

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 szérum, a szöveti és a széklet infliximab szintek, valamint az anti TNF- α kezelésre adott klinikai és endoszkópos válasz közötti korreláció vizsgálata ismeretlen eredetű krónikus gyulladós bélbetegségekben

A kérelem iktatási száma: 36/2016-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Prof. Dr. Molnár Tamás Ph.D, egyetemi tanár, belgyógyász-gasztroenterológus

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A TNF- α antagonistá infliximab bevezetése drámai változást jelentett a kezelésre refrakter gyulladós bélbetegségekben (IBD) szenvedő betegek ellátásában. Az anti-TNF készítmények hosszú távú alkalmazásának legnagyobb limitáló tényezője a betegek akár 40%-ában is fellépő hatásvesztés, mely az elmúlt évek egyik legfontosabb kutatási területét képezte a gyulladós bélbetegeket gondozó orvosok körében. A hatásvesztés

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.

pontos mechanizmusa továbbra sem ismert, tekintettel azonban a biológiai terápia költséges és nem is teljesen veszélytelen voltára, minden olyan törekvés, mely olyan markerek azonosítását szolgálja, amik segítséget nyújthatnak annak az előrejelzésében, hogy mely betegek esetében várható tartós válasz, illetve alakulhat ki nagy valószínűséggel hatásvesztés az anti-TNF terápia mellett, a betegek személyre szabott kezelését, biztonságos és költséghatékony ellátását tenné lehetővé. Sajnos jelenleg a célszervben, a bélnyálkahártyában jelenlévő gyógyszer koncentrációról és annak a szérumban mért értékével illetve a klinikai és endoszkópos aktivitással való korrelációról csak csekély adatok állnak rendelkezésünkre

Jelen vizsgálatunk célja a TNF- α és az anti-TNF- α infliximab koncentrációjának meghatározása a bélnyálkahártyában, illetve összevetése a szérumban mért TNF- α és infliximab, valamint a székletből kimutatható infliximab koncentrációval. Célunk továbbá vizsgálni a szérumban, a szöveti és a széklet infliximab szintek és az IBD klinikai és endoszkópos aktivitása közötti korrelációt infliximab fenntartó kezelésben részesülő Crohn és UC-ás betegekben.

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

1. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M et al. Tumour necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology*, 1999; 116: 22-28
2. Molnár T. TNF- α blokkoló kezelés krónikus, ismeretlen eredetű gyulladással járó bélbetegségekben. *Orvosi Hetilap*, 2009; 150: 1173-1179
3. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology*, 2000; 119: 1148-1157
4. Yarur Aj, Jain A, Sussman DA és mtsai. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut*, 2016; nyomtatás alatt
5. Best WR, Beckett JM, Singleton JW és mtsai. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 1976; 70: 439-444
6. Schroeder KW és mtsai. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*, 1987; 317: 1625
7. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G és mtsai. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*, 2004; 60: 505-512
8. D'Haens G, Geboes K, Peeters M és mtsai. Early lesions caused by infusion of intestinal content in excluded ileum in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1998; 114: 262-267
9. Riley SA, Mani V, Goodman MJ és mtsai. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*, 1991; 32: 174-178

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálatba a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán járó vagy fekvőbetegként kezelt, colon vagy ileocolon lokalizációjú, luminalis Crohn és colitis ulcerosus betegeket (nő/férfi arány kb. 50-50%) vonunk be, akiknél a betegségük aktivitása, illetve terápia refrakteritása miatt fenntartó infliximab kezelés zajlik. A betegség

aktivitását klinikai (CD Aktivitás Index-CDAI, UC-Mayo pontrendszer), endoszkópos (Egyszerűsített Endoszkópos Aktivitási Pontrendszer CD-ben-SES-CD, UC-Mayo endoszkópos pontrendszer) és szövettani pontrendszer (CD-D'Haens pontrendszer, UC-Riley pontrendszer) alapján értékeljük.

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

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

A vizsgálatba 50-50, 18 évnél idősebb, a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán járó vagy fekvőbetegként kezelt Crohn és colitis ulcerosás beteget (nő/férfi arány kb. 50-50%) vonunk be.

5. A kutatás módszerei

5.1 Szérum TNF- α , infliximab és infliximab elleni antitest (ATI) meghatározás infliximab kezelésben részesülő Crohn és colitis ulcerosás betegekben

A Szegedi Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinikán a betegektől levett vér lecentrifugálását követően nyert plazmát megfelelő módon, -20°C hőmérsékleten tároljuk. A TNF- α , infliximab és ATI szinteket enzimmal kötött immunszorbens (ELISA) technikával határozzuk meg a gyártó utasításai szerint (Matriks Biotek Laboratories, Ankara). A vizsgálathoz egy plusz cső levételére van szükség, melyre a colonoscopus vizsgálat napján, a rutin vérvétellel egybekötve kerül sor.

5.2 Szöveti TNF- α és infliximab meghatározása infliximab kezelésben részesülő Crohn és colitis ulcerosás betegek vastagbél biopsziás mintáiból

A colonoscopia során a vizsgálatba bevont betegek vastagbélből a szakma szabályai szerint biopsziás mintavétel történik: 3-3 db biopsziás minta vételére kerül sor az endoszkóposan aktív és ép területből. Komplet nyálkahártya gyógyulás (endoszkópos Mayo: 0) esetén a mintavétel a korábban érintett területből történik. A colonoscopus vizsgálatot két, az endoszkópiában jártas gasztroenterológus-endoszkópos szakember (MT, SZZ) fogja végezni. A mintákat az eltávolítást követően azonnal jéghideg Tris-Triton pufferoldatba helyezük, majd az előírásnak megfelelően előkészített homogenizátum centrifugálását követően kapott felülúszót -20°C -ra fagyasztva tároljuk a szöveti TNF- α és infliximab meghatározásának idejéig, melyekre a Szegedi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében kerül sor.

5.3 TNF- α expresszió vizsgálata immunfluoreszcens festéssel humán vastagbél biopsziás mintákból

A TNF- α expresszió immunfluoreszcens vizsgálatához a colonoscopia során a vizsgálatba bevont betegek vastagbélből 1-1 biopsziás minta vételére van szükség. A biopsziás mintákat anti-TNF- α elsődleges, majd másodlagos antitesttel inkubáljuk. A

szöveti TNF- α expressziót Zeiss LSM 888 konfokális mikroszkóppal detektáljuk.

5.4 Széklet infliximab meghatározás infliximab kezelésben részesülő Crohn és colitis ulcerosás betegeknél

A vizsgálathoz 1-5 g székletmintát gyűjtünk (a colonoscopos vizsgálatra történő előkészítést megelőzően), melyet -20 °C-on tárolunk. Az infliximab koncentrációt széklet homogenizátum felülúszóból ELISA-val határozzuk meg (Matriks Biotek Laboratories, Ankara). A széklet infliximab meghatározására a Szegedi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében kerül sor.

5.5 A szérumban, a szöveti és a széklet infliximab, valamint a klinikai, laboratóriumi és endoszkópos aktivitás közötti korreláció vizsgálata

A szérumban infliximab és ATI meghatározással egy időben vérvétel történik a gyulladásos laborparaméterek (C-reaktív protein, fehérvérsejtszám, szérumban vas és albuminszint, hematokrit, thrombocytaszám) meghatározására. A klinikai és endoszkópos aktivitásokat a korábban részletezett pontrendszerekkel határozzuk meg a vérvétel, illetve a colonoscopos vizsgálat során. A szérumban, a szöveti és a széklet infliximab, valamint a klinikai, laboratóriumi és endoszkópos aktivitás közötti korrelációt statisztikus bevonásával vizsgáljuk.

A vizsgálathoz szükséges költségeket pályázati forrásból tervezzük finanszírozni.

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

A biopsziás mintavételnek és a vérvételnek specifikus kockázata nincs, az esetlegesen fellépő szövődmények elhárítására a Klinika endoszkópos és vérvételi laboratóriuma felkészült. Az infliximabbal szemben esetlegesen fellépő allergiás reakciók, szövődmények elhárítására a SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikai Biológiai Terápiás helyiségének dolgozói felkészültek. Súlyos szövődmény felléptekor azonnal kapcsolat teremthető az egészségügyi intézmény fekvőbeteg részlegével, illetve az Intenzív Osztállyal. Az infliximab lehetséges mellékhatásairól az ampullához mellékelt alkalmazási előírat nyújt tájékoztatást.

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

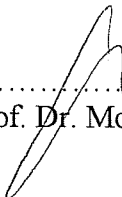
A résztvevők adatainak kezelésével kapcsolatban mindenben az 1992. évi LXIII. törvény alapján járunk el, az adatfeldolgozás során a betegek csak sorszámmal szerepelhetnek, adataikat titkosan kezeljük.


8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere


Statisztikus bevonásával, SPSS13.0 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, 2016-02-15



.....
Prof. Dr. Molnár Tamás


.....
Prof. Dr. Ábrahám György



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Általános Orvostudományi Kar
Igazgató
Belgyógyászati Klinika
* SZEGED *


.....
intézményvezető neve és aláírása



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Általános Orvostudományi Kar
Igazgató
Belgyógyászati Klinika
* SZEGED *

Dr. Ábrahám György
egyetemi tanár