

## 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 Helsinkai 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 mikrobióta kvalitatív összetétele alapján végzett célzott, autológ és standard széklettranszplantáció terápiás jelentősége colitis ulcerosában

A kérelem iktatási száma: 71/2019-S2TE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:  
Dr. Bálint Anita Ph.D., klinikai orvos

#### 1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Jelen vizsgálatunkban értékelnünk szeretnénk enyhe-középsúlyos colitis ulcerosa (UC) aktivitása miatt indikált széklet transzplantáció (SZT) hatékonyságát és biztonságosságát, sikerességét előrejelző tényezőket. Összehasonlítanánk a **célzott** (a donor és recipiens

<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.

egymást kiegészítő párokat alkotnak, a hiányzó mikroorganizmus-fajok célzott pótlása), **autológ** (a remisszió során gyűjtött, majd -80° C-on tárolt saját székletmintáját adjuk vissza SZT-val recipiensnek relapszus kapcsán) és **standard** (mikrobiális összetétel figyelmen kívül hagyása) **SZT** hatékonysági mutatóit, biztonságosságát. Tudomásunk szerint, tanulmányunk az első, mely célzott és autológ SZT-t vizsgálja. Az eredmények lehetőséget biztosítanak a betegség patomechanizmusával kapcsolatos további vizsgálatok végzésére, valamint a SZT-s eljárás standardizálására, a célzott és standard SZT értékelésére, a hatékonyság prediktív tényezőinek és a SZT-nak a gyulladásoos bélbetegségek kezelésében elfoglalt helyének meghatározására. A SZT ígéretes lehetőségnek tűnik UC-ben, az eljárás egyszerű, gyors, biztonságos és jelentősen költséghatékony az eddig ismert gyógyszeres kezeléshez képest.

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

1. Dave M, Higgins PD, Middha S, Rioux KP. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res.* 2012;160:246-57.
2. Robles-Alonso V, Guarner F. Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. *Nutr Hosp.* 2013;28:553-7.
3. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500:585-588.
4. Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014; 38:996-1047.
5. Siezen RJ, Kleerebezem M. The human gut microbiome: are we our enterotypes? *Microbial Biotech.* 2011;4:550-553.
6. Junjie Qin, Ruiqiang Li, Jeroen Raes et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010 March 4; 464 (7285): 59–65.

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

**Betegbevonás:** A vizsgálatba 18 évnél idősebb, a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott, enyhe vagy mérsékelten aktív illetve inaktív, UC-s beteget vonunk be.

### **Bevonási kritériumok:**

Legalább 3 hónapja igazolt bal oldali vagy kiterjedt colitis ulcerosa, legalább 2 hónapja stabil dózisú aminoszalicilát, és/vagy kortikoszteroid és/vagy immunomodulátor és/vagy biológiai kezelés mellett fennálló aktivitás, valamint olyan betegek, akik betegsége inaktív fázisban van. Az aktivitás mértékének meghatározására klinikai aktivitási indexet (Mayo

Score) és széklet calprotectin szintet alkalmazzuk. Colonoscopiát csak klinikailag indokolt esetben végzünk.

#### **Donorok:**

Allogén donor 18 évnél idősebb, a beteggel közeli kapcsolatban álló (családtag, közeli barát vagy rokon), egészséges, fiatal, önkéntes személy lehet. A donáció előtt szükséges belgyógyászati vizsgálat, pl. rutin-laborvizsgálatok (kvantitatív és kvalitatív vérkép, vesefunkció, májfunkció, gyulladásos paraméterek), HIV-1/HIV-2 (antitest), hepatitis B (felszíni antigén és antitest), hepatitis C (antitest) és szifilisz (antitest) szerológiai szűrővizsgálat, székletből *Clostridium difficile* toxin kimutatása, egyéb széklet és szérum mikrobiológiai vizsgálat. A **donációt kizáró kritérium** anamnesztikus gyulladásos bélbetegség, irritábilis bélszindróma, krónikus hasi fájdalom, gasztrointesztinális daganat, egy hónapon belül észlelt hasmenés, véres széklet, immunszuppresszív kezelés, egy éven belül lezajlott opportunist fertőzés, disszeminált lymphadenopathia, a donációt megelőző 6 hónapban antibiotikus kezelés, illetve kóros szűrővizsgálati eredmény.

#### **Kizárási kritérium:**

A 18 évnél fiatalabb életkor, radiológiai vizsgálattal vagy klinikailag gyanítható vékonybél-striktúra, súlyos aktivitás, felső gasztrointesztinális vérzés, ileus, subileus, panaszokat okozó diverticulosis, vastagbél tumor, terhesség, súlyos anaemia, neutropenia, opportunist fertőzés, 3 hónapon belül végzett hasi műtét, graft versus host betegség, 2 hónapon belül kapott biológiai terápia, NSAID, antibiotikum vagy probiotikum szedése, minden súlyos mértékű akut/krónikus betegség kontraindikálja a széklet-transzplantáció elvégzését.

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

Tekintettel a speciális betegcsoportra és a szigorú bevonási/kizárási kritériumokra, 45-60 UC-s beteg bevonását tervezzük (autológ SZT 15-20 beteg, célzott SZT 15-20, standard SZT 15-20 beteg). A résztvevőket nem és életkor szerint nem csoportosítjuk.

#### **5. A kutatás módszerei**

A széklet mintákból baktérium és gomba flóra összetétel kerül meghatározásra, valamint széklet calprotectin szint. A donor által leadott székletből steril fiziológiás sóoldat hozzáadásával (1:5 arányban) 10 %-os glicerol hozzáadásával folyékony homogenizátumot készítünk egy erre a célra rendszeresített, hermetikusan zárható tartállyal rendelkező homogenizátor segítségével. Szűrés már a homogenizálás során

megtörténik a speciális szűrőt tartalmazó zacskókban. Ezeket centrifuga csövekben tároljuk -80 C-on a felhasználásig. A felhasználás előtt szobahőmérsékleten történik a felolvasztás (4-6 óra). Összesen körülbelül 50–100 gramm székletet adunk be 150–300 ml térfogatú homogenizátum formájában. A széklettranszplantációt a beteg állapotától és a betegség aktivitásának változásától függően 3 alkalommal ismétljük. Indukciós terápia: 3 SZT, melyet 2 héten belül adunk meg. Fenntartó terápia: 4 héten át heti 1 alkalommal SZT (időablak +/- 2 nap). A vizsgálatba bevont aktív colitis ulcerosás betegek széklettranszplantációja 3 módon történhet: a) autológ széklettranszplantáció - a remisszió során gyűjtött, majd -80° C-on tárolt saját székletmintáját adjuk vissza SZT-val recipiensnek relapszus kapcsán, b) célzott széklettranszplantáció – az allogén donor és a recipiens egymást kiegészítő párokat alkotnak, a hiányzó mikroorganizmus-fajok célzott pótlása, c) standard széklettranszplantáció – az allogén donor és a recipiens microbióta összetételét nem egyeztetjük. A beválasztási és szűrőviziteken kívül állapotfelmérés történik minden SZT alkalmával, továbbá után követési vizitek az utolsó SZT-tól 8., 30. és 52. héten lesznek, melynek során a klinikai adatfelvételen kívül szérum és székletminta gyűjtése történik az aktivitás mértékének megítélésére és a bélflóra összetétel meghatározására.

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

A vizsgálatban való részvétel során nem kívánatos események fellépésére nem számítunk. A széklet homogenizátum klizma, illetve beöntés formájában történő beadásának gyakori nemkívánatos hatása a végbéltáji diszkomfort, egyéb a módszerre jellemző kedvezőtlen események rendkívül ritkán fordulnak elő (végbél perforáció, szédülés, hányinger stb. ).

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

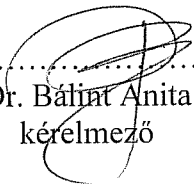
A vizsgálatba bevont betegek adatai anonim módon kerülnek elemzésre. Az adatok tárolása a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikán történik. A vizsgálat adatait az orvosi titoktartásnak és a kutatásra vonatkozó etikai szabályoknak megfelelően titokban tartjuk, azokat másnak ki nem adjuk.

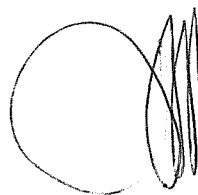
## 8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A vizsgálat során nyert adatokat statisztikus bevonásával SPSS statisztikai program segítségével 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, 2019. március 26.

  
.....  
Dr. Bálint Anita  
kérelmező

  
.....  
Prof. Dr. Lengyel Csaba  
intézetvezető

