

**RAFFLE (Registry for Atrial Fibrillation and FLutter patiEnts):
Pitvarfibrilláció és –flutter regiszter**

Prospektív adatgyűjtés a pitvarfibrilláció és flutter etiológiájáról, klinikai jellemzőiről és kimeneteléről

Vizsgálati protokoll

Vizsgálat felépítése: beavatkozással nem járó, multicentrikus, prospektív, obszervációs vizsgálat

Protokoll dátum: 2018.10.11.

Verzió: 1.0

A vizsgálat vezetője:

Prof Dr. Hegyi Péter egyetemi tanár
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Transzlációs Medicina Tanszék
7624 Pécs, Szigeti út 12.
Telefon: 72/536-246 Fax: 72/536-247
E-mail: hegyi.peter@pte.hu

Dr. Kenyeres Péter egyetemi adjunktus
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
Telefon: 72/536-000 /32638 Fax: 72/536-148
E-mail: kenyeres.peter@pte.hu

Centrumvezetők:

1. Dr. Kenyeres Péter, egyetemi adjunktus
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika
E-mail: kenyeres.peter@pte.hu

2. Dr. Borbély Attila, egyetemi adjunktus
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika
E-mail: borbelya@med.unideb.hu
3. Dr. Farkas Attila, egyetemi adjunktus
Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
E-mail: farkas.attila@med.u-szeged.hu

Titoktartási nyilatkozat

Ez a dokumentum olyan bizalmas információkat tartalmaz, melyek a vizsgálatvezetők, szabályozó hatóságok, helyi és országos etikai bizottság tagjain kívül mások előtt nem felfedhető.

Háttér

A pitvarfibrillatio (PF) a leggyakoribb klinikailag jelentős szívritmuszavar. A teljes populáció 1-2%-át érinti, gyakrabban jelentkezik idősebb életkorban (60-70 éves korcsoportban az előfordulása 4%, 80 év felett 14%), bizonyos kardiovaszkuláris rizikófaktorok esetén, meglévő szívbetegség, pangásos szívelégtelenség esetén. Becslések szerint a következő 50 évben a népesség öregedésével a prevalencia megduplázódása várható.

Bár a PF általában jól kezelhető és tolerálható, bizonyíthatóan emelkedett morbiditással és mortalitással jár, és súlyos szövődményekhez vezethet, mint stroke, szívelégtelenség, rossz életminőség.

A PF kezelése az elmúlt évtizedekben jelentős mértékben fejlődött, új gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési módok jelentek meg illetve kerültek átértékelésre a ritmus- és frekvenciakontroll illetve a stroke rizikó csökkentése terén. Az Európai Kardiológusok Társasága új bizonyítékokon alapuló irányelveket fektetett le. Bár az irányelvek követése javítja a kimenetelt, bizonyos esetekben ezek nehezen, vagy nem követhetők, ezekre nincs megfelelő evidencia. A gyakorló orvosok is eltérő mértékben követik az irányelveket.

A demográfiai körülmények, rizikófaktorok és terápiás lehetőségek változásával a betegség előfordulásáról, lefolyásáról és következményeiről szóló információinkat is újra kell értékelni, mely újabb széleskörű adatgyűjtést igényel. Új regiszterek létrehozásával nem csak a betegség súlyáról szerezhetünk újabb információt, hanem az új módszerek alkalmazásáról, az irányelvek követésének mértékéről és az ezeket hátráltató tényezőkről is. Mivel az orvosi és anyagi lehetőségek országonként jelentősen eltérőek, nemzeti regiszter létrehozására van szükség, hogy megítéljük a PF kezelésének helyi sajátosságait.

A pitvari flutter – bár elektrofiziológiai szempontból eltérő mechanizmusú szívritmuszavar – kezelés és következmények szempontjából nagyon hasonlít a pitvarfibrillációra, a kettőt általában az irányelvek is együtt tárgyalják. E megfontolásból a regiszterbe a pitvari flutterról is adatot gyűjtünk.

A vizsgálat célja

A nyert adatok segítségével kívánunk képet formálni a betegséget befolyásoló jellemzőkről (demográfiai adatok, rizikófaktorok, társbetegségek), lefolyásáról, a diagnosztikus és kezelési stratégiák alkalmazását és az irányelvek követését befolyásoló tényezőkről, a betegséghez illetve a kezeléshez köthető szövődményekről.

A vizsgálat során nyert adatok alapul szolgálhatnak a PF aktuális ellátási helyzetének felméréséhez, a kórképben jelenleg használt gyógyszeres és eszközös kezelési eljárások optimalizálásához, valamint jövőbeli kezelési stratégiák kidolgozásához.

A vizsgálat módszertana, megszervezése

A centrumok kardiológiai fekvőbeteg osztályain és szakambulanciáin kezelt dokumentáltan pitvarfibrillációval vagy flutterrel bíró beteget vonunk be az adatgyűjtésbe a beleegyző nyilatkozat aláírását követően. A betegek kivizsgálása és ellátása minden esetben a kezelőorvos döntése alapján történik. A rutin vérvételekhez kapcsolatosan mintavétel történik biobank létrehozása céljából*, ezen felül a beteg vizsgálatban való részvétele miatt kiegészítő ellátásra, speciális diagnosztikai/terápiás beavatkozásra nem kerül sor.

A regiszterben adatot gyűjtünk a demográfiai jellemzőkről, társbetegségekről, rizikófaktorokról, panaszokról, kórlefolyásról, a terápiás stratégiáról és döntéshozásról, a terápia hatékonyságáról, a betegség és kezelés szövődményeiről és a kimenetelről.

Az indexeseményt követően 3 éves utánkövetés során rögzítünk adatokat, ez tervezetten az utánkövetés 6, 12, 24 és 36. hónapjánál történik. A gyógyszereszedés, véralvadásgátló kezelés változásairól a betegek naplót vezetnek.

* A vizsgálati alanyoktól biobanki tárolásra vérminta gyűjtése történik. A vérvételt a szakorvosi javaslatra diagnosztikai okokból történő vérvételhez időzítjük, így az a beteg számára az újabb vénapunkcióval, plusz fájdalommal nem jár. A mintákból speciális biokémia vizsgálatok és genetikai vizsgálatok végzése történik. A genetikai vizsgálatra való vérvétel minden esetben a hatályos törvényi szabályozásnak megfelelően történne. A beteg a genetikai vizsgálatokhoz külön kialakított betegtájékoztató és betegbeleegyző nyilatkozat aláírásával járul hozzá.

Adatkezelés

Az adatok rögzítése egy speciálisan erre a célra kifejlesztett, internet alapú adatbázisban történik. Az adatbázishoz való hozzáférés és adatrögzítés kizárólag felhatalmazott személyek által, egyedi felhasználónévvel és jelszóval történik. A regiszter (angol nyelvű) struktúráját a melléklet tartalmazza.

A vizsgálónak minden esetben törekednie kell a betegadatok bizalmas kezelésére. A beteg dokumentumokat a hatályos adatvédelmi előírásoknak megfelelően a vizsgálat helyszínén zárható szekrényben legalább 5 évig meg kell őrizni.

Beválasztási és kizárási kritériumok

Beválasztási kritériumok:

- 18 év feletti betegek, akiknél EKG módszerrel valaha pitvarfibrillatit vagy – fluttert dokumentáltak.
- írásos beleegyezés a vizsgálatba (a beteg vagy felügyelő részéről)

Kizárási kritériumok

- beleegyezés megtagadása
- a vizsgáló által feltárt bármely egyéb ok, amely miatt a beteg vizsgálatban való részvétele nem javasolt

A vizsgálat tervezett mérete és időtartama

A kutatás tervezett kezdete: 2018.11.10.

Centrumonként 200 (összesen 600) beteg bevonását tervezzük, mely várhatóan egy-másfél év alatt történik meg. Az indexeseményt követően a betegek 3 éves utánkövetését végezzük.

A kutatás tervezett vége: 2022.10.31.

A vizsgálat és a betegkövetés leállítása az alábbi esetekben történhet meg:

- bármely személyi és tárgyi feltétel hiánya esetén
- ha a beteg a regiszterben való részvételi szándékát visszavonja,
- a vizsgálat eredménye bármely ok miatt nem értékelhető
- bármely, a vizsgáló által feltárt egyéb ok.

Várható eredmények

A vizsgálat során nyert adatok alapul szolgálhatnak a PF aktuális ellátási helyzetének felméréséhez, a kórképben jelenleg használt gyógyszeres és eszközös kezelési eljárások optimalizálásához, valamint jövőbeli kezelési stratégiák kidolgozásához.

Beteginformáció és a betegbeleegyező nyilatkozat

A beteg információt és a beleegyező nyilatkozatot a Betegtájékoztató és a Betegbeleegyező nyilatkozat tartalmazza. A vizsgálatot végző orvos felelőssége, hogy megfelelően tájékoztassa a beteget a vizsgálat céljairól, a várható előnyökről és az esetleges kockázatokról. A tájékoztatást adónak írásban kell nyilatkoznia arról, hogy a betegnek minden releváns információt átadott, saját kezű aláírásával és dátumozással kell rögzíteni a tájékoztatás tényét. A betegnek (vagy törvényes képviselőjének) saját kezű aláírásával és dátumozással kell beleegyeznie a vizsgálatban való részvételbe. Az eredeti aláírt dokumentumokat meg kell őrizni, azokból egy másolatot a betegnek át kell adni.

A vizsgálatban való részvétel előnyei és kockázatai

A vizsgálatba vont betegek rendszeres kardiológiai gondozásban részesülnek, azonban közvetlen előnnyel a betegek számára a vizsgálatban való részvétel nem jár. A vizsgálatban a rutin diagnosztikai vagy terápiás eljárásokon túl beavatkozást nem tervezünk, így vizsgálatban való részvételnek kockázata nincs.

Független Etikai Bizottság

A vizsgálati protokoll, a javasolt Betegtájékoztató és Betegbeleegyező nyilatkozat az Etikai Bizottság előzetes írásbeli jóváhagyásához kötött. Mindezek hiányában a vizsgálat nem kezdődhet el.

Statisztikai analízis

Az összegyűjtött adatok elemzésére epidemiológiai módszereket alkalmazunk. A folyamatos változókat $\text{átlag} \pm \text{SD}$ formában fejezzük ki. Két vagy több normális eloszlást mutató változó közötti különbséget kétmintás t-próbával, a közöttük lévő korrelációkat lineáris regressziós analízissel vizsgáljuk. A több kategorikus változó csoportokban meglévő különbségeit variancia-analízissel értékeljük. A 0,05-nél kisebb p értéket tekintjük statisztikailag szignifikánsnak. Két hasonló módszer közötti egyezést regressziós analízisen túl Bland-Altman analízissel vizsgáljuk.

Publikációs elvek

A vizsgálat eredményeinek bemutatása hazai és külföldi kongresszusokon, illetve hazai és nemzetközi szakmai folyóiratokban a vizsgálatvezető előzetes jóváhagyása után történik. A közlemények szerzői a vizsgálat megtervezésében, az adatrögzítésben, az adatelemzésben, illetve az eredmények értelmezésében szerepet játszó kutatók közül kerülnek ki.

A vizsgálat anyagi fedezetének forrása

A betegek vizsgálata a klinikai fekvő- és járóbeteg ellátás keretein belül történik, részükről járulékos költségek nem merülnek fel. A vizsgálatvezető és a vizsgálatban közreműködők feladataikat a GINOP 2.3.2- STAY ALIVE elnevezésű pályázatból történő részfinanszírozás mellett valósítják meg.

Irodalomjegyzék

1. Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.*, 2016; 38: 2893–2962.
2. Gorin L et al. Prognosis and guideline-adherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation and atrial flutter: implications of undertreatment and overtreatment in real-life clinical practice; the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* 2011; 140: 911-917.
3. Lip GY et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J.* 2014; 35: 3365–3376.
4. Az ESC/EACTS 2016. évi, a pitvarfibrilláció ellátására vonatkozó ajánlása. *Card Hung.* 2017; 47: Suppl. B
5. Staerk L et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017; 120: 1501-1517.
6. Howlett PJ et al. Diagnosing Paroxysmal Atrial Fibrillation: Are Biomarkers the Solution to This Elusive Arrhythmia? *Biomed Res Int.* 2015: 910267.
7. Thrall G et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2006; 119: 448.e1-19.
8. Trulock KM et al. Rhythm control in heart failure patients with atrial fibrillation: contemporary challenges including the role of ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 710-21.