

Een gerandomisserde fase II studie om de veiligheid van orale dabigatran etexilate te evalueren bij patienten na hartklepvervangning (RE-ALIGN)

Gepubliceerd: 11-07-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het doel van de studie is valideren en bevestigen van voorspelde dabigatran dal plasmaspiegels verkregen na individuele dosisinschatting gebaseerd op simulaties van PK data uit de RE-LY studie. Gebaseerd op deze validatie wordt een individueel dosis...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39111

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RE-ALIGN

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

antistollingsbehandeling bij mechanische hartkleppen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dabigatran etexilate, directe thrombine remmer, mechanische hartklep, warfarine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de totale dabigatran dalsspiegel. Er zijn geen primaire of formeel secundaire effectiviteits en veiligheids variabelen. Klinische effectiviteits variabelen, mortaliteit en morbiditeits eindpunten zullen exploratoir geevalueerd worden. Hetzelfde geldt ook voor de veiligheids variabelen.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende mortaliteits/morbiditeit klinische eindpunten zullen exploratoir onderzocht worden:

- Bloedingsevents: majeur, klinischrelevant nietmajeur, mineur en totaal (majeur en mineur) tijdens behandeling met studiemedicatie, gedefinieerd door de ISTH en door de VARC (academisch research kleppen consortium)
- Hart klep functionaliteit en thrombose evaluatie met klinisch routine echocardiografisch onderzoek en doppler (transthoracaal en transesophageaal). TEE moet verricht worden bij verdenking op klepthrombose of klepdisfunctie.
- Incidentie van beroerte (inclusief haemorrhagisch), systemische embolieën en klepthrombose tijdens de behandeling met studiemedicatie
- Samengesteld eindpunt van beroerte (incl bloedig), systemische embolieën, klepthrombose en majeure bloedingen tijdens behandeling met studiemedicatie.
- Samengesteld eindpunt van beroerte (incl bloedig), systemische embolieën,

klepthrombose en alle doden.

- Individueel voorkomen van een ischemische beroerte (fataal of niet fataal), beroerte met behoorlijke restschade (gemodificeerde Rankin score ≥ 3), haemorrhagische beroerte, systemische embolieën, longembolieën, klepthrombose, myocardiinfarct, ITA's, vasculaire dood (incl dood door bloedign), alle dood en ziekenhuisopnames.
- Incidentie van re-operatie voor mechanische hartklep, paravalvulaire lekkage en endocarditis (per centrum, per land en over de hele studie).
- Netto klinisch benefit (NCB) gedefinieerd als beroerte met behoorlijke restschade (gemodificeerde Rankin score >3), levensbedreigende bloedingen, vasculaire dood, klepthrombose en myocardiinfarct.

Het voornaamste veiligheidseindpunt is een samengesteld eindpunt van majeur en klinisch relevante niet majeure bloedingen onder behandeling met studiemedicatie. Additionele veiligheids eindpunten zijn totale bloedingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patienten met een mechanische hartklep hebben levenslange antistollende behandeling nodig. Behandeling van deze patienten met vitamine K antagonist vermindert het risico op thromboembolieën aanzienlijk, maar is geassocieerd met een risico op bloedingen. Daarnaast heeft deze behandeling nodig dat de patient zeer regelmatig gecontroleerd wordt voor dosisaanpassingen tijdens de behandeling. Fluctuaties in de spiegels van Vitamine K antagonist verhoogd het risico op bloeding en thromboembolieën. Derhalve zijn er nieuwe orale antistollingsmiddelen nodig welke minder interacties van medicamenten onderling en minder interacties met voedsel hebben, welke geen monitoring nodig hebben en welke potentieel een beter veiligheids en effectiviteits profiel hebben. Van

dabigatran etexilate is aangetoond dat het even effectief als laag moleculaire heparine is voor de primaire preventie van thromboembolische complicaties na grote orthopedische chirurgie en het was vergelijkbaar met goed ingestelde warfarine voor de behandeling van veneuze thrombo-embolische events. Verder is recent aangetoond van dabigatran etexilate (150 mg 2x per dag) dat het superieur is dan behandeling met warfarine (met een doel INR van 2-3) in het voorkomen van CVA's of systemische embolieën bij patiënten met niet klep gerelateerd boezemfibrilleren ("preventie CVA in AF: in het engels afgekort als SPAF): 35% relatieve risico vermindering van CVA en systemische embolieën ten opzichte van warfarine, terwijl er een verminderd risico was op intracraniele bloedingen en levensbedreigende bloedingen. Tevens is in diermodellen het gebruik van dabigatran etexilate ter preventie van thrombusvorming bij geïmplanteerde mechanische hartkleppen ondersteunt door de resultaten uit deze onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is valideren en bevestigen van voorspelde dabigatran dal plasmaspiegels verkregen na individuele dosisinschatting gebaseerd op simulaties van PK data uit de RE-LY studie. Gebaseerd op deze validatie wordt een individueel dosis algoritme voor dabigatran etexilate in patiënten met een mechanische hartklep opgesteld voor verder klinisch onderzoek. Additioneel wordt er een vergelijking van farmokinetische waardes bepaald door de HPLC-MS/MS methode gedaan met andere assays voor de bepaling van dabigatran blootstelling, zoals de hemoclot thrombine remmer assay.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde open label studie met geblindeerde eindpunten (PROBE) en actieve vergelijker. De klinische eindpunten worden geblindeerd geadjudiceerd. De studie wordt stapsgewijs uitgevoerd. Het eerste cohort (stap 1, 25 patiënten) zal gerecruiteerd worden van patiënten uit het laag risico stratum (aortaklepvervanging zonder additionele risico factoren). Patiënten met een intermediate tot hoog risico zullen hierna gerandomiseerd worden (stap 2).

Patiënten worden in 2 populaties gestratificeerd. Ze hebben of een indicatie voor een mechanische klepvervanging (aorta en/of mitralisklep positie) (studiepopulatie A) of patiënten die ten minste 3 maanden voor de randomisatie een mitraliskunstklep vervanging hebben ondergaan en welke behandeld worden met orale vitamine K antagonisten (studiepopulatie B).

patiënten uit de A populatie zijn als gevolg van de aankondiging van het safety amendement (protocol versie 5) per direct gestopt met de studiemedicatie en zullen gevraagd worden een TEE of TTE te ondergaan, na tekenen van apart informed consent. dit zal ook gevraagd worden aan alle A patiënten die in de afgelopen 6 maanden van protocol versie 5 met studie medicatie gestopt zijn.

patienten uit de B populatie mochten als gevolg van safety amendement (protocol versie 5) doorgaan met de studiemedicatie en zullen gevraagd worden een TEE of TTE te ondergaan, na tekenen van apart informed consent. dit zal ook gevraagd worden aan alle B patienten die in de afgelopen 6 maanden van protocol versie 5 met studie medicatie gestopt zijn. Sinds urgent safety memo dd 28nov12 zijn alle patienten met spoed van de studie medicatie afgehaald. deze wijziging is in protocol versie 6 terug te vinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten die geschikt zijn en die succesvol de screeningsfase gecompleteerd hebben en aan de inclusie en exclusie criteria voldoen, mogen gerandomiseerd worden. Patienten worden gerandomiseerd naar of dabigatran etexilate of warfarine. Patienten die gerandomiseerd worden naar dabigatran etexilate zullen gealloceerd worden naar een op voorhand gedefinieerde dabigatran etexilate dosering, afhankelijk van de screenings visite creatinine klaring. Aanpassing van de dosis dabigatran etexilate zal gebeuren gebaseerd op de resultaten van een dabigatran plasmaspiegel meeting (Hemoclot assay, Hypen Biomed, Frankrijk) als de patienten een steady state bereikt hebben (gemeten op V4, aangepast op V5; zie ook protocol) Warfarine zal gebruikt worden als aanbevolen in de guidelines met ten minste 2 wekelijks monitoren en patienten hebben een van de twee doel INR ranges, zoals aanbevolen door de guidelines. Na het starten van de warfarine bij patienten die voor het eerst warfarine krijgen, wordt geadviseerd de INR dagelijks te monitoren tijdens de eerste 4 dagen. Daarna, moeten metingen iedere 2 weken geschieden gedurende de eerste 3 maanden na chirurgie. Studiepopulatie A patienten welke gerandomiseerd worden naar warfarine kunnen hun studiemedicatie starten op ieder moment tot 7 dagen postoperatief. Patienten die gerandomiseerd worden naar dabigatran etexilate kunnen hun studiemedicatie beginnen tussen dag 3 en 7 postoperatief (afhankelijk van de INR). De verwachting is dat de nierfunctie van de patient op dat moment terug is naar de preoperatieve (screenings) status .

Inschatting van belasting en risico

Dabigatran etexilate is vergelijkbaar gebleken aan enoxiparin in het voorkomen van thromboembolische complicaties bij patienten met grote orthopedische chirurgie en vergelijkbaar met warfarine voor de behandeling van diepe veneuze thrombose (DVT). Dabigatran etexilate is aangetoond beter dan warfarine in het voorkomen van CVA's en systemische embolieën bij patienten met boezemfibrilleren. In vitro en diermodellen met dabigatran etexilate met aorta en mitraliskleppen ondersteunt het gebruik van dabigatran etexilate bij patienten met mechanische hartkleppen. Dabigatran etexilate is potentieel veiliger, makkelijker in het gebruik en ten minste even effectief als de huidige behandelstandaard (vitamine K antagonisten) in het voorkomen van thromboembolische complicaties bij patienten na een mechanische hartklepvervanging. Het mogelijke voordeel van dabigatran ten opzichte van warfarine is gebaseerd op een sneller begin en einde van de behandeling, het ontbreken van de noodzaak tot routine laboratorium controles. Er zijn maar weinig medicatie-voedsel interacties en heeft maar weinig medicatie -medicatie

interacties, naast het bewijs van beter zijn in patiënten met boezemfibrilleren ten aanzien van het verminderen van CVA's en systemische embolieën. Klepthrombose is het grootste risico voor patiënten met een mechanische hartklep. Om het risico op dit event zo klein mogelijk te maken, zal de inclusie in de studie stapsgewijs zijn: in het begin zullen alle patiënten met een laag risico op thrombo embolieën kunnen meedoen aan de studie. Deze patiënten met een nieuwe generatie mechanische tweeslippige hartklep in de aortapositie zonder additionele individuele risicofactoren (als boezemfibrilleren, verminderde linker kamer functie en eerdere thromboembolieën) worden ingesteld op een richtlijn INR van 2.0 tot 3.0. Patiënten met een aortaklep en risicofactoren en alle patiënten met een mitralisklep worden ingesteld op een richtlijn INR van 2.5 tot 3.5, zoals aanbevolen in de richtlijnen. Regelmatige bepalingen van de INR (ten minste iedere 4 weken maar vaker bij het begin van de behandeling) zullen gedaan worden om er zeker van te zijn, dat patiënten goed ingesteld zijn op de warfarine.

In de RE-LY studie is van een dosis van 150mg dabigatran etexilate twee maal daags aangetoond dat dit beter was dan de behandeling met warfarine (met een INR level van 2.0 tot 3.0) voor het voorkomen van thromboembolische complicaties. Deze dosering was vergelijkbaar met warfarine ten aanzien van majeure bloedingen.

Patiënten welke gerandomiseerd worden naar dabigatran etexilate zullen een dosis ontvangen welke een vergelijkbare blootstelling waarborgd als de superieure dosis van RE-LY.

De resultaten zullen continu gemonitord worden door een onafhankelijke externe DSMB. Na een positieve opinie van deze DSMB kunnen patiënten in de hoger risico groep gaan deelnemen aan de studie (patiënten met een aortaklep en additionele risicofactoren en patiënten met een mitralisklep).

Van hartkleppatiënten wordt verwacht dat ze een goede nierfunctie hebben en gemiddeld zo'n 10 jaar jonger zijn dan de patiënten uit de RE-LY studie.

Derhalve, om een vergelijkbare blootstelling aan dabigatran te verkrijgen zullen hogere doses dan 2x 150 mg dabigatran nodig zijn. (zie sectie 4.1.3 van het protocol). De toevoeging van acetylsalicylzuur (toegestaan in dit onderzoek) kan het risico op bloedingen doen toenemen op een vergelijkbare manier als wanneer deze medicatie met warfarine gecombineerd wordt.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS

NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6

Alkmaar 1817 MS

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)

1. Mannen en vrouwen ouder dan 18 jaar tot en met de leeftijd van 75 jaar.
2. Studie populatie A - ondergaan van electieve implantatie van een bileaflet mechanische hartklep(pen) op de aorta en/of mitralisklep positie tijdens de huidige ziekenhuisopname en het nog niet begonnen zijn van orale antistollingsmedicatie, of
Studie populatie B - ondergaan van een electieve implantatie van een bileaflet mechanische hartklep(pen) op de mitralisklep positie meer dan 3 maanden voorafgaande aan de randomisatie.
Patienten (Populatie A en B) die tegelijkertijd een CABG (bypass operatie) hebben ondergaan mogen in de studie geïnccludeerd worden.
3. De patient moet in staat zijn om informed consent te geven volgens de richtlijnen van de locale wet en regelgeving en Good Clinical Practice.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten die een eerdere hartklepoperatie hebben ondergaan voor de voor de studie gedefinieerde hartklep operatie.
2. Patienten die een operatie ondergaan van de aortawortel met of zonder vervanging van de ascenderende aorta ten tijde van de klepvervanging.
3. Patienten die een bioprothetische of mechanische tricuspidalis of pulmonalis klep vervanging ondergaan.
4. Tricuspidalis klep reparatie voor of tijdens de index klepvervanging in een patient met een dubbele klepvervanging (AVR+MVR)
5. Klinisch relevante paravalvulaire lekkage gerelateerd aan klepvervangende chirurgie.
6. Actieve infectieuze endocarditis.
7. Complexe congenitale hartafwijkingen.
8. Acuut coronair syndroom binnen 1 maand voor randomisatie.
9. Niet gecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk (SBD) > 180 mmHg en/of diastolische bloeddruk (SBD) > 100 mmHg.
10. Spoedeisende chirurgie of een groot trauma in de laatste 3 maanden voor randomisatie.
11. Geplande chirurgie of interventie in de eerste maand na randomisatie.
12. Iedere voorgeschiedenis van een bloedig CVA of een van de volgende intracraniele pathologieën: bloeding, neoplasmata, AV malformatie of aneurysma.
13. Voorgeschiedenis van intraoculaire, spinale, retroperitoneale of atraumatische intra-articulaire bloedingen tenzij de veroorzakende factor permanent verwijderd of gerepareerd is (bv door chirurgie).
14. Gastrointestinale (GI) bloeding in het afgelopen jaar, tenzij de oorzaak permanent verholpen is (bv door chirurgie) of symptomatische of endoscopische gedocumenteerde maagdarm ulcera in de 30 dagen voor inclusie.
15. Bloedingsziekte of diathes (bv von Willebrand ziekte, hemofilie A of B of andere erfelijke bloedingsziekte, een voorgeschiedenis van spontane intra-articulaire bloedingen of een voorgeschiedenis van verlengde bloeding na chirurgie/interventie.
16. Voorgeschiedenis van thrombocytopenie, inclusief heparine-geïnduceerde thrombocytopenie of een plaatjes aantal van $<100 \times 10^9/L$ tijdens screening (visite 1).
17. Nierfunctiestoornis (Creatiniekларing volgens de Cockcroft-Gault vergelijking) van minder dan 40ml/min tijdens screening.
18. Leverziekte zich uitend als een van de volgende:
 - eerdere en persisterende ALT of AST of AF $>3x$ de bovengrens van normaal. en/of
 - actieve hepatitis C (bewezen door een positieve hepatitis C virus ribonucleide zuur assay by PCR gebaseerde assay, zoals de Roche Monitor of Bayer TMA assay) en/of
 - actieve hepatitis B1 (HBs antigeen positief of anti HBc IGM positief) en/of
 - actieve hepatitis A.
19. Patienten waarbij de noodzaak tot dual antiplatelet behandeling blijft bestaan.
20. Continue of geplande behandeling met lange termijn antistolling voor alternatieve indicaties tijdens het verloop van de studie (bv de behandeling van VTE of secundaire preventie van VTE) met als uitzondering antistolling voor CVA preventie in patienten met bestaand beozemfibrilleren. Patienten met eerder gebruik van orale antistolling voor SPAF of voor preventie van thromboembolische events ten gevolge van de aanwezigheid van een mechanische hartklep kunnen deelnemen aan dit onderzoek.
21. Noodzaak tot continueren van de behandeling met ticlopidine, ticagrelor, prasugrel, systemische ketoconazol, itraconazole, posaconazole, cyclosporine, tacrolimus, dronedarone, rifampicine, carbamazepine, st jan's kruid of enig andere cytotoxische/myelosuppressieve

behandeling.

22. Recente maligniteit of bestralings behandeling (≤ 6 maanden) tenzij de maligniteit een basaal cel carinoom was welke compleet verwijderd is.

23. Patienten met een bekende allergie voor dabigatran etexilate of de hulpstoffen voor de capsule of het medicament.

24. Patienten met een bekende allergie voor warfarine tabletten of welke naar de mening van de onderzoeker niet behandeld mogen worden met warfarine.

25. Premenopauzale (laatste menstruatie ≤ 1 jaar voor de screening, seksueel actieve vrouwen die:

- zwanger zijn of borstvoeding geven.

- die niet chirurgisch steriel zijn

- die in de vruchtbare leeftijd zijn en geen acceptabele manier van geboortebeperking gebruiken, of dat niet willen doen gedurende de studie. (acceptabele manieren van geboortebeperking zijn intrauteriene devices (IUD), orale, implanteerbare of injecteerbare contraceptiva, dubbele barriere of partner met vasectomie).

26. Patienten met een gewicht minder dan 40 kg.

27. Patienten die aan een ander onderzoek hebben deelgenomen met een medicament of device in de afgelopen 30 dagen voor de screeningsvisite of patienten die deelnemen aan een andere studie.

28. Patienten welke zich niet willen of kunnen houden aan de protocoleisen of welke door de onderzoeker als onbetrouwbaar worden beschouwd met betrekking tot de follow-up tijdens de studie en/of de therapietrouw aan studiemedicatie, welke een levensverwachting hebben die korter is dan de studie ten gevolge van bijkomende ziektes, of waarvoor het naar de mening van de onderzoeker niet veilig is om mee te doen aan de studie (bv afhankelijkheid van drugs, alcoholabusus).

29. Eerder gebruik van of toewijzing aan de studie medicatie binnen deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 05-03-2012
Aantal proefpersonen: 25
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: niet van toepassing
Generieke naam: Warfarine
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Pradaxa
Generieke naam: dabigatran etexilate
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-10-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-11-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-11-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013
Soort:	Amendement
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	EUCTR2010-022685-27-NL
CCMO	NL33617.060.11
Ander register	nog niet toegekend