

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)

Follow Up of acuTe heart failUre: a pRospective Echocardiographic

and clinical study (FUTURE)

Az akut szívelégtelenség utánkövetése: prospektív echocardiográfiás és

klinikai vizsgálat

A kérelem iktatási száma:

84/2020-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Ágoston Gergely, egyetemi adjunktus

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.

1. A kutatás célja, indokltsága és várható eredményének összefoglalása

Kutatási terveink szerint az akut szívelégtelenség miatt frissen felvett betegek populációjában vizsgálnánk különböző klinikai, echokardiográfiás, és biokémiai paraméterek prognosztikus értékét és amennyiben lehetséges, a rövid- és középtávú mortalitást és rehospitalizációs kockázatot előrejelző pontrendszert dolgoznánk ki a kapott eredmények segítségével.

A szívelégtelenség a hospitalizáció vezető oka a 65 éven felüliek körében. Az akut szívelégtelenség prognózisa még a krónikus lefolyásnál megszokottnál is rosszabb: megközelítőleg minden ötödik beteg 1 éven belül meghal, és majdnem minden harmadik beteg 1 éven belül visszakerül a kórházba. A betegség, nemcsak morbiditás és mortalitás tekintetében, hanem az anyagi ráfordítások terén is súlyos terhet jelent az egyénnek és a társadalomnak.

Több próbálkozás is történt az akut szívelégtelenség prognózisát előrejelző pontrendszer kialakítására. Például az AHEAD és a GWTG-HF pontrendszerek klinikai adatok, a EURO Heart Failure score pedig kizárólag echokardiográfiás paraméterek segítségével jósolja be a várható mortalitást. Olyan átfogó anamnesztikus adatokat, klinikai jellemzőket és laboratóriumi valamint echocardiographiás leleteket is figyelembe vevő pontrendszer jelenleg még nincsen, amely a rövid- és középtávú mortalitást, és az ismételt kórházi felvétel esélyét is előjelezné. Így van ez annak ellenére, hogy az NT-pro-BNP, a CRP és a Troponin izomerek használatosak már a napi klinikai gyakorlatban is (és több más biomarker pl.: sST2, GDF-15, Gal-3, mikro RNS-ek hasznára is van már tudományos adat). Az echocardiográfiás paraméterek prognosztikus haszna is bizonyított: a rutinszerűen mért paraméterek közül messze a legtöbb adat a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) használatát támogatja, de a bal kamrai töltőnyomás, szisztolés pulmonális nyomás (PASP) használatáról is van már információnk. Emellett egyre több adat szól a különböző deformáció (strain) analízissel nyerhető paraméterek hasznáról (például: bal és jobb kamrai globális longitudinális strain, csúcs bal pitvari longitudinális strain (PALS) és csúcs bal pitvari kontrakciós strain (PACS), illetve gyűlik az adat a tüdő ultrahang prognosztikus szerepéről is.

Vizsgálatunk lényege, hogy az osztályos felvételt követő 24 órán belül vizsgálnánk az akut szívelégtelenség miatt felvett betegeket először: ekkor a klinikai információk gyűjtése, valamint részletes szívultrahang vizsgálat, továbbá vérvétel történne különböző rutin laboratóriumi, és szívspecifikus biomarkerek (Troponin és NT-proBNP) ellenőrzése zajlana. Elbocsátás előtt szintén vizsgálnánk a betegeket: szintén meghatározott klinikai adatok gyűjtése, echokardiográfiás vizsgálat, és vérvétel. Ezen felül a betegek funkcionális kapacitását is tervezzük vizsgálni kérdőívek, és terheléses vizsgálatok segítségével. Az említett vizsgálatok a szívelégtelen betegek ellátása során a protokollnak megfelelő eljárásnak számítanak. Féléves utánkövetést tervezünk, melyet az elbocsátást követően 3 és 6 hónappal telefonos kikérdezéssel valósítanánk meg. Ennek segítségével feltárnánk a vizsgált paraméterek nemkívánatos események és klinikai végpontok bekövetkezésére gyakorolt hatását. Klinikai végpontnak számít majd a kardiovaszkuláris okból bekövetkezett elhalálozás, vagy ismételt osztályos felvétel szívelégtelenség miatt.

Az eredmények statisztikai elemzése során arra törekszünk, hogy azonosítsuk a rehospitalizációt és 6 hónapon belüli elhalálozást előrejelző tényezőket. Ennek segítségével később egy pontrendszert alakítanánk ki, melynek segítségével már az osztályos felvételkor meg lehet határozni az akut szívelégtelenség epizód kockázatát. Így reményeink szerint a

magas kockázatú betegek idejekorán való azonosításával közvetve javítható lesz a betegség kimenetele.

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

1. Carluccio E, Dini FL, Biagioli P, et al. The 'Echo Heart Failure Score': an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15, 868–876.
2. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):826-32.
3. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808–17.
4. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med.* 2011;37(4):619–26.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 891–975.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A kutatásba az akut szívelégtelenség miatt osztályos felvételre kerülő betegeket tervezzük bevonni.

Beválasztási kritériumok:

- 18 év feletti életkor
- Beleegyezés a vizsgálatba

Kizárási kritériumként szerepel:

- Echokardiográfiával nem megfelelő vizsgálhatóság
- Műbillentyű
- Szívtranszplantáció utáni állapot, vagy LVAD (műszív) kezelés

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

A Szegedi centrumban összesen 30 beteget tervezünk bevonni, a teljes multicentrikus tanulmányba 300 beteget, 10 kutatási centrum segítségével. A bevásztási kritériumok enyhék, elősegítendő a megfelelően nagy, és a teljes betegpopulációt reprezentáló mintavételt. 18 év feletti életkor az alsó korhatár, felső korhatárt nem határozzuk meg.

5. A kutatás módszerei

A vizsgálat jellege non-profit, nemzetközi, multicentrikus, prospektív és obszerváción alapuló.

Felvétel után 24 órával klinikai paraméterek közül rögzítjük a következőket: életkor, nem, kardiovaszkuláris rizikófaktorok, a szívelégtelenség etiológiája, az osztályos felvétel pontos indoka, jelenleg alkalmazott terápia. Ezen kívül illetve készülne egy részletes, átfogó szívultrahang vizsgálat. Ez a szokásos paramétereken (szívüreg mérete, szisztolés-, diasztolés funkció, billentyűhibák, pulmonális nyomás) kívül strain analízist, és a jobb és bal kamra 3D echokardiográfiás vizsgálatát is tartalmazza. Ezenkívül vérvétel, és vérkép, vese- és májfunkció, Troponin és NT-proBNP vizsgálat történne. Elbocsátás előtt rögzítjük az osztályon kapott terápiát, megismételjük a fent részletezett echokardiográfiás vizsgálatot, és laborokat. Ezen felül a betegek funkcionális kapacitását is tervezzük vizsgálni Minnesota-Living with heart failure kérdőív, 6 perces séta teszt és kardiopulmonális terhelés segítségével (amennyiben a beteg állapota ezt megengedi). Féléves utánkövetést tervezünk: ezt az elbocsátást követően 3 és 6 hónappal telefonos kikérdezéssel bonyolítanánk le. Ennek segítségével feltárnánk a fent említett paraméterek nemkívánatos események és klinikai végpontok bekövetkezésére gyakorolt hatását. Klinikai végpontnak számít majd a kardiovaszkuláris okból bekövetkezett elhalálozás, vagy ismételt osztályos felvétel.

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

A kutatás az alanyra nézve minimális kockázattal jár. Az ultrahangozás során az alany alkatától függően különböző mértékben szükséges a megfelelő minőségű képképzés érdekében a mellkasfal ultrahangos transzducerrel történő nyomása, mely egyéni érzékenységtől függően kismértékű diszkomforttal járhat. A vizsgálatot ezért az alany kérésére, az alanyra nézve következmények nélkül bármikor félbeszakíthatjuk.

Vérvétel szükséges két alkalommal. Ezt az asepsis, antisepsis szabályainak betartásával, steril, egyszer használatos tűvel, zárt rendszer segítségével hajtjuk végre. Az ebből adódó kellemetlenség általában minimális (enyhe fájdalom), a beavatkozás a vérömleny és helyi gyulladás kialakulásának kismértékű kockázatával jár.

A terheléses vizsgálatok (6 perces sétateszt, kerékpáros terhelés) a bármely enyhe-közepes fizikai tevékenységnek megfelelő kockázattal járnak. Természetesen ezeket a teszteket a betegek megfelelő felügyelet és monitorizálás mellett végzik. Ez azt jelenti, hogy a vizsgálat megközelítőleg minden 1000. betegnél provokál enyhe tüneteket (pl. légszomj), a súlyos szövődmények pedig (szívrítmuszavar, szívinfarktus a szívelégtelenség súlyosbodása) szerencsére nagyon ritkák (1:10 000), a halálos szövődmény pedig extrém ritka.

A telefonos kikérdezésnek ismert kockázata nincsen

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

A páciens adatait a vizsgálat során csak a kutatásban részt vevő személyek ismerhetik meg. A vizsgálati adatokat név nélkül kezeljük kódszámmal ellátva. Az adatfeldolgozás innen történik, beteg személyes adatai nélkül, kódszámmal. A beteg adatok és a kódszám összeolvasását - a betegazonosítást, csak a kutatásban részt vevő, az etikai engedélyben feltüntetett kutatók végezhetik el. A beteg a vizsgálatba történő belépéskor beleegyező nyilatkozatot ír alá melyben tájékoztatjuk az adatszolgáltatásról.

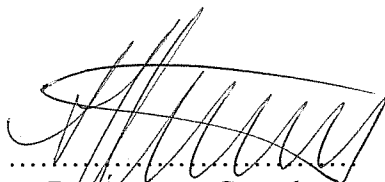
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A mért eredményeket átlaggal, valamint standard deviációval jellemezzük. Két csoportot hasonlítunk össze, a betegeket az eseményekben (elhalálozás, rehospitalizáció) érintett és nem érintett csoportra bontjuk. Minden intervallum típusú változó esetében a normális eloszlás Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőrizzük. A folyamatos változókat T próbával, a kategorikus változókat Khi négyzet próbával hasonlítjuk össze. Statisztikailag szignifikánsnak tekintjük az eredményt $p < 0,05$ esetében. Azokat a kovariánsokat vizsgáljuk tovább, melyek itt a legerőteljesebben különböznek a két csoport között, ezeknél vizsgáljuk a korrelációt. Azokat a kovariánsokat, melyet szignifikánsan korrelálnak bizonyulnak, tovább teszteljük, hogy vajon prediktorai-e a

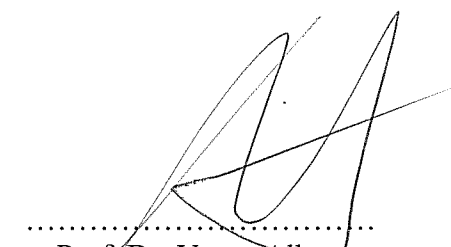
mortalitásnak/rehospitalizációnak. Erre ROC Receiver Operating Charastristic) görbét használunk. Prediktornak azt tekintjük majd, ahol a görbe alatti terület, $AUC > 0.7$. A kiválasztott paramétereket a hozzátartozó ROC görbe Youden indexe szerint. Ezt követően Cox-féle arányos kockázat modellt alkalmazunk, hogy az egyes tényezők súlyát megállapítsuk a végpontok kialakulásában. Az így kapott eredményeket ROC görbe és Kaplan-Meier görbe segítségével fogjuk tovább analizálni.

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. május 19.



.....
Dr. Agoston Gergely
egyetemi adjunktus



.....
Prof. Dr. Varga Albert
tanszékvezető egyetemi tanár

