteg bevonását (1.-2.-3.-4. csoport), és önkéntes alanyok toborzását tervezzük (5. csoport). A nő/férfi arány kb. 50-50%.

5. A kutatás módszerei

A vizsgálat rutinszerűen alkalmazott verejték tesztből és vérvételből áll. A vizsgálat előtt csoportonként kérdőívet töltetünk ki az alanyokkal, amely az alkoholfogyasztási és étkezési szokásokra, klinikai tünetek meglétére, általános anamnesztikus adatokra terjed ki.

Vérvétel

A vérvételt hospitalizált betegről az Eü. M. 23/2002 rendelet 3.§.4. pontjának ajánlását követve úgy tervezzük, hogy az amúgy is elvégzendő diagnosztikus vérvétellel egy időben végezzük el, hogy a beteget a vizsgálat céljából ne kelljen ismételt vénapunkciónak alávetni. Amennyiben nem megoldható, hogy a verejték teszt a diagnosztikus vérvétellel egy időben történjen, további egy vérvételre kerülne sor. A vizsgálati alanyoktól maximum 2 cső (norm. vérvételi cső, nem több, mint 10 ml) vér vételezése történne a vér ionösszetétel, máj- és vesefunkció, alkohol, lipid, zsírsav és zsírsav-etil-észter tartalmának vizsgálatához.

Egészséges kontroll önkénteseknél, akik a vizsgálat során alkoholt fogyasztanak (5. csoport) az alkoholfogyasztást megelőzően és azt követően is történik vér és verejték vizsgálat. A vizsgálat kezdetén elvégzünk egy verejték tesztet és egy vérvételt, majd fél-egy órán belül akkora mennyiségű alkoholt fogyasztanak a kísérleti alanyok, amely körülbelül 1,5‰ véralkohol szintet eredményez (enyhe-közepes részegség). Az alkohol elfogyasztása után 80 perccel vérvétel történik, ezt követően verejték tesztet végzünk, majd 110 perccel az alkohol elfogyasztása után egy második vérvételre kerül sor. Lehetőség szerint 2 vizeletminta vételezése is történik az alkoholfogyasztás alatt végzett vérvételek idejében. A minták alkoholtartalmának vizsgálatára az Igazságügyi Orvostani Intézetben kerül sor.

Az egyéb laborvizsgálatokat a Laboratóriumi Medicina Intézet Központi Kémiai Laboratóriumában végezzük el.

Verejték teszt

A verejték teszt során az alkar szabaddá tesszük és a vizsgálni kívánt felületet alaposan megtisztítjuk, lefertőtlenítjük. Az alkar hajlító felszínén 1%-os pilokarpinnal átitatott gézlap felett egy elektródát, valamint ettől néhány centiméterre fiziológiás sóoldattal átitatott gézlap

felett egy másik elektródát helyezünk fel, melyek közt maximum 1,5 mA egyenáram folyik. Ezzel a módszerrel 5 percen át indukáljuk a verejtékezést, majd eltávolítjuk az elektródákat és a stimulált területre egy tartályt helyezünk, amelybe 20 percen át gyűjtjük a termelt verejtéket. A verejték klorid koncentrációjának meghatározása ezt követően a Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának Dr. Rózsa Melinda által vezetett laboratóriumában történik. A vizsgálat teljesen fájdalommentes, teljes időtartama körülbelül 30 perc.

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

A vérvétel és a verejték teszt végzésekor fellépő esetleges szövődmények elhárítására az intézetünk felkészült. A verejték teszt széleskörűen elfogadott és gyakorolt rutin vizsgálat, mégis egyéni érzékenységből adódóan fellépő lehetséges mellékhatásokkal kell számolni. A teszt gyakori velejárója bőrpír, ritkán kisebb hólyagszerű elváltozások megjelenése az elektródák felhelyezési pontjain, melyek órákon belül maguktól elmúlnak. A pilokarpinnal szemben ritkán allergiás reakció előfordulhat. Az esetlegesen fellépő szövődmények elhárítására a klinika felkészült. Súlyos szövődmény fellépétekor azonnal kapcsolat teremthető a klinika fekvőbeteg részlegével és intenzív osztályával.

Az önkéntes kontroll alanyok (v.) tudomásul veszik, hogy a kísérlet alatt elfogyasztott alkohol hatására saját felelősségükre alkoholos befolyásoltság állapotába kerülnek, vállalják az alkoholos befolyásoltságuk alatti büntethetőséget, mivel a hatályos jogszabályok alól tudományos célú alkoholfogyasztás után sem mentesülnek. Felhívjuk a figyelmüket arra, hogy veszélyes munka végzése, gépjárművezetés alkoholos állapotban veszélyes és tilos. Alkohollal együtt nem szedhető gyógyszerek, pszichotróp szerek használata a vizsgálatból történő kizárást vonja maga után.

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

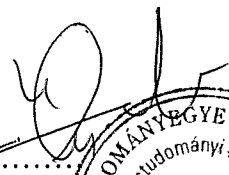
A résztvevők adatainak kezelésével kapcsolatban mindenben az 1992. évi LXIII. törvény alapján járunk el, az adatfeldolgozás során a betegek csak sorszámmal szerepelhetnek, adataikat titkosan kezeljük. A beteg minden tekintetben anonim marad. A betegeknek bármikor lehetősége van a vizsgálat menetéről, eredményéről érdeklődni a kutatás vezetőjénél, akinek elérhetőségéről a beteg tájékoztatást kap.


8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

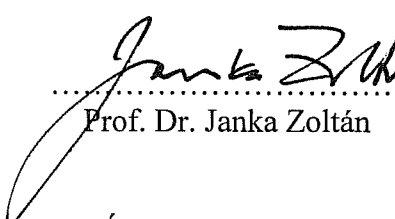
A kapott eredményeket egytényezős variancia analízissel dolgozzuk fel.


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

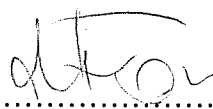
Szeged, 2012.10.15.

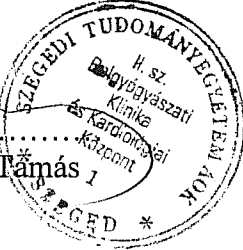

.....
Prof. Dr. Hegyi Péter
SZTE-ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika
egyetemi tanár





.....
Prof. Dr. Janka Zoltán
SZTE-ÁOK Pszichiátriai Klinika
tanszékvezető egyetemi tanár




.....
Prof. Dr. Forster Tamás
SZTE-ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika
tanszékvezető egyetemi tanár




.....
Prof. Dr. Wittmann Tibor
SZTE-ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika
tanszékvezető egyetemi tanár

