

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

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatás-Értékelési 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 thiopurin metabolit meghatározás szerepe monoterápiában vagy kombinációs kezelésben részesülő gyulladásozó bélbetegek ellátása során

A kérelem iktatási száma:

220/2017-SLTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

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

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Vizsgálatunk során célul tűztük ki a thiopurin származék azathioprin (AZA) és 6-merkaptopurin (6-MP) metabolitjainak meghatározását párhuzamosan az anti-tumor nekrózis faktor (TNF) α infliximab és adalimumab szérumszinttel a monoterápiában vagy

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.

kombinációs kezelésben részesülő Crohn vagy colitis ulcerosás betegekben. Immunmoduláns, és biológiai szereket korábban elsősorban a hagyományos kezelésre refrakter, mérsékelten súlyos, súlyos betegségben alkalmaztak. Az elmúlt években azonban egyre hangsúlyosabbá vált ezen készítmények minél korábban történő bevezetése a betegség lefolyásának megváltoztatása és az életminőséget negatívan befolyásoló szövődmények megelőzése céljából. A leggyakrabban használt immunmoduláns terápiát a thiopurin származékok, az AZA és a 6-MP jelentik. A thiopurin származékok fokozatosan, 2-3 hónap alatt érik el terápiás hatásukat, mellékhatások azonban már korábban is jelentkezhetnek. A ritka, de potenciálisan súlyos mellékhatások (csontvelő depresszió, hepatitis, pancreatitis) elkerülése céljából a gyógyszer céldózisának elérése fokozatos dóziszemeléssel javasolt és az első néhány hétben a betegek szoros követése szükséges. A gyógyszer metabolitok, az aktív, a terápiás hatékonyságot és egyben az esetleges toxikus mellékhatások kialakulását meghatározó 6-thioguanin nukleotid (6-TGN) és az inaktív, 6-metilmerkaptopurin (6-MMP), szérumszintjének mérése alapján megadhatjuk a terápiás vagy toxikus dózist elérő értéket, mely egyénre szabhatja az adott gyógyszer adagolását. Tanulmányok eredményei alapján elmondható, hogy a kombinációban alkalmazott immunmoduláns és biológiai terápia (influximab, adalimumab) együttes adása hatékonyabb, mint ezen készítmények monoterápiában történő használata. A kombinációs kezelés mellett a gyógyszer ellenes antitestek kialakulása csökken, a TNF- α elleni antitest magasabb szérum koncentrációt ér el, és igazoltan hosszabb a szteroid mentes remisszió ideje és gyorsabb a nyálkahártya gyógyulás (1-3). A kutatásból várható eredmények a thiopurin metabolitok vérben, illetve a testzsír és víztereiben történő eloszlásának alaposabb megismeréséhez, ezáltal a terápia optimalizálásához járulhat hozzá.

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

1, SONIC: Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1248–1254.

2, SUCCESS: Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146:392–400.e3.

3, William J. Sandborn MD, Chief, division of Gastroenterology, director, UCSD IBD Center: Azathioprine for induction and maintenance of remission in Crohn's disease.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Vizsgálatunkba a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 100 AZA vagy 6-MP vagy kombinált infliximab vagy adalimumab kezelésben részesülő

Crohn vagy colitis ulcerosás beteget vonunk be.

Bevonási kritériumok:

- 18-65 év közötti férfi vagy nőbeteg
- az IBD diagnózisának felállítása a klinikai tünetek, a radiológiai, az endoszkópos és szövettani vizsgálatok alapján a bevonás előtt legalább három hónappal megtörtént
- AZA vagy 6-MP monoterápiában vagy AZA/6-MP és infliximab vagy adalimumab kombinációs terápiában részesülnek

A vizsgálatba a személyek csak részletes tájékoztatás és önkéntes, írásos beleegyezést követően kerülnek be. Kizáró kritérium a 18 évnél fiatalabb életkor, minden olyan ok, mely kontraindikálja a plusz vérvételt, a testösszetétel mérést, valamint ha a beteg a vizsgálat közben visszavonja önkéntes hozzájárulását.

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

Vizsgálatunkba a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 100 AZA vagy 6-MP vagy kombinált infliximab vagy adalimumab kezelésben részesülő Crohn vagy colitis ulcerosás beteget vonunk be.

5. A kutatás módszerei

A betegek megjelenése alkalmával vérvétel és testösszetétel mérés történik. A vérből vérkép, májfunkciós paraméterek és a gyógyszer, illetve metabolitszint meghatározása történik. A metabolit méréshez nátrium-heparinnal antikoagulált teljes vért használunk, a mérés HPLC (high performance liquid chromatography) készülékkel történik. Az infliximab és adalimumab szinteket enzimmel kötött immunszorbens (ELISA) technikával határozzuk meg a gyártó utasításai szerint (Matriks Biotek Laboratories, Ankara). A testösszetételmérést InBody770® készülékkel végezzük, mely működése szimultán többfrekvenciás bioelektromos impedancia mérésen alapszik, a testet öt hengernek tekinti, így biztosítja a pontos méréseket.

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

A vizsgálat során a rutin vérvétellel egyidőben 1, maximum 2 plusz cső vért veszünk le és mivel a beavatkozás egy szúrásból történik, a beavatkozással járó kockázat nem több, mint a rutin vérvétel során. Nem kívánatos események előfordulásának gyakorisága nem több, mint a rutin vérvétel során és azzal megegyezők lehetnek (pl. a szúrás helyén bevézés).

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

A betegről gyűjtött adatokat titkosan kezeljük, a beteg a kutatási projektben, publikációkban mindvégig anonym marad. A vizsgálat legelején a beteg kódszámot kap, melyet rögzítünk. Az azonosításra alkalmas iratok elzárt helyen az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán kerülnek tárolásra. Ehhez az információhoz csak a kutatás vezetője férhet hozzá. Minden egyes vérvételi csövön csak a kódszámot tüntetjük fel így a beteg minden tekintetben és mindvégig anonym marad. A betegnek bármikor lehetősége van a vizsgálat menetéről és az eredményekről érdeklődni a kutatás vezetőjétől, akinek elérhetőségéről a beteg szóban és írásban tájékoztatást kap. A statisztikai értékelés során a betegek az adatbázisban szintén anonym módon, a megadott kód alapján kerülnek rögzítésre. A kiértékelő személy a beteg személyes adataival kapcsolatba nem kerül, az az adatbázisban nem kerülnek rögzítésre, így az eredményekből az egyes személyekre következtetni nem lehet.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

Statisztikus bevonásával, R (3.2.4 verzió) statisztikai programmal történik az adatfeldolgozás.

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, 2017.¹¹..... hó ..⁰⁶... nap

.....
kérelmező neve és aláírása

.....
intézetvezető neve és aláírása

