

Levélcím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6701 Szeged, Korányi fasor 8-10.

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok számára

A téma megnevezése:

**Egyéni genetikai hajlamosító faktorok azonosítása az allopurinol
kiváltotta gyógyszer-túlérzékenységi reakciók patogenezisében**

A kérelem iktatási száma: 68/2016-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna, egyetemi tanár - kutatásvezető

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A vizsgálataink során célul tűztük ki az allopurinol kiváltotta gyógyszer-túlérzékenységi reakciók kialakulásában szerepet játszó örökletes tényezők azonosítását és vizsgálatát.

A kutatás során az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika munkatársai a következő feladatokat végzik: betegek klinikai adatainak összegyűjtése, vénás vér gyűjtése, a vérből DNS izolálása és a HLA-B*5801 allél vizsgálata.

Az allopurinol, egy xantin oxidáz enzim inhibitor, világszerte hatékonyan alkalmazott húgysavszint-csökkentő gyógyszer az emelkedett húgysav szinttel járó betegségek prevenciójában és kezelésében. Ismereteink szerint megfelelő indikáció mellett jellemzően nem okoz adverz, azaz nem várt és nem kívánatos, tüneteket, azonban a betegek közel 2%-ban bőrtünet, súlyos bőr- és szisztémás tünetekkel járó, életet veszélyeztető túlérzékenységi reakció jöhet létre. A kórkép kialakulásában számos immunológiai és egyéb, társbetegségekkel összefüggő, továbbá genetikai tényező egyaránt szerepet játszik.

A nemzetközi szakirodalom e témakörben is nagy hangsúlyt fektet a patogenezisben szerepet játszható genetikai tényezők azonosítására, vizsgálatára. Az irodalmi adatok szerint, az allopurinol-érzékeny betegekben bizonyos HLA-allél, HLA-B*5801, HLA-A*3303, HLA-Cw*0302 és DRB1*0301, nagyobb gyakorisággal volt detektálható. Az különböző allélok emelkedett gyakorisága populáció-függő, ezért tervezzük a nemzetközi eredményeket bővíteni a magyarországi populáció adataival, jelenleg a HLA-B*5801 allélt illetően, a későbbiekben azonban további allélok vizsgálata is megfontolandó.

Kutatásunkkal klinikánkon, allopurinol kiváltotta gyógyszer túlérzékenységi reakció miatt orvosi ellátásban részesült betegektől vett mintákban megvizsgáljuk, hogy a HLA-B*5801 allélt hordozzák e. A klinikai adatokkal korreláltatva fogjuk vizsgálni a HLA-B*5801 allél előfordulását, genetikai fogékonyságra utaló szerepét a magyarországi populációban.

Vizsgálatunk jelentősége, hogy a kapott eredmények alapján következtethetünk a vizsgált allél előfordulására. Ez hozzájárulhat az allopurinol gyógyszer megfelelő körültekintéssel történő alkalmazásához, segítséget nyújthat e súlyos, akár életet veszélyeztető túlérzékenységi kórkép

megelőzésében. A későbbiekben, több országhoz hasonlóan, akár a rutin diagnosztikai eljárás részévé is válhat.

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

1. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, Naldi L, Bouwes-Bavinck JN, Sidoroff A, de Toma C, Schumacher M, Roujeau JC, Hovnanian A, Mockenhaupt M; RegiSCAR study group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Feb;18(2):99-107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c. PubMed PMID: 18192896.
2. Tassaneeyakul W, Jantararungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, Chucherd P, Konyoung P, Vannaprasaht S, Choonhakarn C, Pisuttimarn P, Sangviroon A, Tassaneeyakul W.: Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Sep;19(9):704-9. doi:10.1097/FPC.0b013e328330a3b8. PubMed PMID: 19696695.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A tervezett vizsgálatokat az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika összesen 100 fő, 18 és 95 év közötti, allopurinol kiváltotta gyógyszer túlérzékenységi reakció miatt orvosi ellátásban részesült betegén végezzük, illetve a kontroll mintákat (összesen 100 fő) az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika dolgozói, ill. azok ismeretségi köréből kiválasztott önkéntesektől gyűjtjük. Minden résztvevőnek meg kell felelnie a bevonási és kizárási kritériumoknak.

Bevonási kritériumok:

A vizsgálatban önként vállalkozók vesznek részt, akik a beleegyező nyilatkozatot aláírták, mielőtt bármilyen a vizsgálattal kapcsolatos munkára sor kerülne.

Olyan 18 és 95 év közötti cselekvőképes, gondnokság alatt nem álló, írni és olvasni tudó betegek esetében végezzük a vizsgálatot, akik az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2002.01.01. és 2017.01.31. között allopurinol kiváltotta gyógyszer túlérzékenységi reakció miatt orvosi ellátásban részesültek, illetve részesülnek.

Kizárási kritériumok:

- korlátozott cselekvőképesség
- cselekvőképtelenség
- írás és olvasás képességének hiánya

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

- 100-100 fő, 18-95 év közötti férfi vagy nő.

5. A kutatás módszerei

Biológiai mintavétel:

Octenisept-es helyi fertőtlenítést követően két darab 3 ml-es EDTA-t (etilén-diamin-tetraecetsav) tartalmazó mintavételi csőbe vért vesszünk.

Genomikai vizsgálatok:

A laboratóriumunkban a vett vérmintából DNS izolálás történik (Qiagen – QIAamp DNA Blood Mini Kit alkalmazásával). Az egyének által esetlegesen hordozott HLA-B*5801 allél meghatározása, PCR alapú módszerrel (Real-Time PCR System) fog történni klinikánk laboratóriumában.

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

A vizsgálat teljes időtartama alatt 24 órán belül hívható vizsgálóorvos elérhetőségét minden résztvevő megkapja.

A klinikai vizsgálat rovására írható nemkívánatos mellékhatással nem számolunk, mert Klinikai vizsgálatunk diagnosztikus jellegű. A tünetekkel rendelkező betegek, a Klinikai protokollnak megfelelő kezelést kapnak.

A vérvételkor előfordulhat rosszullét, collapsus, ezekre az esetekre felkészülünk, a vérvétel technikai kivitelezése a rutin betegellátás során alkalmazott standard módszernek megfelelően történik.

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések

A klinikai vizsgálat előtt a vizsgálati protokoll, ill. az egyéb szükséges dokumentumok birtokában az Egészségügyi Minisztérium Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság szakmai és etikai szempontból engedélyezte a vizsgálatot.

A vizsgálat előtt valamennyi beteg szóbeli és írásos tájékoztatásban részesül, ezt követően a beteg tájékoztatást és a bejegyző nyilatkozatot a beteg 2 példányban aláírja.

Magyarországon, az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai klinikán a betegek klinikai adatainak összegyűjtése, vénás vér gyűjtése, a vérből DNS izolálása és a HLA-B*58:01 allél vizsgálata fog történni. A vérvétel, a genomi DNS tárolása és a vizsgálati eredmények, adatok tárolása a 2008. évi XXI. „a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól” szóló törvény előírásainak megfelelően történik.

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai klinika rendelkezik a mintavételezéshez szükséges biobanki engedéllyel és feltételekkel.

A vizsgálatban a résztvevők adatait mindvégig bizalmasan, a vonatkozó jogszabályoknak megfelelően kezeljük. A vizsgálat során feldolgozásra kerülő adatokat a Beteg adatlapon kódolva tüntetjük fel, azokból a beteg személyazonossága nem állapítható meg.

Amennyiben a vizsgálat eredményét szakmai publikációban (cikk, előadás, poszter) vagy orvosi szakkönyvben megjelentetjük, abban a résztvevők személyének azonosítására alkalmas adatot nem hozunk nyilvánosságra.

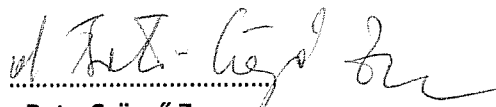
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

Az adatok feldolgozása, értékelése **STATISTICA 11.0; SPSS 22.0; R** programokkal, azok megfelelő statisztikai módszerei segítségével történik.

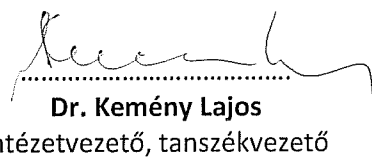
Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmazzak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető

adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

Szeged, 2016. március 1.



Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna
egyetemi tanár – vizsgálatvezető



Dr. Kemény Lajos
intézetvezető, tanszékvezető
egyetemi tanár

