

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 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

A PanMayo endoszkópos pontrendszer hosszútávú kimenetelt előrejelző erejének vizsgálata colitis ulcerosás betegekben

A kérelem iktatási száma:

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

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

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A gyulladással járó bélbetegségek (IBD-Crohn betegség [CD], colitis ulcerosa [UC]) genetikailag fogékony egyéneknél a normál bélflórára adott kóros immunválasz

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.

következtében kialakuló kontrollálatlan, krónikus gyulladás eredményeképp alakulnak ki. A remisszió-relapszus ciklusokkal jellemzett betegség klinikai lefolyása egyénenként különböző lehet. A betegség diagnózisától kezdődően életen át tartó gondozás szükséges, amely során az egyéni betegségfolyásra adott legadekvátabb terápia segítségével érhető el a lehető legjobb életminőség. Az utánkövetés és gondozás része a rendszeres vastagbéltükrözés és szövettani vizsgálat, amely a klinikai tünetekkel együtt képezi az alapját a betegség terápiájának. A várható betegségfolyás megítélésére ma még csak korlátozott mértékben van lehetőség. Ismert, hogy a kezdeti magas klinikai aktivitás, korai életkor, kiterjedt betegség, autoimmun szerológiai markerek jelenléte rosszabb betegségfolyással társul. Colitis ulcerosában a nyálkahártya gyógyulás erős prediktív hatással bír a várható hosszútávú kimenetelre nézve. A gondozás során, valamint klinikai vizsgálatokban leggyakrabban használt Mayo endoszkópos alpontszám (MES) nem validált, azonban a 0 és 1 pontértékekkel jó korrelációt mutat a nyálkahártyagyógyulásra, bár a pontértékek közötti hosszútávú kimenetel eltérései megfigyelhetők. Az utóbbi években validált új, UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) score jól korrelál a nyálkahártya gyógyulással, valamint képes előrejelezni a várható hosszútávú kimenetelt. Ez utóbbi endoszkópos pontrendszerek nem veszik figyelembe a rectumból kiinduló gyulladás kiterjedését, ezért létjogosultsága támadt a súlyosságot a kiterjedéssel együtt értékelő pontrendszer megjelenésének is. A PanMayo (Pancolonically modified Mayo Score) pontrendszer az UC-t kiterjedésnek és súlyosságnak megfelelően 0-tól 45 pontig értékeli. A pontrendszer egyelőre nem validált, azonban kohorszvizsgálat igazolja a MES és UCEIS pontértékek mellett a széklet calprotectinnel mutatott korrelációját. A PanMayo score a várható betegségfolyást előrejelző ereje egyelőre kérdéses.

Vizsgálatunk célja, hogy igazoljuk a PanMayo pontrendszer 5 éves kiemenetelt prediktáló erejét colitis ulcerosás betegekben összevetve az endoszkópos Mayo (MES), valamint UCEIS pontrendszerekkel.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése

1. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763–86.

2. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194–201.
3. Boal Carvalho P, Cotter J. Mucosal healing in ulcerative colitis: a comprehensive review. *Drugs*. 2017; 77: 159–73.
4. Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K et al. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity more accurately reflects clinical outcomes and long-term prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis* 2015; 10: 286–95.
5. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012; 61: 535–42.
6. Bálint A, Farkas K, Szepes Z, et al. How disease extent can be included in the endoscopic activity index of ulcerative colitis: the panMayo score, a promising scoring system. *BMC Gastroenterol*. 2018; 8; 18: 7.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Retrospektív, eset-kontroll vizsgálatunkba a Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikáján gondozott endoszkóposan és szövettani vizsgálat által alátámasztott gyulladásos bélbetegeket vonunk be.

Bevonási kritériumok: stabil IBD diagnózis ÉS 18 év feletti életkor

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

Mindkét csoportban összesen kb. 200-200 a betegadatbázisból véletlenszerűen választott, felnőtt UC-s beteg adatait szeretnénk elemezni.

5. A kutatás módszerei

Retrospektív folyamú, eset-kontroll vizsgálatunkban baselineként definiáljuk a véletlenszerűen elvégzett vastagbéltükrözés dátumát. A vizsgálat primer végpontjaként határozzuk meg a véletlenszerű vastagbéltükrözés (baseline) utáni, 5 éven belüli kimenetelként alább felsoroltakkal járó UC betegség lefolyását (primer outcomeok). Expozícióként definiáljuk a magas endoszkópos pontértékeket. Mindkét csoportban összesen centrumonként kb. 200-200 a betegadatbázisból véletlenszerűen választott UC-s

beteg adatait szeretnénk elemezni. Primer outcomeok:

- colectomia
- egyéb sebészeti intervenció
- betegségaktivitás miatti hospitalizáció
- rescue terápia
- biológiai terápia igény
- eszkalációs igény
- szeroid dependencia
- dysplasia/malignitás megjelenése
- PSC megjelenése
- IDA megjelenése (ECCO szerint)

A vizsgálat során a bevont betegek medikai rendszerben elérhető adataiból az alábbiakat tervezzük kigyűjteni:

- baseline demográfiai adatok: életkor, nem, betegségfennállás
- komplett vastagbélükrözés szöveges lelete, amelyet 2 fő, optikai colonoscopiában jártas, független vizsgáló pontoz eMayo, UCEIS és PanMayo pontrendszerek szerint (score-ok mellékelve)
- baseline klinikai adatok: terápia, pMayo, CRP, albumin, hemoglobin, kiterjedés (Montreali definíció szerint), extraintesztinális tünetek
- baseline utáni 5 éves periódusban történt hospitalizációk, sebészeti intervenciók, biológiai terápia igény, eszkalációs igény, rescue terápia, PSC (GGT, ALP), IDA, dysplasia/malignitás megjelenése

A Mayo pontrendszer endoszkópos alpontszáma esetén nyálkahártya gyógyulást feltételezünk 0 értéknél és enyhe, közepes, súlyos aktivitást véleményezünk 1, 2, 3 pontértékek esetén. A UCEIS pontrendszer szerinti remisszióknak tekintjük a 0 pontértéket, valamint enyhe, közepes és súlyos betegségnek az 1-3, 4-5, 6-8 pontértékeket.

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

A retrospektív vizsgálati módszer alapján nem értelmezhető.

tárolása a Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikán történik. A vizsgálat adatait az orvosi titoktartásnak és a kutatásra vonatkozó etikai szabályoknak megfelelően titokban tartjuk, azokat másnak ki nem adjuk.

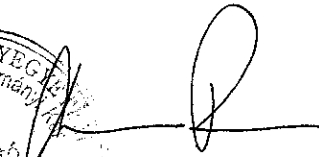
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

Klinikai biostatisztikus bevonásával zajlik az adatfeldolgozás. A normalitás vizsgálata vizuális eszközökkel történik. A normális eloszlás fennállása esetén (amennyiben nem merül fel a paraméteres próbáktól való eltérés szükségessége) paraméteres statisztikai próbákat használunk. A folytonos változók interpretálása átlag+SD (szükségesség esetén medián+IQR) formában történik. A diszkrét változók interpretálása gyakoriságok (%) formájában történik. A folytonos változók kimenetel szerinti csoportok közötti vizsgálatához Welch-féle kétmintás t-próbát használunk, míg a diszkrét változók hipotézisvizsgálataihoz Chi-négyzet és Fisher-féle egzakt tesztet használunk. A prediktív erő vizsgálatához egy és többváltozós regressziós modelleket készítünk, a PanMayo score cut-off értékét ROC analízissel határozzuk meg. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ -ben határozzuk meg.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmazzak 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, 2022.02.24.

.....
Prof. Dr. Molnár Tamás
egyetemi tanár


SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Általános Orvostudományi
Igazgató
Prof. Dr. Lengyel Csaba
Belgyógyászati Intézet vezető
SZEGED