

PARC-ITP Study

Registro Intercontinental sobre PTI Crónica Pediátrica y de Adultos

(Base de datos mundial sobre PTI crónica
seguida por estudios especiales)

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Versión 3.0 con enmienda de 2008-6-01



Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS)

Sociedades participantes:

European Hematology Association (EHA)



Sociedad Argentina de Hematología (SAH)



International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)



(Otras sociedades participantes se irán agregando)

Desarrollo del Estudio

PTI pediátrica representada por

ICIS <http://www.itpbasel.ch>

Paul Imbach
University Children's Hospital, Switzerland
Postfach
CH-4031 Basel, Switzerland

Tel +41 61 704 1212
Fax +41 61 704 1213
paul.imbach@unibas.ch

Thomas Kühne
University Children's Hospital, Switzerland
Postfach
CH-4031 Basel, Switzerland

Tel +41 61 704 1212
Fax +41 61 704 1213
thomas.kuehne@ukbb.ch

Verena Stahel / Monika Imbach
Central Data Office
University Children's Hospital, Switzerland
Postfach
CH-4031 Basel, Switzerland

Tel +41 61 704 2742
Fax +41 61 704 1241
verena.stahel@ukbb.ch
monika.imbach@ukbb.ch

Caroline Martin-Suter
Central Data Office
University Children's Hospital, Switzerland
Postfach
CH-4031 Basel, Switzerland

Tel +41 61 704 1212
Fax +41 61 704 1213
itpbasel@unibas.ch
parcitr-ukbb@unibas.ch

PTI adultos representada por

EHA <http://www.ehaweb.org>
ISTH <http://www.med.unc.edu/isth>

Francesco Rodeghiero
Department of Cellular Therapy and Hematology
Division of Hematology
S. Bortolo Hospital
Viale Rodolfi 37
I-36100 Vicenza / Italy

Tel +39 (0) 444 993 626
Fax +39 (0) 444 920 708
rodeghiero@hemato.ven.it

Marco Ruggeri
Department of Cellular Therapy and Hematology
Division of Hematology
S. Bortolo Hospital
Viale Rodolfi 37
I-36100 Vicenza / Italy

Tel +39 (0) 444 993 519
Fax +39 (0) 444 993 365
ruggeri@hemato.ven.it

Drew Provan
Department of Haematology
Bart's & The Royal London School of Medicine & Dentistry
London E1 1BB, UK

Tel +44 (0)207 377-7062
Fax +44 (0)207 377-7016
a.b.provan@qmul.ac.uk

Adrian Newland
Department of Haematology
Barts and The London
Queen Mary's School of Medicine and Dentistry
Turner Street
London E1 2AD

Tel +44 (0)20 7377 7180
Fax +44 (0)20 7377 7016
a.c.newland@qmul.ac.uk

SAH	Sociedad Argentina de Hemalogía http://www.sah.org.ar	
PTI pediátrica	Hugo Donato Hospital del Niño de San Justo Pediatric Hematology/Oncology Ocampo 3308 AR-1754 San Justo-Buenos Aires Argentina	Tel +54 11 4909 8049 Fax +54 11 4651 1839 hugodonato@aol.com
PTI adultos	Felisa Molinas, MD, PhD Sección Hematología Investigación Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari Combatientes de Malvinas 3150 1427 Buenos Aires Argentina	Tel +54 11 4523 8947 +54 11 4961 0796 Fax +54 11 4523 8947 fmolinas@retina.ar
Estadístico	PD Dr. Willi Berchtold Museumstrasse 30 CH-5200 Brugg, Switzerland	Tel +41 (0)56 442 17 79 berchtold@pop.agri.ch

Tabla de contenidos

1.	Resumen	5
2.	Justificación	6
3.	Objetivos del estudio	7
4.	Breve lineamiento general del proyecto	7
5.	Criterios de inclusión y propósitos finales del estudio	7
6.	Llenado de Formularios y Procedimiento	8
7.	Muestras de sangre	9
8.	Consideraciones Éticas	10
9.	Administración del Estudio	10
10.	Patrocinadores	11
11.	Referencias	11
12.	Apéndices: Formularios/Cuestionarios	12

FORM A	Formulario inicial (cuestionario)
FORM B	Formulario 6-Meses (cuestionario)
FORM C	Formulario de seguimiento, anual (cuestionario)
FORM D	Formulario Participación del Investigador
FORM E	Modelo Información al paciente /Formulario de Consentimiento para adultos (ingles, alemán, español)
FORM F	ver E1, E2, E3
FORM G	Hoja de Registro (para registros del investigador únicamente)
FORM H	Cuestionario para donantes de sangre (controles)
FORM I	Formulario de Consentimiento para donantes de sangre (controles)
FORM K	Muestras de sangre – Formulario de envío

1. Resumen

En 1997 el Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS) estableció un Registro ("Registry I"), con el objetivo de promover un grupo de trabajo internacional para el diagnóstico y manejo de la PTI aguda y en 2001 el ICIS publicó datos claves de 2035 niños con PTI registrados (Kühne et al, 2001).

Ahora se establecerá una base de datos prospectiva de pacientes tanto pediátricos como adultos con PTI crónica con seguimiento prolongado. Considerando que la PTI crónica presenta semejanzas en niños y adultos, la existencia de una base de datos común está justificada para coordinar las actividades científicas en el campo de la PTI crónica. Se recolectarán muestras de sangre con EDTA para una amplia búsqueda en el genoma de polimorfismos de nucleótidos aislados (SNPs) en correlación con la PTI. Diferentes estudios colaterales ("árboles en el parque") podrán luego seguir como módulos sobre la base del PARC-Study.

Hipótesis

La PTI es una patología heterogénea. Las variantes genéticas juegan algún rol en la patogenia o perpetuación de la PTI. Los SNPs específicos pueden ser marcadores útiles de susceptibilidad, severidad, cronicidad y respuesta al tratamiento en pacientes con PTI crónica.

Objetivos del Estudio

- 1 Datos demográficos de niños y adultos con PTI
- 2 Historia natural por datos de seguimiento a largo plazo cada 12 meses (de por vida)
- 3 Validez del diagnóstico: p.ej. semejanzas y diferencias en varios grupos etarios
- 4 Análisis amplio de SNPs en el genoma en correlación con la PTI

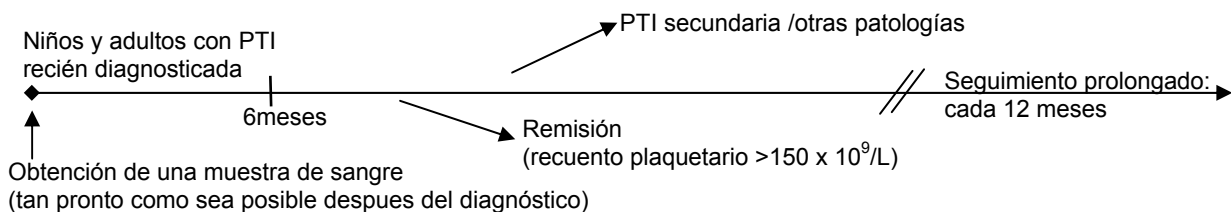
Elegibilidad

Niños y adultos con PTI recién diagnosticada

Se requieren Consentimiento Informado escrito y aprobación del Comité de Ética y/o Docencia/Investigación previo al ingreso al estudio.

Diseño

Cooperación mundial de investigadores dispuestos a registrar pacientes anónimamente. Recolección de datos por un procedimiento de registración. Recolección de una muestra de 3-5 ml de sangre con EDTA por paciente y, si fuera posible, un control "sano" de edad y género equivalente. **La toma de muestra de sangre es voluntaria y no excluye de la participación en el estudio.**



Cuestionarios

Inicial, 6-meses, 1-año, 2-años, x-años

2 páginas por cuestionario, envío coordinado por el ICIS, oficina central de datos

Análisis y Publicación

Un análisis de intervalo será realizado cuando se hayan recolectado 1.000 pacientes elegibles o no más allá de los 5 años. Un análisis de intervalo del análisis amplio de SNPs en el genoma será realizado cuando se hayan recolectado 500 muestras de pacientes con PTI o no después de 5 años. Cada participante será anunciado en una lista en el sitio web <http://www.itpbasel.ch> (ver también Políticas de Publicación del ICIS).

2. Justificación

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) es una enfermedad en la cual la producción de (auto) anticuerpos contra las propias proteínas plaquetarias del paciente lleva a destrucción plaquetaria prematura en la circulación periférica, dando como resultado trombocitopenia (Provan D 2003, Kuhne T 2003, Blanchette V 2003). Las complicaciones hemorrágicas y el grado de trombocitopenia no se correlacionan particularmente bien. Las semejanzas y diferencias entre niños y adultos no están bien definidas.

Estudios genéticos de trastornos autoinmunes incluyendo artritis reumatoidea y diabetes mellitus han demostrado que variantes polimórficas naturales de genes que codifican proteínas de respuesta inmune juegan un rol mayor en la susceptibilidad a la enfermedad y en su severidad. Nosotros deseamos aplicar una estrategia similar para PTI a través del análisis de marcadores polimórficos en una variedad de genes que codifican citoquinas, sus receptores y otros genes inmunorreguladores, con el objetivo de determinar hasta que punto éstos influyen la historia natural de la PTI, como ser evolución, sitio de destrucción plaquetaria, sobrevida plaquetaria y respuesta a los tratamientos actualmente utilizados (Foster 2001). El establecimiento de marcadores genéticos en un trastorno como la PTI podría ayudar a predecir cuales pacientes con PTI están en riesgo de sufrir PTI crónica recidivante, cuales tendrán PTI severa y, finalmente, la probabilidad de respuesta al tratamiento.

2.1 Patogenia de la PTI Crónica

La causa de la PTI no es conocida. La fisiopatología es autoinmune (Harrington 1951): autoanticuerpos y sus epítopes antígenos relacionados están bien descritos (McMillan 2003), así como también las respuestas alteradas de las células T (Semple 2003). Existen muchos mecanismos diferentes en discusión.

2.2 Clasificación de PTI

La PTI puede ser dividida en

- una forma aguda y una forma crónica, basado en la duración de la enfermedad
- una forma pediátrica y una forma adulta
- una enfermedad sintomática y una enfermedad asintomática
- una forma primaria y una forma secundaria

2.3 Manejo de la PTI

Se han establecido lineamientos prácticos (Eden 1992, George 1996, UK Guideline 2003) pero no han sido seguidos estrictamente (Bolton-Maggs 1997 y Vesely 2000). El manejo de la PTI está dividido en lo relativo a medidas para prevenir las complicaciones hemorrágicas.

En niños y adultos con PTI sintomática no está bien establecido a que resultados llamar tratamiento eficaz. Ha habido pocos estudios comparando diferentes tratamientos en PTI crónica, pero está aceptado que la respuesta al tratamiento varía grandemente a las diferentes terapias.

2.4 **Número de pacientes**

El registro sumará tantos pacientes como sea posible. El análisis del tamaño muestral no será realizado sobre los objetivos del estudio mencionados en 3.1. a 3.5.

2.5 **Hipótesis**

La PTI es una enfermedad heterogénea. Las variantes genéticas juegan un rol en la patogenia o perpetuación de la PTI. Los SNPs específicos pueden ser marcadores útiles de susceptibilidad, severidad, cronicidad y respuesta al tratamiento en pacientes con PTI crónica.

3. **Objetivos del estudio**

Los objetivos de este estudio de registro multicéntrico internacional (también llamado PARC-Study) son los siguientes:

Objetivo primario:

- 3.1 Establecer una base de datos sobre niños y adultos con PTI (demografía) para analizar la heterogeneidad de la PTI e identificar nuevos criterios de selección para futuros estudios.

Objetivos secundarios:

- 3.2 Estudiar la historia natural de la PTI basado en un estudio de seguimiento a largo plazo
3.3 Convalidar el diagnóstico
3.4 Realizar un amplio análisis de SNPs del genoma en correlación con la PTI

4. **Breve lineamiento general del proyecto**

Los pacientes adultos y pediátricos serán aquellos atendidos en los servicios de hematología de los centros participantes. Los pacientes serán sometidos a la rutina de estudio local para PTI para excluir enfermedades subyacentes capaces de producir trombocitopenia, p.ej. lupus eritematoso. Serán invitados a tomar parte del proyecto los pacientes que no presenten evidencia de enfermedad subyacente y en quienes la trombocitopenia es idiopática.

5. **Criterios de inclusión y propósitos finales del estudio**

5.1 **Pacientes**

Criterios de inclusión de pacientes con PTI

- Niños desde los 2 meses de edad con PTI recién diagnosticada
- Adultos con PTI recién diagnosticada

Los pacientes participantes son considerados “recién diagnosticado” en el momento de su primera presentación con recuento plaquetario $< 150 \times 10^9/L$ y la presunción diagnóstica de PTI por parte del médico tratante.

Criterios de exclusión de pacientes con PTI

No hay criterios de exclusión

5.2 Controles

Criterios de inclusión para pacientes/donantes de sangre que servirán como controles “sanos”

Serán invitados a servir como controles (edad y género equivalentes), y proveer una muestra de 3-5 ml de sangre, pacientes que serán sometidos a anestesia o cirugía por traumatismo, circuncisión, amigdalito/adenoidectomía u otra cirugía, sin antecedente de enfermedad crónica.

5.3 Propósitos finales primarios

5.3.1 Datos demográficos de niños y adultos con PTI

5.3.2 Datos de seguimiento luego de los 6 meses de evolución de la PTI, luego de 1 año y posteriormente en forma anual, relativos a:

- Síntomas hemorrágicos
- Recuentos plaquetarios
- Manejo del paciente

5.3.3 Validación del diagnóstico

5.3.4 Análisis amplio de SNPs del genoma en correlación con la PTI

5.3.5 Base de datos para estudios relacionados

6. Llenado de Formularios y Procedimiento

6.1 Se requerirá aprobación escrita de este estudio por el Comité de Ética local o el Institutional Review Board (IRB) de cada centro participante y el consentimiento informado de los pacientes con PTI y de los pacientes que servirán como controles antes que los datos puedan ser enviados (ver Forms E y F para adultos y niños y Form I para controles).

6.2 Serán incluidos pacientes de aquellos centros participantes cuyos investigadores den su consentimiento escrito para registrar todos los nuevos pacientes con PTI (ver "Formulario de Participación de los Investigadores" adjunto) y obtener una muestra de sangre con EDTA (mínimo 3 ml) del paciente con PTI y, si fuera posible, de un control. **La toma de la muestra de sangre es voluntaria y no excluye de la participación en el estudio.**

6.3 Formulario Inicial

El formulario inicial coleccionará datos de cada paciente anónimamente y el nombre y la dirección de cada investigador/institución participante.

6.4 Formulario de Seguimiento

El formulario de seguimiento será enviado a cada investigador en momentos relevantes (luego de 6 meses, 1 año y después anualmente) por la oficina central de datos.

6.5 Controles

Los investigadores tratarán de obtener una muestra de sangre con EDTA (mínimo 3-5 ml) de controles “sanos”, en lo posible de edad y género equivalente.

En el Form H se recolectarán los siguientes datos de los controles: edad, género, características étnicas, motivo de la cirugía y exclusión por anamnesis de enfermedad crónica (cancer, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades hereditarias, trastornos autoinmunes). **Por favor, enviar por fax el Form H al +41 61 685 65 66 y luego adjuntar en sobre cerrado los Forms H y K al enviar la muestra de sangre.**

6.6 Envío de datos

Los datos serán registrados en línea (“online”) a www.parc-itp.net o por fax o correo regular a la oficina central de datos.

6.7 Pacientes derivados

En casos en que la recolección prospectiva de datos no sea posible (p.ej., si en su centro son atendidos principalmente pacientes derivados) los mismos pueden ser enviados retrospectivamente hasta 18 meses después del diagnóstico inicial de la PTI.

7. Muestras de sangre

7.1 La toma de muestra de sangre es voluntaria y no excluye de la participación en el estudio.

La muestra de sangre se tomará junto con una extracción de rutina durante la evaluación inicial en pacientes con PTI o, para aquellos que servirán como controles, durante la evaluación prequirúrgica o durante la preparación para la anestesia. De tal forma, no habrá necesidad de realizar una extracción de sangre con la única finalidad de tomar la muestra para este estudio.

7.2 Se tomará una muestra de 3-5 ml de sangre con EDTA por control y por paciente, en este último caso preferentemente en el momento del diagnóstico o lo antes posible.

7.3 Las etiquetas para la muestra de sangre con EDTA son provistas por la oficina central de datos del ICIS. Las muestras de sangre deben ser etiquetadas como muestra de sangre del ICIS, con el Número Único de Paciente (UPN), asignado por el centro participante y que debe coincidir con el número de ingreso a la base de datos online PARC-ITP, y con la Institución y el Investigador.

Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS)
UPN:
Institution/Investigator:

7.4 Congelar la muestra de sangre con EDTA inmediatamente después de extraída y almacenarla a un mínimo de –20°C. Enviarla en recipientes conteniendo un mínimo de 10 muestras, o cada 3 meses, en hielo seco, y adjuntar en sobre cerrado el Form H (cuestionario para controles) y el Form K (formulario de envío).

7.5 La oficina central de datos del ICIS organizará y pagará un servicio de correo expreso para el envío de las muestras.

Dirección a la que deben ser enviadas las muestras de sangre:

University Children’s Hospital Basel UKBB
Laboratory of Hematology
PARC-ITP
Spitalstrasse 33
CH-4056 Basel, Switzerland

8. Consideraciones Éticas

- 8.1 La declaración de Helsinki y sus posteriores enmiendas serán la base aceptada para la conducta ética de la investigación clínica. El protocolo ha sido aprobado por el Intercontinental Childhood ITP Study Group, y será aprobado por el comité de ética/institutional review boards local, regional o nacional de cada institución participante. Todos los cambios al protocolo deben ser revisados y aprobados previo a su implementación.
- 8.2 **Consentimiento informado, anonimidad del paciente y protección de datos**
Solo se aceptarán registros de pacientes con PTI y controles de los cuales se haya obtenido consentimiento informado. Los datos de identificación personal de los pacientes con PTI y controles no aparecerán en la base de datos; en su lugar se asignará un número único de paciente a cada paciente. La base de datos online PARC-ITP está protegida por contraseña y los datos están salvaguardados con encriptamiento SSL 128MB.
- 8.3 **Privacidad de pacientes con PTI y controles**
Los resultados de los análisis genéticos no serán enviados a los investigadores participantes, evitando así cualquier riesgo potencial de pérdida de privacidad. Los datos individuales de los pacientes no serán publicados.

9. Administración del Estudio

- 9.1 **Oficina Central de Datos**
Todos los procedimientos administrativos del estudio son coordinados y conducidos por la oficina central de datos del ICIS en Basel, Suiza. Éstos incluyen recolección de los formularios de registro, recolección y manejo de los datos, y llamados para datos de seguimiento.
- 9.2 **Centros Participantes**
Cualquier institución con experiencia en el diagnóstico y manejo de pacientes con PTI puede ser centro participante.
- 9.3 **La lista de investigadores participantes y centros será publicada en**
www.itpbasel.ch
- 9.4 **Reclutamiento de pacientes**
Cada paciente con PTI recién diagnosticada será contactado por el médico tratante. Se obtendrá su consentimiento informado.

9.5 **Procedimientos de publicación**

Se realizará un análisis de intervalo (interim análisis) cuando se hayan incorporado 1.000 pacientes elegibles o no más allá de los 5 años. Se realizará un análisis de intervalo de la detección amplia de SNPs en el genoma en correlación con la PTI luego de recolectadas las primeras 500 muestras de sangre, o no después de 5 años. Se establecerá un comité de redacción, constituido por miembros de ICIS, EHA y otras organizaciones. Un comité nuclear de ellos supervisará que la publicación se realice de acuerdo a la política de publicación de cada revista.

9.6 Se contactará a otras sociedades e individuos para que se incorporen como participantes cooperativos del estudio.

9.7 **Reembolso a los centros**

El envío de las muestras de sangre con EDTA será pagado por la oficina central de datos del ICIS.

10. Patrocinadores

El Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS) es el patrocinador de este proyecto. Esta organización sin fines de lucro fue fundada en 1997 por Paul Imbach (investigador principal) y Thomas Kühne (secretario). Las siguientes personas son actualmente miembros del ICIS Board: F Bessho (Japon), PHB Bolton-Maggs (Gran Bretaña), V Blanchette (Canadá), G Buchanan (USA), H Donato (Argentina), P Downie (Australia), M Elalfy (Egipto), R Kohan (Argentina), J Lusher (USA), M Marks (Australia), B Saxon (Australia), A Shirahata (Japon), J Wu (Canadá), S Zimmerman (USA).

La itpfoundation (ver www.itpfoundation.org) será soporte para la parte pediátrica del PARC-ITP study. La recolección de fondos continuará a cargo del ICIS.

11. Referencias

Blanchette V, Price V. Childhood Chronic Immune Thrombocytopenia Purpura: Unresolved Issues. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:28-33 (Supplement 1)

Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997; 350: 620-23.

Eden OB, Lilleyman JS. Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura: the British Paediatric Haematology Group. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1056-58.

George JN, Woolf SH, Raskob GE, *et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.

Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in Adults, Children and in Pregnancy. *BJHaem* 2003;120:574-596.

Harrington WJ, Minnich V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:1-10.

Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR

for the Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:2122-2125.

Kühne T. Investigation and Management of Newly Diagnosed Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Problems and Proposed Solutions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:24-27 (Supplement 1)

Provan D, Newland A. idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:34-38 (Supplement 1)

Foster C, Zhu S, Erichsen HC. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol* 2001 (Jun);113(3):596-9.

Semple JW. Pathogenic T-Cell Responses in Patients With Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:11-13 (Supplement 1)

Vesely S, Buchanan GR, Cohen A, Raskob G, George J. Self-reported diagnostic and management strategies in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists. *J Pediatric Hematol Oncol* 2000; 22: 55-61.

12. Apéndices: Formularios/Cuestionarios

ver www.itpbasel.ch

FORM A	Formulario inicial (cuestionario)
FORM B	Formulario 6-Meses (cuestionario)
FORM C	Formulario de seguimiento, anual (cuestionario)
FORM D	Formulario Participación del Investigador
FORM E	Modelo Información al paciente /Formulario de Consentimiento para adultos (ingles, alemán, español)
FORM F	ver E1, E2, E3
FORM G	Hoja de Registro (para registros del investigador únicamente)
FORM H	Cuestionario para donantes de sangre (controles)
FORM I	Formulario de Consentimiento para donantes de sangre (controles)
FORM K	Muestras de sangre – Formulario de envío