

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 tönkölybúza és az alacsony FODMAP diéta hatásainak vizsgálata irritábilis bél szindrómában szenvedő, valamint remisszióban lévő gyulladósos bélbetegek körében - randomizált, egyszeres vak, keresztezett csoportos (crossover) vizsgálat

A kérelem iktatási száma: 32/2020-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

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

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Tanulmányunkban célul tűztük ki, hogy klinikai adatokkal alátámasztva megvizsgáljuk a kovászolási eljárással készülő tönkölybúzas, valamint a hagyományos eljárással készülő gluténmentes kenyerek életminőségre kifejtett hatásait, különös

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.

tekintettel a hasi diszkomfortra és puffadásos panaszokra. A vizsgált betegek 4 hetes alacsony FODMAP-tartalmú (alacsony fermentálható oligoszacharid-, diszacharid-, monoszacharid- és polyoltartalmú) diétát tartanak majd, mely közismerten önmagában is csökkenti a fenti panaszokat. Emellett a betegek randomizálását követően az egyik csoport hagyományos gluténmentes kenyeret kap (gluténmentes kenyeres, azaz GM csoport), a másik csoport pedig kovászolási eljárással készült tönkölybúzás kenyeret kap (alacsony fruktán tartalmú tönkölybúzás kenyeres, vagyis low-fructan spelt, LFS csoport), melyek szintén jótékony hatással bírnak a bélrendszerre, s e két csoportban kívánjuk összevetni a tapasztalható panaszok mértékét. Kedvező hatások esetén a továbbiakban 4 hétig hagyományos, meg nem határozott étrend következik, mely után betegeink a másik csoportba kerülnek, melyben a másik típusú kenyeret kapják majd újabb 4 hétig alacsony FODMAP étrend mellett. Ezzel célunk bizonyítani, hogy betegtől függetlenül a két diéta mindegyike a panaszok enyhülését okozza, valamint célunk feltérképezni, hogy a tönkölybúzás kenyér jobban enyhíti-e betegeink hasi panaszait, mint a gluténmentes.

Az irritábilis bél szindróma (IBS) a gasztrointesztinális rendszert érintő funkcionális megbetegedés. Irodalmi adatok alapján Európában és Észak-Amerikában a lakosság 10-15%-át érinti, a gasztroenterológiai járóbeteg szakrendeléseken pedig az összes megjelenés körülbelül 25%-át adja. A kórkép kialakulásában szerepet játszanak genetikai, környezeti és pszichológiai tényezők, ezekből fakadóan pedig a bél-agy-tengely hibás működése, illetve a gasztrointesztinális rendszer szenzoros és motoros diszfunkciója is. Patomechanizmusa feltérképezetlen, azonban bizonyították már gyulladásoos nyálkahártya-károsodás jelenlétét, valamint a gasztrointesztinális traktus diszfunkciójának lehetséges kóroki szerepét is. A diagnózis felállításának alapjául a Róma IV. kritériumrendszer szolgál, mely figyelembe veszi a betegség klinikai tüneteit és a széklet kvalitásait. Az IBS-t minden esetben jellemzi hasi fájdalom, melyet sokszor puffadás, zuborgás, flatulencia kísér, mely jelentősen ronthatja a betegek életminőségét. A székletkonzisztencia alapján megkülönböztetünk hasmenéses predomináns (IBS-D), székrekedéssel járó (IBS-C), valamint mindkettővel járó formát (IBS-M), illetve nem meghatározható (IBS-U) típust. Az IBS kezelésében a döntően tüneti terápia mellett a diétás törekvések ígéretes eredményeket mutatnak.

A gyulladásoos bélbetegségek (IBD; Crohn betegség [CD], colitis ulcerosa [UC]) a gastrointestinalis traktus krónikus gyulladásával járó megbetegedések, melyek hasfájásos, hasmenéses tünetek mellett, szintén járhatnak puffadásos hasi panaszokkal. Természetüket tekintve remissziós-relapszusos betegségekről van szó, ennél fogva kulcsfontosságú a betegek folyamatos monitorozása és kezelése. Az IBD multifaktoriális eredetére tekintettel (genetikai faktorok, környezeti tényezők, immunmodulációs zavarok) az utóbbi időben reflektorfénybe kerültek a diétás ajánlások is, melyek egy részében kedvező hatást sikerült elérni a betegek kezelésében, azonban egyelőre nincs egységes álláspont az IBD-ben javasolható és valóban hatékonynak tűnő diétás javaslatot tekintve.

Az alacsony FODMAP (low-FODMAP, alacsony fermentálható oligoszacharid-, diszacharid-, monoszacharid- és polyoltartalmú) diéta igazoltan enyhíti az IBS-ben szenvedő betegek panaszait, valamint az IBD betegségre specifikus pontrendszerek értékeiben is javulás volt kimutatható a diéta hatására. A kovászolási eljárással készült kenyerek FODMAP-tartalma alacsonyabb, valamint az 1% alatti FODMAP tartalmú tönkölybúza, és a tönkölybúza magas fehérje- és ásványianyag tartalma szintén elősegítheti a betegek hasi panaszainak enyhülését és a mikrobiom kedvező alakulását. A gluténmentes diéta szintén a hasi panaszok enyhülését képes eredményezni.

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

1. World Gastroenterology Organisation: Irritable Bowel Syndrome: a global perspective (2015)
2. Bor R, Balanyi Z, Farkas K et al. Comparison of symptoms, laboratory parameters and illness perception in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Orv Hetil.* 2015 Jun 7;156(23):933-8. doi: 10.1556/650.2015.30168
3. Drossman D, Camilleri M, Mayer E. et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123(6):2108–2131.
4. Piche T. Tight junctions and IBS – the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):296–302. doi: 10.1111/nmo.12315.
5. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. *Gastroenterology* 2016; 150:1393-1407
6. Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol stool form scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(7):693–703. doi: 10.1111/apt.1374
7. EP Halmos, VA Power, SJ Shepherd et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2014; 146:67–75.
8. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S et al. Effects of Low-FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2019 doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.024.
9. Sasson AN, Ananthakrishnan AN, Raman M. Diet in treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.054>.
10. B. N. Limketkai, M Gordon, E A. Mutlu et al. Diet Therapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Call to the Dining Table. *Inflamm Bowel Dis.* 2019. doi: 10.1093/ibd/izz297/5670956
11. A Chandrasekaran, S Groven, JD. Lewis et al. An Autoimmune Protocol Diet Improves Patient-Reported Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease Crohn's & Colitis 360. 2019. doi: 10.1093/crocol/otz019
12. HF Gomez-Becerra, H Erdem, A Yazici et al. Grain concentrations of protein and mineral nutrients in a large collection of spelt wheat grown under different environments *Journal of Cereal Science* 52 (2010) 342e349
13. D Paduano et al. Effect of three diets (low-FODMAP, gluten-free and balanced) on irritable bowel syndrome symptoms and health-related quality of life. *Nutrients.* 2019 Jul 11;11(7) doi: 10.3390/nu11071566.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálatba kizárólag az Eü. M. 23/2002 rendelet alapján a 18 évnél idősebb, cselekvőképes személy betegeket tervezünk bevonni, akik a Róma IV. kritériumok szerint

igazolt irritábilis bél szindrómában szenvednek vagy igazolt gyulladós bélbetegségük van, mely aktuálisan remisszióban van, és akiket a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikáján észlelünk. Hasi panaszokkal, puffadással, hasi diszkomforttal érkező betegeink közül körülbelül 50-60 beteg bevonását tervezzük; nemek aránya 50-50%, randomizálás alapján két csoportba sorolva, mindkét csoportban 25-30 és 25-30 beteg. A vizsgálatba a személyek csak részletes tájékoztatás és önkéntes, írásos beleegyezést követően kerülnek be.

Bevonási kritériumok: igazolt irritábilis bél szindróma (Róma IV. kritériumok szerint) vagy remisszióban lévő IBD (klinikai és biokémiai markerek alapján), betöltött 18. életév, cselekvőképesség, aláírt beleegyező nyilatkozat, normál kezdeti labor, negatív széklettenyésztés

Kizárási kritériumok: a beteg nem felel meg a bevonási kritériumoknak, 18 év alatti életkor, cselekvőképtelenség, nincs aláírt beleegyező nyilatkozat, coeliakia, laktóz intolerancia, ismert pajzsmirigybetegség, minden olyan ok, mely kontraindikálja a szájon át való táplálkozást valamint a vérvételt, terhesség, szoptatás, ha a beteg a vizsgálat folyamán visszavonja a kutatásra vonatkozó önkéntes hozzájárulását

A vizsgálatba a személyek csak részletes tájékoztatás és önkéntes, írásos beleegyezést követően kerülnek be.

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

Körülbelül 50-60 olyan beteg bevonását tervezzük, akiket a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikáján észlelünk; nemek aránya 50-50%, 18 év feletti életkor, randomizálás alapján két csoportba sorolva, mindkét csoportban 25-30 és 25-30 beteg.

5. A kutatás módszerei

A betegeket a bevonási és kizárási kritériumok ellenőrzését követően a beleegyező nyilatkozat és beteg-tájékoztató aláírása után bevonjuk vizsgálatunkba. A beteg random módon kerülnek a vizsgálat két karjára, ezután a dietetikus munkatárs átadja nekik az általa összeállított 4 hetes diétás tervet egy kb. 30 perces személyes tanácsadás keretein belül. Munkatársunk antropológiai méréseket (testsúlymérés, haskörfogat mérése, tápláltsági állapot felmérése, testtömeg-index meghatározása) végez bevont betegeinken. Táplálkozási anamnézis felvétele és ételmiszerfogyasztási gyakorisági kérdőív (food frequency questionnaire; FFQ) kitöltése történik, melyet egy személyre szabott tanácsadás követ.

Az egyik betegcsoport low-FODMAP diétát fog tartani gluténmentes kenyér fogyasztásával, a másik betegcsoport low-FODMAP diétájában pedig tönkölybúzas kenyér lesz. A betegek 4 hétig tartják a megfelelő csoport szerinti diétát, ezt követően 4 hétig visszatérhetnek a szokásos étrendjükre, majd újabb 4 hétig tartják megfelelő diétát, illetve fogyasztják a másik típusú kenyeret. Ezáltal a két csoportban egymástól függetlenül is megvizsgálhatjuk a gluténmentes és a tönkölybúzas kenyerek hatékonyságát, valamint egymással jól összevethető adatokat kapunk.

A betegeket 12 hétig követjük, ellenőrző vizsgálatokat 4 hetente (0., 4., 8. és 12. héten) tervezünk. Laborvizsgálatokat a reguláris vizitek alkalmával, vagyis a 0., 4., 8. és

12. héten végzünk, mely során a vérből mért paraméterek a következők: CRP, összfehérje, albumin, vérkép, Fe, TVK, Ferritin, Na, K, UN, Kreat, GOT, GPT, AP, GGT. Székletmintából bevonáskor széklettenyésztés történik. A 0., 4., 8. és 12. héten széklet calprotectin-szint mérésére, valamint a bélflóra (mikrobiom) összetételének meghatározására kerül sor. A 0., 4., 8. és 12. héten a betegek IBS életminőségi kérdőívet (IBS QoL kérdőív) töltenek ki. A diéta kezdetétől a vizsgálati idő végéig a betegek naponta rögzítik majd aktuális panaszukat egy általunk összeállított Betegnapló kitöltése révén. Ebben naponta részletezik hasi panaszuk erősségét 5 fokú skálán (puffadás mértéke, szelek távozása, hasi fájdalom mértéke), valamint megfelelő edukációt követően a King's Stool Chart alapján értékelik székleteik mennyiségét és állagát, ezáltal regisztrálva az adott napon a székelés gyakoriságát. A fentiekben túl 0-tól 100-ig terjedő vizuális analóg skálán (VAS) értékelik aznap aktuális hangulati szintjüket.

A vérvételre az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán kerül sor. A széklettenyésztés és -calprotectin meghatározása ELISA módszerrel a SZTE Laboratóriumi Medicina Intézetében történik. A székletmintákat széklet bélflóra összetételének meghatározása céljából -80°C-on tároljuk, melyet a későbbiekben megbízott cég elemez majd a 16S RNS gén V4 hipervariábilis régiójának szekvenálásával.

A vizsgálat elején a betegek kódszámot kapnak, mely biztosítja az anonimitást a tanulmányban. A diétában szereplő kenyeret a Gabonakutató Nonprofit Kft. biztosítja, melyet a betegeknek a diétás tervben szereplő minden előírt pékáru esetén kell fogyasztaniuk. A betegek a kenyereket 3-4 naponta vehetik majd át a Gabonakutató Nonprofit Kft. átvételi pontján (Gabonakutató Nonprofit Kft. ebédlője: 6726 Szeged, Alsókikötő sor 9.).

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

A vérvétel a SZTE I.sz. Belgyógyászati Klinika vérvételi helyiségében történik, amelynek erre jogosultsága van. Így az adat- és mintagyűjtés személyi és tárgyi feltételei adottak. Székletminták begyűjtése a betegek által hozott minták révén valósul meg, melyet a vizitek alkalmával átveszünk, és elemzünk, melynek különös kockázata nincsen. A diéta a betegek kezelési sémáját a vizsgálat nem befolyásolja, így azt tanulmányunktól függetlenül az alapbetegség aktivitása határozza meg. A FODMAP diéta és a tönkölybúzás kenyér alkalmazása során mellékhatások előfordulása rendkívül ritka; esetenként lágyabb széklet, hányinger, émelygés előfordulhat. Esetleges egyéb kedvezőtlen hatások esetén a Szegedi Tudományegyetem ÁOK biztosítása a fenti kutatásokra is kiterjed.

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 anonim 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 anonim 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 anonim módon, a megadott kód alapján kerülnek

rögzítésre. A kiértékelő személy a beteg személyes adataival kapcsolatba nem kerül, azok 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, 2020.^{01.}..... hó ^{22.}..... nap

.....
Prof. Dr. Molnár Tamás
kérelmező neve és aláírása

.....
Prof. Dr. Lengyel Csaba
intézetvezető neve és aláírása

