

Transiente leukemia bij kinderen met Down syndroom:

Deel A: Protocol voor het screenen van pasgeborenen met Down syndroom voor het optreden van transiente leukemie

Deel B: Protocol voor de behandeling en het vervolgen van kinderen met Down syndroom en transiente leukemie

Gepubliceerd: 03-09-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primaire doelen: 1. Het vaststellen van de exacte frequentie (population-based) van transiente leukemie (TMD) bij pasgeborenen met Down syndroom in Nederland. 2. Het vaststellen en onderzoeken van de relatie tussen TMD enerzijds en het voorkomen van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31343

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Transiente leukemie bij kinderen met Down syndroom

Aandoening

- Leukemieën
- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Neonatale en perinatale aandoeningen

Synoniemen aandoening

acute myeloïde leukemie bij kinderen met Down syndroom, transiente leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: subsidieaanvraag preventie fonds, Sophia Stichting. Stichting Kinderoncologisch centrum Rotterdam; Stichting Kinderoncologie Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Down syndroom, Leukemie, Screening

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- het voorkomen van TMD in de populatie van kinderen met Down syndroom
- het aantal kinderen met TMD dat later DS ML krijgt
- een reductie van het risico op het later optreden van DS ML van 22% in onbehandelde naar 7% in behandelde kinderen met DS en TMD
- het vergelijken van MRD data verkregen met flowcytometrie en GATA1 PCR
- het percentage kinderen dat GATA-1 PCR negativiteit bereikt op week 12 (gedefinieerd als 1×10^{-4}) na behandeling voor TMD

Secundaire uitkomstmaten

- Bestuderen of kinderen die later een DS ALL ontwikkelen in retrospect een pre-maligne cloon aantoonbaar hadden
- het bestuderen van genetische factoren die invloed hebben op de progressie van TL naar DS ML (in een separaat PhD-project).
- het bestuderen of DS ML ook kan voorkomen in kinderen die geen TMD hebben gehad

- het beschrijven van de hematologische en andere afwijkingen van kinderen met

TMD

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kinderen met Down syndroom (DS) hebben een verhoogde kans op het krijgen van zowel acute myeloïde (AML), als acute lymfatische leukemie (ALL). Het betreft hier een unieke vorm van AML die niet voorkomt bij kinderen zonder Down syndroom. Onderscheidende factoren zijn het voorkomen op jonge leeftijd (meestal onder de leeftijd van 4 jaar), de lage witte bloedcellen bij diagnose, het minder frequent voorkomen van centraal zenuwstelsel uitbreiding en de verhoogde chemotherapie gevoeligheid.

Bij pasgeborenen met Down syndroom komt een tijdelijke accumulatie van blasten in het perifere bloed voor, die wel wordt aangeduid als leukemoïde reactie, of als transiënte leukemie (TL) of als *transient myeloproliferative disease* (TMD). TMD werd, in een recente Amerikaanse studie, gediagnosticeerd op de mediane leeftijd van 7 dagen (range 1-65 dagen). Na 4 weken is bij 80% van de kinderen de TMD verdwenen uit het bloed, na 8 weken bij ongeveer 90%. In principe is TMD een ziekte die vanzelf overgaat (in ongeveer 80% van de kinderen), omdat deze leukemische cellen uit zichzelf in apoptose gaan. TMD is echter niet altijd een *goedaardige* ziekte. Bij ongeveer 20% van de kinderen kan ernstige symptomatologie ontstaan, zoals pleurale of pericardiale effusies en hydrops foetalis, massale hepato-splenomegalie, pulmonale klachten door hyperleucocytose, lage bloedplaatjes aantallen met bloedingsneiging, en leverfibrose, die zich meestal uit door persisterende cholestase. De patienten met leverproblemen zijn meestal direct post-partum symptomatisch, en hebben een verhoogd risico op vervroegd overlijden aan complicaties (met name leverfibrose). Zo nodig moet dus agressieve diagnostiek plaatsvinden om TMD te diagnosticeren en te behandelen. Tot op heden was er geen gestandaardiseerd protocol voor behandeling van kinderen met symptomatische TMD.

In de literatuur wordt de frequentie van TMD altijd opgegeven als 10%. Dit betreft echter studies in geselecteerde populaties. Een populatie-gebaseerde studie is tot nu toe niet gerapporteerd. Als het getal van 10% juist zou zijn, zouden in Nederland ongeveer 5 kinderen met DS ML per jaar gediagnosticeerd moeten worden. Er worden namelijk 200-250 kinderen met Down syndroom per jaar geboren in Nederland, waarvan 10% een TMD ontwikkelt (20-25 kinderen) en vervolgens ontwikkelt 20% van de kinderen met TMD een DS-ML. In de praktijk worden echter maar 2 patiënten met DS ML gediagnosticeerd per jaar. Het lijkt daarom aan te nemen dat de frequentie van TMD lager is dan tot nu toe in de literatuur wordt gerapporteerd. Daarnaast is niet bekend of ML DS ook kan ontstaan zonder voorafgaande TMD. Ook ontbreekt een goede beschrijving van de

hematologische afwijkingen die TMD patiënten karakteriseren in de neonatale periode.

Een andere belangrijke wetenschappelijke vraag is of de progressie van TMD naar DS ML te voorkomen is. In het protocol voor de behandeling van symptomatische TMD (part B), is ook een arm opgenomen om kinderen die hun TMD onvoldoende klaren (gedefinieerd als persisterende minimale residuale restziekte vanaf de leeftijd van 8 weken) te gaan behandelen. Zij zullen eveneens (conform de kinderen met symptomatische TMD) behandeld gaan worden met laag gedoseerd cytarabine, om te bestuderen of dat de latere progressie naar DS ML kan voorkomen. De hypothese is dat de frequentie van DS ML terug te brengen is van 22% naar 7%, gebaseerd op een pilot-studie van de AML-BFM Studie Groep dat 2/18 behandelde kinderen voor symptomatische TMD later ML DS ontwikkelden, versus 20/81 onbehandelde kinderen ($p=0.08$). Hiervoor is het wel noodzakelijk alle kinderen met TMD te diagnostiseren. Dit was tot op heden geen aandachtspunt in de neonatale fase bij kinderen met Down syndroom. Kinderen met TMD ontwikkelen ML DS meestal voor de leeftijd van 3 jaar (mediane leeftijd is 1.5 jaar), vandaar dat systematische follow-up nodig is t/m de leeftijd van 3 jaar.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

1. Het vaststellen van de exacte frequentie (population-based) van transiente leukemie (TMD) bij pasgeborenen met Down syndroom in Nederland.
2. Het vaststellen en onderzoeken van de relatie tussen TMD enerzijds en het voorkomen van ML-DS en DS-ALL op latere leeftijd anderzijds
3. Het includeren van de kinderen, bij wie TMD is vastgesteld bij screenings onderzoek, in het TMD protocol van de SKION (part B). In dat protocol wordt onderzocht of met behandeling van geselecteerde TMD patiënten de TMD-geassocieerde mortaliteit en de ontwikkeling van een latere ML DS kan worden voorkomen.

Secundaire doelen:

1. Nieuwe genetische factoren op te sporen die mogelijk gerelateerd zijn aan progressie van TMD naar ML-DS.
2. Onderzoek naar de aanwezigheid van lymfatische pre-leukemische clonen in neonatale bloedsamples van DS kinderen.
3. Het beschrijven van de hematologische afwijkingen en klinische verschijnselen bij patiënten met en zonder TMD (De klinische verschijnselen die we willen vergelijken omvatten onder andere het type trisomie 21, het geslacht, etniciteit, zwangerschapsduur, geboortegewicht en geassocieerde congenitale afwijkingen).

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, niet gerandomiseerde, multicenter studie.

Alle Nederlandse ziekenhuizen met een kinderafdeling worden verzocht om te participeren in de studie. Een cohort van minimaal 811 pasgeborenen met DS zal worden gescreend op TMD. Dit getal van 811 kinderen heeft betrekking op het aantal evalueerbare patiënten. Dat betekent in de praktijk dat waarschijnlijk meer dan 811 kinderen zullen moeten worden gescreend, omdat een deel van de patiënten zal afvallen voor de benodigde follow-up van 3 jaar, door intercurrente ziektes als hartafwijkingen, maar ook door de TMD zelf.

Indien TMD wordt aangetoond dient de patiënt verwezen te worden naar een kinderoncologisch centrum, voor inclusie in het SKION-TMD protocol. Gebaseerd op het aantal pasgeborenen met DS dat in Nederland jaarlijks geboren wordt van 200-250 kinderen per jaar, zal de studie maximaal 6 jaar duren.

Kinderen met TMD worden behandeld ofwel omdat zij symptomen hebben, ofwel omdat zij na 8 weken nog aantoonbare minimale residuale restziekte hebben boven een bepaald niveau. Dit laatste betreft een nieuwe behandelindicatie. In totaal wordt daarom ongeveer 30% van de kinderen met TMD behandeld. Het doel is te bestuderen of behandelde kinderen minder frequent progressie naar ML DS hebben dan onbehandelde kinderen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er vindt een 2-tal interventies plaats: - kinderen geïncludeerd in deel A van het protocol moeten een venapunctie ondergaan, meestal gecombineerd met diagnostische bloedafnames, om te screenen voor TMD - kinderen geïncludeerd in het TMD protocol krijgen een behandeling met laag gedoseerde cytarabine indien ze symptomatische TMD hebben of aantoonbare minimale residuale restziekte boven een bepaald niveau op de leeftijd van 8 weken.

Inschatting van belasting en risico

Kinderen die geen TMD hebben zullen als belangrijkste belasting hebben dat zij eenmalig een venapunctie, meestal in combinatie met diagnostische bloedafnames, hebben moeten ondergaan voor de leeftijd van 4 weken.

Kinderen met TMD zullen worden geïncludeerd in het TMD protocol. Indien er symptomatische TMD is zouden deze patiënten in het verleden met laag gedoseerde cytarabine behandeld worden, en tevens vervolgd worden. De kinderen die hun minimale restziekte onvoldoende klaren gaan in het voorliggende protocol ook behandeld worden - en dit betreft een nieuwe behandelindicatie. Deze kinderen zullen ook intensief vervolgd worden (3-maandelijks bloedonderzoek) tot de leeftijd van 3 jaar. De bijwerkingen van de chemotherapie zijn mild zoals uit de Duitse pilot-serie gebleken is. Er is geen mortaliteit opgetreden en er zijn geen graad 3 of 4 bijwerkingen.

Deze belasting moet met name afgewogen worden tegen de kans dat inderdaad DS ML

ontstaat op latere leeftijd - wat een intensieve chemotherapeutische behandeling noodzakelijk maakt.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 60
3015GJ Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 60
3015GJ Rotterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusie criteria deel A:

- Alle kinderen met Down syndroom (of serieuze verdenking op Down syndroom) die in Nederland geboren worden
- Diagnose Down syndroom gesteld tussen 01-07-2007 en 01-07-2012.

- Leeftijd bij de eerste bloedafname jonger dan 4 weken. Kinderen ouder dan 4 weken worden alleen geïnccludeerd als studiepatient na overleg met de onderzoekers.
- Patienten bij wie blasten worden aangetoond in pleura- of pericardvocht, dan wel in een leverbiopsie die geduid worden als passend bij transiente leukemie, kunnen ook geïnccludeerd worden in afwezigheid van blasten in het perifere bloed.
- Getekend informed consent ;Inclusiecriteria deel B:
- diagnose TMD
- Down syndroom
- GATA1 mutatie aantoonbaar in de blasten
- jonger dan 3 maanden
- informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie deel A:

- geen informed consent
- Kinderen waarbij de diagnose Down syndroom niet bevestigd kan worden
- Complicaties die de bloedafname bij voorbaat onmogelijk of onwenselijk maken;Exclusie criteria del B:
- Onderliggende ziekte die behandeling niet mogelijk maakt
- Andere onderliggende hematologische ziekte

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-01-2008

Aantal proefpersonen: 811
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Cytarabine
Generieke naam: Cytarabine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-09-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-09-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2006-002962-20-NL
CCMO	NL17304.078.07