

# Tacrolimus als behandeling van gastro-intestinale bloedingen en epistaxis bij patiënten met de ziekte van Rendu-Osler-Weber

Gepubliceerd: 30-09-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om aan te tonen dat tacrolimus effectief is in het verminderen van de ernst van de neus- en darmbloedingen. Tijdens dit onderzoek wordt ook gekeken of de bloedarmoede afneemt en \* indien van toepassing het aantal...

|                             |                                       |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Vasculaire hemorragische aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48255

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Tacrolimus als behandeling voor bloedingen bij Rendu-Osler-Weber patiënten

### Aandoening

- Vasculaire hemorragische aandoeningen

### Synoniemen aandoening

De ziekte van Rendu-Osler-Weber, hereditaire hemorragische telangiectasia

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Sint Antonius Ziekenhuis

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, Het Kees Westermann Fonds (Stichting

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Bloedingen, De ziekte van Rendu-Osler-Weber, Tacrolimus

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst is het verschil van hemoglobine op baseline in vergelijking met de waarde van hemoglobine aan het einde van de behandeling (na 20 weken tacrolimus)

### Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire uitkomsten wordt gekeken naar de bloedneuzen ernst (dagboek, epistaxis severity score, VAS score), de kwaliteit van leven, gemeten met de SF36 vragenlijst, de vermoeidheid, gemeten met de MFI-20 vragenlijst en diverse bloedbepalingen (zie hiervoor Engelse samenvatting en het studieprotocol hoofdstuk 7.5.6)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Rendu-Osler-Weber is een erfelijke aandoening waarbij afwijkende bloedvaten kunnen ontstaan (telangiëctasieën).

De meest voorkomende organen waarin deze telangiëctasieën zitten zijn de huid, de slijmvliezen van de neus en darmen n. Met name op de slijmvliezen in de neus en darmen kunnen de telangiëctasieën makkelijk bloeden. Dit veroorzaakt de spontane bloedneuzen en bloedverlies via de darm. Het bloedverlies kan soms leiden tot anemie. In sommige gevallen zijn voor de behandeling van de anemie zelfs ijzerinfusen of bloedtransfusies nodig. Als behandeling voor de neus- en darmbloedingen kan in eerste instantie geprobeerd worden de vaatafwijkingen dicht te branden met bijvoorbeeld argonbehandeling. Als deze behandeling niet het gewenste resultaat heeft, wordt getracht met medicijnen de bloedingen te verminderen.

Het medicijn wat in deze studie onderzocht wordt is tacrolimus. In recent onderzoek is gebleken dat dit middel ook een remmende werking heeft op de aanmaak van nieuwe, afwijkende bloedvaten. Daarenboven heeft tacrolimus laten zien ALK1 en ENG receptoren te upreguleren. Deze receptoren zijn bij patiënten met ROW juist verlaagd. De dosis die nodig is om dit effect te bereiken is aanzienlijk lager dan de doseringen die gebruikt worden voor andere indicaties dus de verwachte bijwerkingen zullen hopelijk minimaal zijn. In de literatuur is 1 case-report beschreven met zeer goed effect op ROW-gerelateerde klachten en er zijn 3 ROW patiënten in Nederland (waarvan 2 in het St. Antonius Ziekenhuis) die momenteel behandeld worden met tacrolimus met eveneens goed effect.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van dit onderzoek is om aan te tonen dat tacrolimus effectief is in het verminderen van de ernst van de neus- en darmbloedingen. Tijdens dit onderzoek wordt ook gekeken of de bloedarmoede afneemt en \* indien van toepassing het aantal benodigde ijzerinfusen of bloedtransfusies afneemt. Om de werking aan te tonen, wordt de ernst van de bloedingen en het aantal bloedtransfusie of ijzerinfusen voor en na de behandeling.

## **Onderzoeksopzet**

Een open label, singel center, niet gecontroleerde pilot studie. Zie ook de Engelse samenvatting voor meer uitgebreide informatie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Dagelijks tacrolimus, de dosis hangt van van de bloedspiegel van tacrolimus (streef spiegel is tussen 2-3 microg/L tacrolimus).

## **Inschatting van belasting en risico**

Patiënten zullen 4 maal naar het ziekenhuis moeten komen, er worden diverse malen bloed geprikt (gemiddeld 11 maal), ze dienen tweemaal één maand een bloedneuzendagboek bij te houden en zullen tweemaal 2 vragenlijsten (MFI-20 en SF-36) moeten invullen. Er bestaat risico op bijwerkingen van tacrolimus.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1  
Nieuwegein 3435 CM  
NL

## Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1  
Nieuwegein 3435 CM  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten met ROW o.b.v. klinische en/of genetische diagnose
- Ten minste 4 dagen per week bloedneuzen en/of en telangiectasia in tractus digestivus met (verdenking op) bloedverlies
- In de afgelopen zes maanden anemie, ijzer tekort of ijzer suppletie of bloedtransfusies
- Onvoldoende resultaat met lokale behandeling door KNO-arts of MDL-arts met indicatie voor systemische therapie

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Overgevoeligheid of allergie voor tacrolimus
- Patiënten met een levensverwachting <1 jaar

- Vrouwen die zwanger zijn, willen worden, borstvoeding geven of vrouwen die anticonceptie inadequaet gebruiken
- Patiënten die chemotherapie krijgen
- Ernstig nierfalen
- Geschiedenis van ernstige ventriculaire dysfunctie
- Een negatief advies van klinische farmacoloog/apotheker bij patiënten die behandeld worden met medicatie die klinisch relevante interactie heeft met tacrolimus
- Patiënten die onvoldoende Engelse of Nederlandse taal spreken
- Patiënten die geen informed consent willen geven

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blindering:     | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 12-03-2020            |
| Aantal proefpersonen:   | 20                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Advagraf                                         |
| Generieke naam: | Tacrolimus                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-09-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

## 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  | EUCTR2019-003585-40-NL |
| CCMO     | NL71405.100.19         |