

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 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)

„DPD enzimhiány szűrése uracil-dihidouracil mérése alapján fluoropirimidin-alapú kemoterápia tervezéséhez”

A kérelem iktatási száma: 120/2022-SZTE RKEIS

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: **Dr. Weiczner Roland PhD, egyetemi adjunktus, mb. intézetvezető**

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, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A különböző pirimidin-származékok (pl. 5-fluorouracil, kapecitabin, tegafur) az onkológiai kezelések széles körben alkalmazott hatóanyagai. Ezek a citotoxikus vegyületek gátolják mind a dezoxiribonukleinsav (DNS), mind a ribonukleinsav (RNS) képződését, lebontásukért a szervezetben legnagyobb mértékben a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzim felelős. Az enzimhiányban szenvedő, vagy csökkent DPD enzimaktivitással rendelkező betegek pirimidin-származékokon alapuló kemoterápiája életveszélyes állapothoz vezető szövődémmel járhat.

A DPD enzimdefektusban vagy csökkent enzimaktivitásban szenvedő betegek kiszűrésének kérdése egyre nagyobb figyelmet kap napjainkban az onkoterápia tervezésében, a szakmai irányelvekben a kezelés megkezdése előtt kötelezően előírt szűrőként jelenleg nem szerepel. Genotipizálással vizsgálják az aktivitás csökkenésének, illetve hiányának genetikai hátterét, fenotipizálási módszerekkel pedig a betegek vérmintáinak uracil-szintjének mérése, legújabban az uracil-dihidrouracil arány mérése bizonyul a klinikailag leghasznosabbnak. Az emelkedett értékek az alkalmazott kemoterápiás pirimidin-származék fokozott toxicitásának kockázatára utalhatnak.

A kutatás alapvető célja hogy a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ (SZAKK) Onkoterápiás Klinikáján kezelt daganatos betegek perifériás vérmintáiból nagyhatékonyságú kromatográfiás LC-MS/MS mérések alapján meghatározzuk az uracil/dihidrouracil arányt, ezáltal következtetve az uracil-dihidrouracil átalakulást végző DPD enzim defektusára.

Az uracil/dihidrouracil arány meghatározásán túl, eredményeink ellenőrzése céljából szeretnénk monitorozni pirimidin-analóg kemoterápiás szerek vérben való gyógyszer szintjét.

Jelen kutatás fő szándéka olyan megbízható, validálható (későbbiekben akkreditálható) laboratóriumi mérési metodika beállítása, amelyen a jövőben támogatja a klinikai terápiás döntéshozatalt, ezáltal javítva a betegbiztonságot.

A módszerfejlesztés során illetve annak eredményeként kapott adatok, következtetések a betegbiztonság javításához szükséges döntések meghozatalához szolgálnak támpontokat; valamint tudományos közlemények, konferencia-poszterek, konferencia-

előadások, graduális illetve rezidens- és szakorvos-jelölt képzési oktatóanyagok, szakorvos-továbbképzési előadások, módszertani levelek, tudományos diákköri pályamunkák, tudományos diákköri konferencia-előadások, szakdolgozatok, doktori értekezések (*továbbiakban tudományos közlési forma*) formájában történő felhasználásra illetve közlésre kerülnek.

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

MH KRISTENSEN, P PEDERSEN, J MEJER - The Value of Dihydrouracil/Uracil Plasma Ratios in Predicting 5-Fluorouracil-related Toxicity in Colorectal Cancer Patients, *The Journal of International Medical Research*, 2010; 38: 1313–1323

A BP van Kuilenburg, H van Lenthe, L Zoetekouw, W Kulik - HPLC-Electrospray Tandem Mass Spectrometry for Rapid Determination of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Activity - *Clinical Chemistry*, 2007; 53: 528–530,

C Marin, A Krache, C Palmaro, M Lucas, V Hilaire, R Ugdonne, B De Victor, S Quaranta, C Solas, B Lacarelle, J Ciccolini - A Simple and Rapid UPLC-UV Method for Detecting DPD Deficiency in Patients With Cancer – *Clinical and Translation Science*, 2020; 13: 761–768

F Coudoré, D Roche, S Lefeuvre, D Faussot, E M. Billaud, M Lorient, P Beaune - Validation of an Ultra-High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometric Method for Quantifying Uracil and 5,6-Dihydrouracil in Human Plasma, 2012; 50: 877–884

T Robin, F Saint-Marcoux, D Toinon, N Tafzi, P Marquet, S El Balkhi - Automatic Quantification of Uracil and Dihydrouracil in Plasma - *Journal of Chromatography B*, 2020; 1142: 122038

A F A Galarza, R Linden, M Venzon Antunes, R Z Hahn, S Raymundo, A C Cezimbra da Silva, F R Spilki, G Schwartzmann - Endogenous plasma and salivary uracil to dihydrouracil ratios and DPYD genotyping as predictors of severe fluoropyrimidine toxicity in patients with gastrointestinal malignancies - *Clinical Biochemistry*, 2016; 49: 1221-1226

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálandó vérminták a DPD enzim működése szempontjából releváns kemoterápiás szerrel/ szercsoporttal a hatályos onkológiai irányelvek, szakmai szabályok alapján kezelt betegek vérmintái, a vizsgálat ezáltal toborzás helyett random betegbeválasztással jár.

Tekintettel jelen kutatási fázis labormethodikai jellegére, a betegek beválasztása randomizált módon történik az előírt vegyületcsoporttal történő kezeléssel áteső vagy a

kezelés előtt álló betegcsoportból, a kezelő szakorvosok felügyelete alatt.

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

Jelen kutatásban 150 fő (átlagos bontásban évi 50 beteg) vérmintájának vizsgálatát tűztük ki. A résztvevők neme és életkora a kutatás metodikai fázisa szempontjából nem releváns. Olyan betegeket szeretnénk bevonni a vizsgálatba, akik az SZTE SZAKK Onkoterápiás Klinikáján pirimidin-származék alapú kemoterápiában részesülnek vagy ilyen kezelés várható esetükben onkoteam döntés alapján.

5. A kutatás módszerei

A random beválogatott, pirimidin-származék alapú kemoterápiában részesülő betegek részére a kutatás célját ismertető, előírás szerinti betegtájékoztató készül. A kutatással kapcsolatos, a beteg onkológus kezelőorvosa általi tájékoztatást követően a kutatásba történő beleegyezés esetén a résztvevő beteg betegazonosításra alkalmas adatokat tartalmazó beleegyező nyilatkozata zárt borítékba kerül, a borítékra írt egyedi mintaazonosító szám szolgál ezt követően a vérvételi minta azonosításához. A kutatásban való részvétel önkéntes, a részvételért költségtérítés nem jár.

A mintavétel az SZTE SZAKK Onkoterápiás Klinikáján történik, a betegek diagnosztikus célú vérvételi eseményéhez kapcsoltnak, ezáltal jelentős többletterhelést a résztvevő számára nem jelent. A mintavétel során (az egyébként az orvosilag előírt, rutin diagnosztikai vérvételen kívül) 1 cső EDTA-s vérmintát veszünk, amelyet mélyfagyasztva tárolunk, majd az SZTE SZAKK Igazságügyi Orvostani Intézet Toxikológiai Laboratóriumában történt mintaelőkészítést követően az SZTE GYTK Gyógyszeranalitikai Intézetében LC-MS-MS műszerrel mérjük a vérminta uracil koncentrációját, illetve uracil-dihidrouracil arányát, valamint a pirimidin-analóg kemoterápiás szer vérbeli gyógyszer szintjét.

Jelen kutatás során méréssel kapott eredmények tájékoztató jellegűek, azaz a metodika beállítását követően validált, de nem akkreditált mérési adatok. Amennyiben a mérési eredmények alapján klinikai döntéshozatal szempontjából releváns kérdés merül fel, a mérés akkreditált módon történő ismétlése szükséges orvosi leletként történő felhasználáshoz.

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

A kutatáshoz szükséges mintabiztosítás (perifériás vér) a betegek számára szakmai szempontból elhanyagolható kockázatú beavatkozásnak minősül, amelyet a kezelésekkel egyébként együtt járó, szakmailag indokolt vérvételi alkalommal kötünk össze. Méréseinkhez betegenként egy EDTA-s cső perifériás vérről van szükségünk. Egyéb előszemélyt érintő beavatkozások jelen vizsgálatban nem történnek.

A beavatkozás szempontjából a Szegedi Tudományegyetem, mint egészségügyi szolgáltató, az Allianz Hungária Zrt. 269448109 számú kötvénye révén felelősségbiztosítással rendelkezik.

A biológiai minták tételesen nyilvántartott, zárt láncú szállítása, értékelése és rendszerezett tárolása révén az Igazságügyi Orvostani Intézet lehetőségei szerint mindent megtesz a minták állagmegőrzéséért.

Adatkezelést érintő kedvezőtlen és súlyos nemkívánatos események bekövetkezésekor az SZTE SZAKK és SZAOK Adatvédelmi Szabályzatában foglalt intézkedéssort követjük. Adatvédelmi incidens bekövetkeztekor, észlelésekor vagy róla való tudomásszerzés esetén az észlelő személy az Intézet adatvédelmi felelősét haladéktalanul értesíti. Az adatvédelmi incidens megelőzése céljából a kutatásvezető vagy az általa delegált, adott projektért felelős kutató a kutatók számára adatvédelmi oktatást tart, erről írásos feljegyzés készül, amelyet a betekintő személyek aláírnak. Az adatvédelmi előírások betartását a vizsgálat során a Tanszékvezető, illetve az ő megbízásából eljáró intézeti adatvédelmi felelős és a kutatásvezető folyamatosan ellenőrzi.

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

A mintavétellel érintett betegek személyes és egészségügyi adatait az SZTE SZAKK Onkoterápiás Klinikája a hatályos jogszabályok és a SZAKK adatkezelési szabályai szerint kezeli. A vérminták a vérvétel során egyedi azonosítószámot kapnak, a hozzájuk tartozó betegadatok (SZTE SZAKK Onkoterápiás Klinikáján történő) zárt kezelése mellett. Jelen kutatásban személyazonosításra alkalmas adatot, egészségügyi ellátással kapcsolatos adatot a kutatás többi részvevő intézete nem kezel.

A mérési eredményeket az SZTE SZAKK Igazságügyi Orvostani Intézete a vérminták egyedi azonosítószámait használva közli az SZTE SZAKK Onkoterápiás Klinikájával.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A statisztikai kiértékelés mintázatelemzés, t-próba, χ^2 -próba, variancia-analízis és lineáris regressziós módszerekkel, számítógépes szoftver segítségével történik, a szignifikáns összefüggések meghatározása céljából.

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, 2022. 06. 15.


.....
Dr. Weiczner Roland PhD
kérelmező neve és aláírása


.....
Dr. Weiczner Roland PhD
intézetvezető neve és aláírása