

COVID-19 Regiszter Protokoll

Tartalom

I. Általános protokoll.....	2
1. Bevezetés, a regiszter célja	2
2. Betegbevonás	3
2.1. A betegbevonás időtartama	3
2.2. Tervezett betegszám.....	3
2.3. A betegszelekció módja	3
2.4. Bevonási kritériumok.....	3
2.5. Kizárási kritériumok.....	3
2.6. Betegtájékoztató.....	3
3. Biológia mintagyűjtés.....	3
3.1. Mintavétel és céljuk.....	4
3.2. Minták tárolása.....	4
4. Adatgyűjtés.....	4
4.1. Adatforrás	4
4.2. Adatok minősége és bevitele	4
4.3. Adatkezelés	4
4.4. Kiértékelés	4
II. Specifikus protokoll	6
1. Betegbevonás, betegtájékoztató, betegkikérdezés menete	6
2. Biológiai minták	8
Vérminta	8
Nyálminta.....	8
3. Laborparaméterek mérése	8
4. Visszahívás	9
5. Kontroll csoport: oltottak	9
III. A pécsi Koronavírus-Ellátó Központ (KEK) specifikus protokollja	9
0. Helyszínek és zsilipelés.....	10
1. A beteg útja	10
2. A pécsi KEK Központban dolgozó vezetők és kollégák.....	10
3. Biológiai minták és szállításuk	10
3.1 Vérminta	10

3.2 Nyálminta	11
4. Laborparaméterek mérése	11
5. Dokumentumok és eszközök	12
6. Visszahívás	12
IV. Biobank protokoll	12
V. Elektronikus felület kitöltése.....	13

I. Általános protokoll

1. Bevezetés, a regiszter célja

World Health Organization (WHO) 2020. március 12-én reggel bejelentette az új koronavírus megbetegedés 2019 (COVID-2019) világjárvány kitörését. A protokoll megírásáig a Johns Hopkins Egyetem összefoglaló közlése alapján 188 országban összesen több mint, 4,444,670 megbetegedés igazolódott és a járvány 302,493 ember életét követelte. Ez a tendencia előrevetíti, hogy a járvány még messze van a kicsúcsosodástól. Ahogy más fertőző betegségek esetén is tapasztalni szoktuk az esetek egy része tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel lezajlik, ezért diagnosztizálatlan marad. Így nehéz pontosan megbecsülni a valós előfordulást és a betegség kimenetelét. A SARS CoV-2 okozta járvány 72 314 kínai betegéről készült elemzés szerint a populáció 5%-nak volt szüksége intenzív osztályos (ITO) ellátásra, melynek leggyakoribb indikációja az akut légzési elégtelenség, szепtikus sokk és/vagy többszervi elégtelenség volt. Hasonló adatokat közöltek Olaszországból is. Két nappal az olaszországi járvány kitörése után a lombardiai régió ITO ágyainak 60%-án COVID-19 betegek feküdtek, mely helyzet azóta jelentősen tovább romlott. Kínai adatok alapján COVID-19 klinikai megjelenése enyhébb lefolyást mutat 2143 fertőzött gyermekből csak egy hunyt el és a legtöbb esetben enyhe lefolyást tapasztaltak, azonban a felnőttekhez hasonlóan 5,9%-ban fordult elő kritikus, ITO ellátást igénylő megbetegedés.

A regiszter és biobank célja a SARS-CoV-2 fertőzés kialakulásának, epidemiológiájának, diagnosztikájának, tünettának és terápiájának megértése, valamint biomarkerek vizsgálata és a genetikai háttér feltérképezésének lehetővé tétele.

A regiszter adatai új beteg esetén prospektíven, a regiszter indulását megelőzően diagnosztizált betegnél az epidemiológiai adatok teljessége érdekében retrospektíven is feltölthetők.

A regiszter alkalmas a fertőzés diagnózisától a betegellátás minden lépésének rögzítésére, egyaránt alkalmazható enyhe vagy súlyos lefolyású betegség dokumentálására.

A betegadatok regiszterben történő rögzítése a beteg gyógyszeres kezelését és a diagnosztikai vizsgálatokat nem befolyásolja, a beteg vizsgálat során kísérleti stádiumban lévő gyógyszereket nem kap.

2. Betegbevonás

2.1. A betegbevonás időtartama

2020.05.01.-2025.04.15.

2.2. Tervezett betegszám

Eddigi epidemiológiai adatokat figyelembe véve a vírus terjedésének tendenciája előrevetíti, hogy a járvány még messze van a kicsúcsosodástól, azonban a pontosan incidencia jelenleg nem megbecsülhető. Továbbá a bevont betegek száma nagyban függ az elvégzett PCR tesztek számától és a részvételi kedvtől is. Országosan 5000 igazolt fertőzött bevonása tervezett a pandémia ideje alatt.

2.3. A betegszelekció módja

Adott intézményben minden újonnan diagnosztizált COVID-19 beteg, vagy COVID-19 gyanús személy.

2.4. Bevonási kritériumok

Minden olyan beteg, akinél SARS-Cov-2 fertőzés igazolódik vagy SARS-Cov-2 fertőzés gyanúja áll fenn.

2.5. Kizárási kritériumok

A beteg beleegyezésének hiányában a prospektív adat- és mintagyűjtésbe nem vonható be. A beteg vagy törvényes képviselője a vizsgálat folyamán visszavonja önkéntes hozzájárulását.

2.6. Betegtájékoztatás

A vizsgálat kezdete előtt minden beteg írásos beleegyezést ad, amennyiben képes rá. A tájékoztatást végző személy a kutatás koordinátora által összeállított tájékoztató alapján a beteget a beteg számára érthető módon részletesen tájékoztatja a kutatás céljáról, menetéről, illetve arról, hogy a beteg kutatásba való beleegyezése önkéntes, azt bármikor akár szóban, akár írásban visszavonhatja anélkül, hogy ebből hátránya származna és ez esetben, a továbbiakban a vele kapcsolatos klinikai adatok még anonim módon sem kerülnek felhasználásra azon betegeknél, akiknek adatait prospektív módon gyűjtjük. A beteg bármikor kapcsolatba léphet a kutatás koordinátorának és további kérdéseket tehet fel.

3. Biológia mintagyűjtés

Az adatok mellett a betegektől biológiai minta vétele is történik, azon betegek esetében, akiknél az ellátásért felelős szakorvos javaslatra más okokból (pl: klinikai állapot nyomon követése) amúgy is sor kerül vérvételre. Abban az esetben, ha a bevont résztvevőnek nincs vérvétele az ellátás során, külön beleegyezésével, a genetikai tájékoztatás után az írásbeli beleegyezését adhatja, amely lehetővé teszi a kutatási célú vérvételt is. A retrospektív részében a vizsgálatban természetesen nem történik mintagyűjtés.

3.1. Mintavétel és céljuk

Teljes vér: 1 db 6 ml-es EDTA vérvételi csőben kerül vérminta levételre, felvételkor. Gyermekes esetében a testsúly kilogrammnak megfelelő mennyiség (3 ml-4 ml). A vérből DNS-t izolálunk, melyből ritkai genetikai variánsokat keresünk, melyekről ismert, hogy hajlamosítanak fertőző betegségekre és genetikai terheltség esetén súlyosabb kórlefoyás várható az egyénekben.

Szérum és plazma: 2db 8,5 ml-es (gyermekes esetén 5 ml-es) natív (sárga) és 1db EDTA vérvételi csőben kerül vérminta levételre a bentfekvés több napján. IL6, IL12, TNF α , és egyéb, a gyulladással és más patofiziológiához kapcsolódó biomarkereket tervezünk vizsgálni, melyek a napi rutin laboratóriumi diagnosztikában nem elérhető.

Nyál: 2 ml nyálmintából különböző antitestek (immunoglobulinok, például IgA) kimutatását tervezzük.

3.2. Minták tárolása

A biológiai minták a PTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet biobankjában kerülnek tárolásra későbbi vizsgálatok elvégzése céljából. Feldolgozásuk a PTE ÁOK Labormedicina Intézetben és a Szentágothai Kutatóközpontban történik.

4. Adatgyűjtés

4.1. Adatforrás

Az adatok a kórházi fekvőbeteg (sürgősségi osztály, belgyógyászati típusú osztályok, intenzív terápiás osztály) dokumentációk alapján a kórházi kezelés alatt, illetve közvetlenül a távozás után kerülnek rögzítésre. Amennyiben a beteg nem szorul kórházi ellátásra, naponta telefonos kikérdezés alapján dokumentáljuk a betegség paramétereit.

4.2. Adatok minősége és bevétele

A betegek adatainak rögzítése elektronikus betegadat gyűjtő lapon történik a melléklet szerint. Az adatok rögzítését és ellenőrzését képzett klinikai kutatási adminisztrátorok végzik.

4.3. Adatkezelés

Az interneten keresztül minden munkahely csak a saját adatainak kezelését végezheti.

4.4. Kiértékelés

A vizsgálat során gyűjtött adatok kiértékelése statisztikusok bevonásával és az SPSS programok segítségével történik.

Frissítve: 2021-04-23



II. Specifikus protokoll

1. Betegbevonás, betegtájékoztató, betegkikérdezés menete

A betegek a regiszterbe való beleegyezésüket papíron, személyesen teszik meg (ha a beteg az állapota miatt nem tud beleegyezni, akkor keressük meg a hozzátartozóit), ahol engedélyüket kérjük a további (kérdőívek) telefonos kikérdezésre. Amennyiben megfelelő ez számára, telefonon kérdezzük ki, ha nem, személyesen (A form). A továbbiakban a megfelelő formokat (B-C-D) töltjük ki naponta. A formokat a lázlapok, MedSol, rezidensektől begyűjtött adatok és a kikérdezés alapján töltjük ki.

A napi kikérdezések addig történnek, amíg el nem érünk egy végpontot, amik a következők lehetnek:

COVID pozitív fekvőbeteg: KEK/COVID osztályos bennfekvés alatt végig, ha tünetesen megy haza akkor tünetmentességig követjük. Kontrollra visszahívjuk.

COVID negatív fekvőbeteg: KEK/COVID osztályos bennfekvést végigkövetjük. Nincs B formja a bennfekvés után, semmilyen esetben.

COVID negatív beteg, ambulancián levették a tesztet és hazaküldték: **amíg megjön a PCR eredménye** addig töltjük a B formokat. Utána nem hívjuk többet.

COVID pozitív, otthoni karanténban: **tünetmentességig** követjük, kontrollra visszahívjuk.

A többi centrumban a betegutaktól függően törekedjünk egy hasonló rendszer kiépítésére.

- ! Amennyiben hazaengedés után 48 órán belül ugyanabban az egészségügyi intézetben újra jelentkezik a beteg (COVID Központ), akkor folytatni kell a napi formok kitöltését.
- ! Abban az esetben, ha COVID negatív beteg újabb teszt során pozitív lesz, akkor folytatni kell a formok töltését/biominták levételét a pozitív betegekhez vonatkozó valamelyik végpontig, illetve az adott napi formon megjegyzésbe beírni, hogy változott a beteg fertőzöttségi státusza
- ! Irányelvek azon esetekre, amikor a résztvevő első tesztje negatív, de később pozitív tesztet produkál:
 - o Abban az esetben, ha a betegnek a negatív tesztje után rövid időn belül (~72 óra) lesz pozitív tesztje, illetve ha a tünetei és klinikai képe alapján COVID-pozitívnak tartjuk (karakterisztikus képalkotó eltérések és laborértékek), akkor tekinthetjük az egész bennfekvést pozitívként. Ezekben az esetekben az A formot az első teszt napjára kell kitölteni.
 - o Ha a beteg bennfevése során később lesz pozitív tesztje (több idő telik el, esetleg nem COVID-os tünetek miatt fekszik bent) és feltételezhető, hogy a

bentfekvése során fertőződött meg, akkor a pozitív teszt napjára töltjük ki az A formot.

- ! Amennyiben egy beteg már bekerült a regiszterbe, de
 - újra megfertőződik
 - negatív teszttel már feltöltésre került korábban és jelenleg pozitív tesztje van, akkor teljesen új esetként kell felvinni.

**új, a betegséggel összefüggő panaszai elmúltak*

Alapvető szabályok a betegek bevonásában

- Formok kitöltése naptári napok szerint történik
 - pl.: 2020.10.20. 22:00 → teszt mintavételének napja → A form 2020.10.20 → C/D form 2020.10.21-től
- Az első teszt mintavételének kelezéséhez kapcsolódik az A form kitöltése
 - *Bizonytalan eredmény esetén* (álnegatív eredmény, klinikai tünetek alapján sejthető pozitivitás) egyeztetni kell a regiszter vezetőivel, vezető adatkoordinátorával (Ocskay Klementina, Mach-Szalai Zsanett)
- Amennyiben a beteg bevonása később, nem a fertőzést igazoló teszt levételének napján történik, abban az esetben követési formot kell a betegnek tölteni (osztályos beteg: C form, ITO beteg D form).
 - **Az A form és a betegbevonás napja közötti naptári napokra is kell formokat tölteni**, a betegtől nyert információknak (korábbi zárójelentés, fekvőbeteg volt vagy otthonában töltötte azt az időt) megfelelően.
 - Az A form kitöltése csak azon részekre vonatkozóan történik meg, amely adatot a betegtől ki lehet nyerni, illetve ide kell feltölteni a teszt időpontját
 - Ebben az esetben is, az **A form a teszt levétel kelezésének napjához kapcsolódik**
 - pl 2020.10.20. betegbevonás, de a teszt levétele 2020.10.10.-én történt → A form dátuma 2020.10.10., és továbbiakban követési formot kell tölteni, ebben az esetben már 10-et. Beteg elhelyezésétől függően B, C, D form.
- Biológiai minta kódolása is naptári nap szerint történik
 - pl 2020.10.20 a betegbevonás, de a teszt 2020.10.10-én történt, akkor a biológiai minta kódja a 10-es
 - kódolási eljárás a protokollban található
 - a beteg elhelyezés függvényében a megfelelő űrlap betűvel
 - pl COV20 C10 → 20. beteg a regiszterben, aki nyílt osztályon fekszik, akinek a teszt óta 10 napja telt el és a 10. C formja van kitöltve
- **Az A formhoz kapcsolódik a teljes vér, illetve nyálminta gyűjtése**
 - Amennyiben a beteg bevonása nem a teszt levételének napján történik, akkor mindenképpen az **A formhoz (teszthez) legközelebbi napon szükséges levenni a mintákat**
- Biológiai minta gyűjtése, protokoll szerint 1., 2., 3., 5., 7., 10., 13., 16., 19.... napokon történik

Klinikai kutatási adminisztrátor feladatkör

- Betegek felkeresése, **papírok kitöltése, elérhetőségek rögzítése** (telefonszám)
- Telefonos és (centrumtól függően) ágy melletti **kikérdezés, naponta**
- Beleegyeztetett betegek (prospektív) és beleegyezésképtelen betegek (retrospektív) **adatainak töltése az ECDMS felületen.**

2. Biológiai minták

Vérminta

Felvételkor (1. nap): 2 db natív 2db edtás cső

Utána a harmadik napig (2. 3. nap), majd kétnaponta (5. 7. nap), majd három naponta (10. 13. 16. stb): 2db natív és 1db edtás cső.

Utolsó nap (ha nincs fordulónapja akkor is): 2db natív és 1db edtás cső.

Nyálminta

egyszer a felvétel napján: 2ml nyálminta

3. Laborparaméterek mérése

A laborparaméterek levétele a csatolt táblázat szerint történik. (II.sz. melléklet)

A jelenlegi megegyezés szerint a felvétel napján az alábbi paraméterek legyenek megkérve, utána következő napokon vérkép, CRP, PCT és ami előző nap kóros volt.

(Covid szerológia)

CRP, ultraszenzitiv

D-dimer

Éhgyomri glükóz

HDL - koleszterin

Húgysav

Koleszterin

LDL - koleszterin

Procalcitonin

Prothrombin INR

Triglicerid

Vérbkép automatával

HgbA1C

Albumin
Alkalikus foszfatáz
Amiláz
Direktbilirubin
Ferritin
Gamma-GT
GOT
GPT
IL6
Kalcium
Kálium
Karbamid
Klorid
Kreatinin
LDH
Nátrium
Összbilirubin
Összfehérje

4. Visszahívás

A regiszterbe bekerülő IGAZOLT POZITÍV betegeket 3,6,12,24 havonta kell kontroll vizsgálatra visszahívni. A kontroll során az F(follow-up) formot szükséges kitölteni és I/3.1. pontban leírt (felvételi) biomintákat kell levenni és tárolni, illetve PCR teszt is szükséges.

5. Kontroll csoport: oltottak

Célja: a Magyarországon elérhető SARS-CoV2 oltások által kiváltott rövid- és hosszútávú immunválasz vizsgálata.

Beválogatási kritériumok: azok a személyek, akik oltást kaptak, függetlenül attól, hogy korábban volt-e fertőzésük vagy bekerültek-e a regiszterbe.

Első oltástól számított 3 hónap (+/-2 hét) idején hívjuk a résztvevőket be, ahol kitöltésre kerül az O form és biológiai minta gyűjtés történik (és I/3.1. pontban leírtak).

További visszahívások történnek az első oltástól számított 6, 12 és 24 hónapnál.

III. A pécsi Koronavírus-Ellátó Központ (KEK) specifikus protokollja

0. Helyszínek és zsilipelés

- Sürgősségi
- Osztályok:
 - T1
 - T2
 - T3
 - T4
 - Intenzív
 - A zsilipelés szabályait és a helyszínek térképeit az I. sz melléklet tartalmazza.

1. A beteg útja

A gyanús beteg a Sürgősségi osztályra érkezik, ahol történik a regiszterről való tájékoztatása, bejegyzése, első kikérdezése (A form) és az első mintavétel (vérek és nyál A).

Majd a megfelelő döntés után 1) hazamegy (B form, telefonon kérdezzük ki minden nap míg el nem múlnak a panaszai), 2) osztályra kerül (C form), 3) intenzívra kerül (D form).

2. A pécsi KEK Központban dolgozó vezetők és kollégák

Sürgősségi: Dr. Bóna Ernő

Osztályok: Dr Péterfi Zoltán, Dr Kappéter Ágnes, Jakabos Emese, Tábori Márk, Markovics Judit, Rónaszéki Julianna

Intenzív: Dr. Kiss Tamás, Dr Rozanovic Martin, Szatmári Brigitta

3. Biológiai minták és szállításuk

3.1 Vérminta

Felvételkor (1. nap): 2 db natív 2db edtás cső

Utána a harmadik napig (2. 3. nap), majd kétnaponta (5. 7. nap), majd három naponta (10. 13. 16. stb): 2db natív és 1db edtás cső.

Utolsó nap (ha nincs fordulónapja akkor is): 2db natív és 1db edtás cső.

A minta útja:

1. admin megjelöli a csöveket: név, taj, dátum, TM-s címke
2. nővér a sürgősségin/osztályon leveszi a vért
3. admin a helyszínen belül elviszi a Labor Medicinába (Központi Labor Rákóczi úti Telephely)
4. labor centrifugálja, szétosztja a mintákat
5. Judit hetente egyszer elhozza a Orvosgenetikai Intézetbe (Szigeti út)

3.2 Nyálminta

egyszer a felvétel napján: 2ml nyálminta

A minta útja:

6. admin megjelöli a csöveket
7. nővér leveszi a nyálmintát
8. admin a helyszínen belül elviszi a Labor Medicinába (Központi Labor Rákóczi úti Telephely)
9. Judit hetente egyszer elhozza a Orvosgenetikai Intézetbe (Szigeti út)

4. Laborparaméterek mérése

A laborparaméterek levétele a csatolt táblázat szerint történik. (II.sz. melléklet)

A jelenlegi megegyezés szerint a felvétel napján COVID sürgős és COVID rutin panelek legyenek megkérve, utána következő napokon vérkép, CRP, PCT és ami előző nap kóros volt.

Sürgős panel

CRP, ultraszenzitív
D-dimer
Éhgyomri glükóz
HDL - koleszterin
Húgysav
Koleszterin
LDL - koleszterin
Procalcitonin
Prothrombin INR
Triglicerid
Vérkép automatával
HgbA1C

Rutin panel

Albumin
Alkalikus foszfatáz
Amiláz
Direktbilirubin
Ferritin
Gamma-GT
GOT
GPT
IL6
Kalcium
Kálium

Karbamid
Klorid
Kreatinin
LDH
Nátrium
Összbilirubin
Összfehérje

5. Dokumentumok és eszközök

A papír alapú belegező és betegtájékoztató nyilatkozatok a kitöltés helyszínén kulccsal zárható szekrénybe kerülnek zacskózva, dátumozva, melyeket, a kitöltés után 2 héttel visszük a végső tárolás helyszínére (PTE ÁOK Szigeti út 12 2. em Transzlációs Medicina Intézet).

A nem papír alapú dokumentációhoz, számítógépet, laptopot és tableteket használunk, melyek egy-egy helyszínhez kötöttek, azokat a helyszínek között mozgatni nem lehet, elzárva az adott osztályon tartandók.

6. Visszahívás

A betegek visszahívása Dr. Péterfi Zoltán szakrendelésére történik (hétfő és péntek). Előre egyeztetett időpontokra kell behívni a betegeket, az előjegyzést végző asszisztens ad pontos időpontot (Schenk Jánosné Hajnalka). A következő kontroll időpontra ilyenkor elő lehet jegezni őket.

IV. Biobank protokoll

Biobank felelős: Girán Judit (tel: 06309694716), PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézet

Cryo csövek jelzései:

A jelzésű minta: a bekerülés napja (abban az esetben, ha a beteg hazamegy, nem marad osztályon, akkor is kell A jelű vérminta.)

b1 jelzésű minta: a bekerülés 2. napján

b2 jelzésű minta: a bekerülés 3. napján

b3 jelzésű minta: a bekerülés 5. napján

b4 jelzésű minta: a bekerülés 7. napján (innentől kezdve 3 naponként!)

C jelzésű minta: a távozás napja (ha a távozás napja megegyezik az egyik fordulónappal, akkor nem kell C minta!)

Mintavétel

Első nap:

2 cső natív/szérum: centrifugálás után 6 db 1,8-as cryo csőbe szétmérve

1 cső edtés/plazma: centrifugálva, 2 db 1,8-as cryo csőbe leszívni a plazmát

1 cső edtés/teljes vér: 2 db 1,8 ml-es cryo csövet megtölteni a teljes vérrel

Többi nap

2 cső natív/szérum: centrifugálás után 5 db 1,8-as cryo csőbe szétmérve

1 cső edtés/plazma: centrifugálva, 1db 1,8-as cryo csőbe leszívni a plazmát

Fontos a vérvételtől számított lehető legrövidebb időn belüli centrifugálás, szortírozás, és fagyasztás!

V. Elektronikus felület kitöltése

A beteg felvételekor (első beszélgetés telefonon vagy személyesen) és az első 24 órában az A form kerül felvételre. A 2. naptól attól függően, hogy a beteg otthonában, fekvőbetegként osztályon vagy intenzíven tartózkodik B, C vagy D form kerül kitöltésre. A betegkontakt minimalizálása céljából ha a résztvevő hozzájárul, a kikérdezés telefonon történik.

! A beteg A formja a teszt mintavételének napja

Id. Használati útmutató:

“A form” általános, felvételi adatok

“B form” otthoni, napi paraméterek

“C form” fekvőosztály, napi paraméterek

“D form” szubintenzív/intenzív osztály, napi paraméterek