

Preoperatieve selectie en conditionering van patiënten met een oesophaguscarcinoom

Gepubliceerd: 10-06-2011 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Primaire doelstellingen: Deze studie bestaat uit: 1) een prospectieve cohort studie waarin alle patiënten met slokdarmkanker, geselecteerd voor een slokdarmresectie, en bereid om te worden opgenomen in dit cohort, worden vervolgd om hun complicaties,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36289

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Selectie in slokdarmresecties

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beademingsstrategie, Chirurgie, Selectie, Slokdarmresectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten voor de prospectieve cohort studie en pilot RCT

Prospectieve cohort studie:

Immunologische respons (TNF- α , CRP, FABP, procalcitonine, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 en chemokine-receptoren (CXCR1/CXCR2)) als voorspeller voor de volgende parameters / eindpunten:

1. Complicaties:

Pulmonale complicaties; respiratoire insufficiëntie, acute respiratory distress syndrome (ARDS), longontsteking, atelectase, pleurale effusie, empyeem en longembolie.

Cardiale complicaties; aritmie en myocardinfarct.

Andere belangrijke complicaties; subfrenische abces en / of intra-abdominaal abces, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, naadlekkage, chylothorax, nierfalen, leverfalen en ileus.

2. Korte-termijn resultaat: postoperatieve mortaliteit, hierbij gedefinieerd

als overlijden binnen 90 dagen na de slokdarmresectie of een overlijden tijdens de opname in het ziekenhuis, waar de resectie werd uitgevoerd.

3. Lange-termijn resultaat: patiënten zonder postoperatieve mortaliteit zullen worden geselecteerd en alleen aan kanker gerelateerde dood zal worden gescoord.

Overlijden van een andere oorzaak wordt gescoord als het einde van de follow-up

4. De ramingen zullen worden aangepast voor de volgende patiënten en tumor kenmerken: leeftijd, gebruik van neo-adjuvante therapie, comorbiditeit, ASA-classificatie, Possum score en TNM classificatie.

Pilot RCT:

Verschillen in immunologische respons tussen HFJV en conventionele ventilatie, geanalyseerd met behulp van volgende concentraties: TNF- α , CRP, FABP, procalcitonine, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 en chemokine-receptoren (CXCR1 / CXCR2).

Secundaire uitkomstmaten

Prospectieve cohortstudie

Het verkennen van de waarde van polymorfisme op TNF- α -gen (TNF- α genotype 308) als een nuttige voorspeller van preoperatieve risicobeoordeling voor mortaliteit en morbiditeit na een slokdarmresectie.

Pilot RCT

1. Verschillen in complicaties tussen HFJV en conventionele ventilatie:

Pulmonale complicaties; respiratoire insufficiëntie, ARDS, pneumonie, atelectase, pleurale effusie, empyeem en longembolie.

Cardiale complicaties; aritmie en myocardinfarct.

Andere belangrijke complicaties; SIRS, sepsis, naadlekkage.

2. Om verschillen te onderzoeken in frequentie van overlijden binnen 90 dagen na een slokdarmresectie of een overlijden tijdens de opname in het ziekenhuis waar de resectie werd uitgevoerd tussen HFJV en conventionele ventilatie.

3. Om te onderzoeken of er verschillen zijn tussen beide ademhalingsstechnieken (conventionele vs HFJV) in het verloop van de operatie (bloedverlies, exploitatie tijd) en geregistreerd intraoperatieve anesthesiologische variabelen: BIS (Bispectral rand), cardiac output meting (met behulp van PICCO (Puls Contour Cardiac Output)), transcutane CO₂ (TcCO₂) meting, ROS, EVLW (extra-vasculaire long water) en ITBV (intrathoracale bloedvolume).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandeling van slokdarmkanker

Slokdarmkanker is een zeer dodelijke ziekte met een totale 5-jaarsoverleving van ongeveer 20% (1). De incidentie in Nederland (1800 ptn) neemt snel toe in de laatste drie decennia, met name als gevolg van chronische reflux oesofagitis bij patiënten met obesitas en Barrett gerelateerde reflux ziekte. Een verhoogde incidentie is ook waargenomen bij de oudere bevolking, met een piek richting 65-70 jaar. Momenteel zijn veelbelovende behandelingen, zoals neoadjuvante chemoradiatie en tyrosine kinase inhibitoren, opkomend met frequent gemelde complete respons (25-30%). Niettemin, een chirurgische resectie is de enige primaire curatieve optie.

Nadelen van de behandeling

Echter, een slokdarmresectie als een hoog risico complexe chirurgische ingreep, kent ernstige postoperatieve complicaties van rond de 35-50% en een relatief hoog percentage aan postoperatieve mortaliteit (3-15%). De meest voorkomende complicaties zijn pulmonaal (40% -50%), variërend van atelectase / longontsteking tot respiratoire insufficiëntie (ARDS en acute longschade) vaak gepaard met sepsis. Naast respiratoire complicaties, komen cardiale complicaties ook vaak voor met een frequentie van 15-20%, vooral te wijten aan hartritmestoornissen (2).

Risico-analyse

Preoperatieve risicostratificatie voor postoperatieve mortaliteit en morbiditeit kan helpen om patiënten en families de omvang van zowel de ziekte als de therapie te laten onderkennen. Het is van cruciaal belang voor zowel de patiënt als de chirurg om de chirurgische behandeling vooraf te beoordelen. Tot nu toe ontbreekt een betrouwbare individuele risico-analyse stratificatie voor chirurgen en oncologen en vindt beoordeling plaats in het kader van een globaal

klinisch oordeel. Tot nu toe vindt deze selectie plaats op basis van kenmerken van de patiënt, comorbiditeit, met inbegrip van geestelijke en lichamelijke conditie, en staging met CT / EUS en PET / CT.

Met een meer adequate risico-voorspelling, die deels gebaseerd zou zijn op de immunologische status van de patiënt, kunnen we hoog risico patiënten identificeren. Een zorgvuldige selectie die gebaseerd is op een meer geavanceerde immunologische status kan nuttig zijn bij de uitvoering van een individuele behandelingsstrategie en om **adequate preoperatieve interventies uit te voeren om zodoende postoperatieve complicaties te verminderen.

Immunologische respons

Het chirurgisch trauma en de noodzakelijke één longventilatie (dubbellumen intubatie) veroorzaken een vroege activatie van leucocyten, macrofagen en endotheelcellen met een versterkte release en expressie van anti- en proinflammatoire cytokinen, zoals: TNF- α , CRP, procalcitonine, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 en chemokine receptoren (CXCR1/CXCR2). De acute fase respons bestaat uit een initiële release van TNF- α , IL-1 en IL-6, de zogenaamde primaire mediators van acute stress. Deze treden binnen 30-60 min op met een sterke toename na 2-4 uur en een maximum van 24/48 uur na het trauma (operatieve stress). Een lokale respons van IL-1 stimuleert de synthese en afgifte van IL-2 door CD4 + T-helper lymfocyten, de cel gemedieerde immuniteit, wat leidt tot een totale systemische werking. Interleukine 10 is het meest belangrijke anti-inflammatoire cytokine en remt pro-inflammatoire cytokine secretie van IL-1, IL-6 en TNF- α van monocyten, macrofagen en Th1 (T-helper cellen). Bovendien, vetzuur bindende eiwitten (FABPs) spelen een belangrijke rol in het activeren van het immuunsysteem door TNF en insuline en kan worden gebruikt als een potentiële serum marker voor systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Betekenis van de verhoogde cytokine concentraties

Patiënten met een verhoogde concentratie van cytokinen hebben een verhoogd risico van nierfalen, myocard en respiratoire dysfunctie (14, 22, 23).

Daarnaast lijkt er een positieve correlatie tussen IL-6 en de impact van de chirurgische ingreep te bestaan (operatietijd, bloedverlies, hoeveelheid vocht toegediend) (11). De niveau's van de primaire cytokines zouden zo gebruikt kunnen worden als een prognostische marker in relatie tot de ontwikkeling van vroege en ernstige complicaties. Bovendien, hebben zij wellicht ook een negatieve correlatie met de een-en 5-jaars overleving bij deze patiënten. (12)

Factoren die de immuunrespons beïnvloeden

Chirurgie heeft over het algemeen een negatief effect op de immunologische status van de patiënt. Echter, patiënten met slokdarmkanker hebben een ernstig verhoogd risico op een verminderde immunologische respons. De oorzaak van een verminderde immunologische respons is verschillend. Verschillende patiënten kenmerken zouden verantwoordelijk kunnen zijn voor een verminderde immunologische reactie, bijvoorbeeld: gevorderde leeftijd (> 70 jaar), een hoge comorbiditeit risicoprofiel, het gebruik van de neoadjuvante chemoradiatie en

anesthesiologische factoren, waaronder de methode en de duur van intubatie (een-longventilatie). Onderzoek is nodig om de betekenis van deze kenmerken te bepalen in de immunologische status van de individuele patiënt. Vermindering van de systemische reactie op stress kan een belangrijke bijdrage aan de afname van morbiditeit en mortaliteit bewerkstelligen, maar kan ook gevolgen hebben voor de lange termijn, zoals werd gemeld in sommige studies. (3-10,12)

Verschillen in immunologische respons kunnen ook betrekking hebben op:

1. Cytokine genotypering van de patiënt.

SIRS, die optreedt bij elke patiënt na een slokdarmresectie, gaat gepaard met een verhoogde TNF- α productie door monocyten, een verhoogd niveau van FABPs en expressie van IL-6. FABPs vergemakkelijken het transport van vetzuren en andere lipiden in de cel en als een potentiële centrale regulator van gemeenschappelijke paden controleren zij inflammatoire en metabolische regulatie. Polymorfisme van het TNF- α -gen in het bijzonder 308 (TNF- α genotype 308), die ook wordt waargenomen in andere kritisch zieke patiënten en is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit en een slechte prognose. Deze locus kan worden geanalyseerd in ons chirurgische laboratorium (21). Screening van deze hoog-risico groep lijkt daarom waardevol te zijn.

2. Langdurige intubatie en re-intubaties kunnen ook leiden tot SIRS en zijn geassocieerd met postoperatieve respiratoire morbiditeit. Patiënten die deelnamen aan een preoperatieve respiratoire fysiotherapie (Intensieve spiertraining (IMT), zullen een grotere vitale longcapaciteit ontwikkelen door het verhogen van hun spiermassa. Het effect van deze interventie kan wellicht waargenomen worden in onze studie aan de hand van cytokine concentraties.

Interventie

3. Oxygenatie

Een slokdarmresectie vereist een-longventilatie (OLV) voor een optimale aanpak. Routinematig, is een dubbel lumen tube voor dat doel gebruikt, met druk gecontroleerde ventilatie op de geventileerde long. Druk gecontroleerde ventilatie met lage volumes (en hogere PEEP-waarden) leiden tot een vermindering van de mortaliteit bij patiënten met ARDS (13). Het voordeel van deze strategie lijkt een vermindering van de stress van de longblaasjes, waardoor een verminderde inflammatoire reactie ontstaat.

Echter, zelfs met het gebruik van de long beschermende ventilatie, is er nog steeds een hoge respiratoire morbiditeit tot 49%. Terwijl een deel van deze complicaties zijn gerelateerd aan de ventilator-geïnduceerde schade van de continu geventileerde long, kan respiratoire morbiditeit ook het gevolg zijn van de longcollaps op de chirurgische kant voor een relatief lange periode. Daarnaast zijn er steeds meer aanwijzingen dat een vroege inflammatoire respons de definitieve route kan zijn van het begin van respiratoire complicaties. (14)

High Frequency Jet Ventilation

Een mogelijke methode ter voorkoming van pulmonale complicaties bij OLV kan worden verkregen door het gebruik van High Frequency Jet Ventilatie (HFJV) op

beide longen (15-16). Deze methode biedt voldoende oxygenatie met slechts kleine tidal volumes, waardoor de stress op de long zal afnemen en er geen sprake zal zijn van een totale collaps van de blootgestelde long. De chirurg moet in staat zijn om de blootgestelde long voldoende te manipuleren om een ** goed chirurgisch zicht op de slokdarm te krijgen. HFJV wordt gekenmerkt door een hoge frequentie ($> 100/\text{min}$) ventilatoire cycli en een zeer lage volumes.

Literatuur

In een recent gepubliceerd artikel van Buijsse et al. (17) is geconcludeerd dat HFJV voor beide longen, met behulp van een enkel-lumen tube, een veilige ventilatie techniek is tijdens een slokdarmresectie. HFJV had geen significante invloed op de incidentie van postoperatieve pulmonale complicaties, maar verlaagde het peri-operatieve bloedverlies en leidde tot een lagere behoefte aan vocht. Echter, Buijsse et al. heeft HFJV niet vergeleken met de immunologische status van de patiënt en in het bijzonder de concentraties cytokines tijdens de operatie. In een gerandomiseerde trial van Misiolek et al. (18) waarin 29 patiënten HFJV kregen toegediend en 31 patiënten de conventionele beademing, concludeerden dat HFJV een veilige mogelijkheid is van ventilatie voor open thoracale procedures. Ender et al. (19) heeft geconcludeerd dat HFJV veilig kon worden gebruikt tijdens minimaal invasieve coronaire bypassoperaties met een verlaging van de piek inspiratoire druk (van $32,1 \pm 5,9$ tot $10,0 \pm 2,8$ mbar), maar tegen een stijging van de PaCO_2 . Ten slotte, Moloney et al. (20) beschreef in een overzichtsartikel geen significante verschillen in complicaties tussen conventionele ventilatie en HFJV. HFJV lijkt veilig gebruikt te kunnen worden met betrekking tot oxygenatie. Daarnaast speculeren deze auteurs over een onderzoeksopzet waarbij deze twee typen van de ventilatie worden vergeleken in relatie tot de concentraties cytokines. Op basis van deze resultaten en onze eigen ervaring in het UMCG, de afdeling anesthesie, acht het gebruik van HFJV als een veilige methode, die gebruikt kan worden als een beproefde methode in thoracale chirurgie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Deze studie bestaat uit:

- 1) een prospectieve cohort studie waarin alle patiënten met slokdarmkanker, geselecteerd voor een slokdarmresectie, en bereid om te worden opgenomen in dit cohort, worden vervolgd om hun complicaties, korte en lange termijn uitkomst in relatie tot hun immuunreactie in te schatten.
- 2) een pilot gerandomiseerde klinische trial die wordt uitgevoerd binnen dit cohort met inbegrip van alle patiënten met een $\text{ASA} \leq 2$, die bereid zijn om deel te nemen.

Het doel van de prospectieve cohort studie is om de impact van immunologische respons te analyseren tijdens de behandeling van patiënten met slokdarmkanker die voor een slokdarmresectie zijn geselecteerd op complicaties op korte en

lange termijn uitkomst in de context van de patiënt en tumor kenmerken. Preoperatieve risicostratificatie voor postoperatieve mortaliteit en morbiditeit kan helpen om patiënten en families de omvang van zowel de ziekte als de therapie te laten onderkennen.

Het doel van de pilot gerandomiseerde klinische trial (RCT pilot) is om te onderzoeken of High Frequency Jet Ventilatie (HFJV), als een strategie om de anesthesiologische stress te laten verminderen door het verbeteren van de zuurstofvoorziening in vergelijking met de standaard dubbele lumen techniek, de inflammatoire stress kan verminderen tijdens een slokdarmresectie.

Secundaire doelstellingen:

Prospectieve cohortstudie

- Om de waarde van polymorfisme van het TNF- α -gen (TNF- α genotype 308) als een nuttige voorspeller van preoperatieve risicobeoordeling voor mortaliteit en morbiditeit na een slokdarmresectie te onderzoeken.
- Het onderzoeken van de toegevoegde waarde van de immunologische reactie als een voorspeller voor mortaliteit en morbiditeit in combinatie met bekende risicomodellen, zoals de ASA-classificatie en de POSSUM test.

Pilot RCT

- Om te onderzoeken of er een relatie is tussen beide ademhalingstechnieken (conventionele vs HFJV) en het verloop van de operatie (bloedverlies, exploitatie tijd), (ernst van) complicaties en in hospital en / of 90 dagen mortaliteit.
- Om de verschillen tussen HFJV en conventionele ventilatie met opgenomen intraoperatieve anesthesiologic variabelen te onderzoeken: BIS (Bispectral rand), cardiac output meting (met behulp van PICCO (Puls Contour cardiac output)), transcutane CO₂ (TcCO₂) meting, ROS, EVLW (extra-vasculaire long water) en ITBV (intrathoracale bloedvolume).

Onderzoeksopzet

Prospectieve cohortstudie

Bloedmonsters (10ml) zullen verkregen worden via venapunction gedurende de gehele opname in het ziekenhuis op verschillende vooraf bepaalde momenten (zie overzicht voor details). Onmiddellijk na extractie, zal een bloedmonster worden gecentrifugeerd bij 14.000 rpm gedurende 10 minuten. Serum en plasma worden gescheiden en de monsters zullen worden opgeslagen in porties bij -70 graden. Cytokine niveaus zullen worden gemeten met behulp van specifieke enzym-linked immunosorbent assay (ELISA). Alle apparatuur en tests voor ELISA's en Western blots zijn beschikbaar. De volgende concentraties worden gemeten door een ELISA analyse: TNF- α , CRP, FABP, procalcitonine, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 en chemokine-receptoren (CXCR1/CXCR2) en real-time PCR genotypering zal worden bepaald.

Overzicht van bloedmonsters:

- 1e bloedmonster: vóór de start van neo-adjuvante behandeling
- 2e bloedmonster: dag 7 van de neo-adjuvante behandeling therapie
- 3e bloedmonster: vóór de start van de deelname aan het IMT-onderzoek
- 4e bloedmonster: voorafgaand aan de start van de operatie
- 5e bloedmonster: gedurende twee longventilatie
- 6e bloedmonster: tijdens een longventilatie
- 7e bloedmonster: eind van de operatie
- 8e bloedmonster: eerste dag op intensive care (12-24 uur na het einde van de operatie)
- 9e bloedmonster: tweede dag op intensive care (tussen 24 en 48 uur na de operatie)
- 10e bloedmonster: tussen 48 en 72 uur na de aankomst op de afdeling chirurgische-oncologie
- 11e bloedmonster: tussen 48 en 72 uur na de laatste bloedafname

Opmerking: De periode van neoadjuvante behandeling is 5 weken, gevolgd door een rustperiode van 5-6 weken voor de operatie wordt uitgevoerd. De gemiddelde behandelingsduur is 14 weken, terwijl de gemiddelde duur op de IC 2 dagen is en 2 weken op de afdeling chirurgie.

Pilot RCT: HFJV

Aan patiënten die ermee instemmen om deel te nemen aan de prospectieve cohort studie zal worden gevraagd deel te nemen aan de interventie studie echter met de volgende voorwaarde: ASA $\leq$ 2. Patiënten die besluiten deel te nemen, zullen worden gerandomiseerd naar traditionele ventilatie of HFJV. Randomisatie zal worden uitgevoerd door de Trial Coordination Center (TCC) van het UMCG.

Oxygenatie

Conventionele ventilatie zal bestaan **van 6-8 ml / kg / adem, op ongeveer 12 ademhalingen per minuut om een **end-tidal CO₂ van 4,0-5,0 kPa te bereiken. Intubatie zal worden uitgevoerd met een voldoende grote dubbele lumen tube (vrouwelijke 37/39, 39/41 man) voor de OLV en daarbij zal de positie bevestigd worden met een bronchoscoop. HFJV zal worden gebaseerd op PaCO₂ tijdens de resectie van de tumor. Een standaard enkele lumen buis wordt geplaatst. Deze patiënten krijgen HFJV op beide longen. Tijdens de operatie zullen alle metingen continu geregistreerd worden door het RUGLOOP II data logging systeem.

Bloedmonsters worden tijdens de operatie op vooraf bepaalde momenten afgenomen (zie overzicht), aan het begin van de operatie, tijdens de twee-longventilatie, tijdens een-longventilatie (of tijdens HFJV) en aan het eind van de operatie. Bloedmonsters worden opgeslagen in porties bij -70 graden. Concentraties van TNF- α , CRP, FABP, procalcitonine, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 en chemokine-receptoren (CXCR1/CXCR2) zullen worden bepaald door een ELISA.

Inschatting van belasting en risico

Prospectieve cohortstudie

Hematologische testen worden op routine matige basis frequent uitgevoerd bij patiënten met slokdarmkanker. De lasten en risico's zijn hierbij te verwaarlozen. Frequentie vena punctie draagt een laag risico en wordt meestal goed verdragen.

Pilot RCT

We verwachten een verminderde inflammatoire respons bij patiënten die gerandomiseerd zijn in de HFJV groep, dit kan een voordeel voor een individuele patiënt zijn.

Gebaseerd op gegevens uit de literatuur en onze eigen ervaring in het UMCG, de afdeling anesthesie acht het gebruik van HFJV als een veilige methode, die gebruikt kan worden als een beproefde methode in thoracale chirurgie.

Onvoorziene complicaties of problemen met het gebruik van HFJV tijdens de slokdarmresectie zullen duidelijk worden tijdens deze pilot studie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700RB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700RB Groningen
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)

bij alle patienten die geselecteerd zijn om een curatieve slokdarmresectie te ondergaan.
patienten ouderen dan 18 jaar bij wie informed consent is gegeven.
histologische bewezen slokdarm of gastro-oesophageale tumor.
ASA klasse 2 of minder (alleen bij HFJV studie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

patienten die mentaal niet in staat zijn om informed consent te geven
patienten met bulleuze emphyseem (alleen bij HFJV studie)
ASA klasse 3 of meer (alleen bij HFJV studie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-09-2011
Aantal proefpersonen:	100

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Beademingsmachine: Hoog Frequente Jet Beademing
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	27-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

CCMO

ID

NL34554.042.10