

Preventie van delirium door vroegtijdige farmacologische interventie: haloperidol profylaxe bij acut opgenomen oudere patiënten. De 'HARPOON' studie.

Gepubliceerd: 07-05-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doelstelling: Wat is het effect van vroege haloperidol prophylaxis (2x/dag 1mg oraal) op de incidentie, duur en ernst van delirium in risico-patiënten van 70 jaar en ouder die via de spoedeisende hulp worden opgenomen in het ziekenhuis voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Delirium (incl. verwarring)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39657

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Haloperidol profylaxe in acut opgenomen oudere patiënten.

Aandoening

- Delirium (incl. verwarring)

Synoniemen aandoening

delier, Delirium, plotselinge verwardheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: delirium, haloperidol_profylaxe, spoedeisende_hulp

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een absolute mindering van delirium incidentie van 10%.

Een absolute mindering van de duur van delirium (a.d.h.v. DOS score, positief bij gemiddelde DOS score >3/24 uur)

Minder ernstig delirium in haloperidol groep (met behulp van 'gliding scale':

DRS-R-98 score, >16/totale score: 39).

Secundaire uitkomstmaten

Een mindering van de gemiddelde ziekenhuisopname duur.

Een mindering van de 6-maanden mortaliteit van 5%.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Delirium is een veel voorkomende en ernstige bijwerking van (acute) ziekte, met name bij de oudere patiënt. Prevalentie cijfers in het ziekenhuis lopen uiteen van 8.6% tot 52% in patiënten van 65 jaar en ouder. Delirium is geassocieerd met slechtere uitkomstmaten, een verhoogde morbiditeit, langere ziekenhuis opnameduur en mortaliteit, met daaraan gekoppeld een toename van medische kosten.

Op basis van cijfers van het Centraal Bureau voor Statistiek (CBS) blijkt dat het aantal klinische ziekenhuisopnames van patienten boven de 65 jaar sinds 1980 alleen maar stijgt. In 2009 was het aantal klinische opnames van patiënten in de leeftijd van 65 tot 80 jaar in de regio Noord-Holland 2441.8 per 10.000 personen in de bevolking, wat bijna twee keer zoveel is als het aantal

klinische opnames in de leeftijd van 45 to 65 jaar. Het aantal klinische opnames van patiënten boven de leeftijd van 80 jaar in dezelfde regio bedroeg zelfs 3687.8 per 10.000 personen in de bevolking. De verwachting is dat in de komende jaren deze aantallen alleen maar groter zullen worden vanwege de vergrijzing. Onlosmakelijk verbonden zal ook het aantal patiënten wat een delirium ontwikkelt tijdens de ziekenhuisopname, en de daarmee gepaard gaande negatieve gezondheids- en economische uitkomsten, stijgen.

Primaire, niet-farmacologische preventiestrategieën blijken een belangrijke rol te spelen in de preventie van delirium. Implementatie van dergelijke (ziekenhuis) protocollen is in praktijk echter vaak complex. Er lijkt een potentiële rol weggelegd voor prophylaxe met een lage dosering haloperidol, een typisch antipsychoticum welke gebruikt wordt in de behandeling van delirium symptomen, in patiënten die een verhoogd risico op het ontwikkelen van een post-operatief delirium hebben. Weinig, doch positief bewijs, is afkomstig van single-centre studies die het effect van een lage dosering haloperidol (<2mg) op het ontwikkelen van post-operatief delirium in oudere patiënten bekijken.

In deze dubbelblinde, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde studie willen wij het effect van haloperidol prophylaxis bovenop standaard zorg bekijken in een brede patiëntengroep van 70 jaar en ouder, welke acuut worden opgenomen in het ziekenhuis vanaf de spoedeisende hulp voor interne geneeskunde of chirurgisch specialisme, en bij opname een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van delirium tijdens opname.

Onze hypothese is dat het vroeg starten van haloperidol prophylaxis bij patiënten van 70 jaar en ouder met een verhoogd risico op het ontwikkelen van delirium, de incidentie van delirium in het ziekenhuis in deze patiëntengroep met 10% verminderd wordt. Mocht delirium toch ontstaan gedurende de ziekenhuisopname, dan verwachten wij dat deze minder heftig zal verlopen en de episode tevens korter zal duren in de haloperidol groep.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Wat is het effect van vroege haloperidol prophylaxis (2x/dag 1mg oraal) op de incidentie, duur en ernst van delirium in risico-patiënten van 70 jaar en ouder die via de spoedeisende hulp worden opgenomen in het ziekenhuis voor de interne geneeskunde of chirurgisch specialisme?

Secundaire doelstelling:

Het beschrijven van onderstaande eindpunten en verschillen daarin tussen beide interventie groepen.

- tijd tot het ontstaan van delirium (in dagen, geteld vanaf opname dag 1);
- gemiddelde ziekenhuis opname duur (in dagen);
- mortaliteit gedurende ziekenhuisopname en binnen 6 maanden na ontslagdatum;
- zelf-rapportage en wetenschappelijk vertegenwoordiger-rapportage m.b.t. lichamelijk en cognitief functioneren bij opname, alsmede op 3 en 6 maanden na

ontslagdatum uit het ziekenhuis;

- wordt er na ontslag uit het ziekenhuis gebruik wordt gemaakt van aanvullende (medische) (thuis) zorg of opname in een zorg/revalidatie instelling;
- ziekenhuis- en 6-maanden mortaliteit;
- kosteneffectiviteit t.a.v. bovenstaande.

Onderzoeksopzet

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde interventie studie.

Nadat door de onderzoeker zowel mondeling als schriftelijk uitleg is gegeven aan de patient en/of wettenlijk vertegenwoordiger over de toedracht van het onderzoek, de voor- en nadelen en de tijdsinvestering, zal om schriftelijke toestemming voor deelname in het onderzoek gevraagd worden.

Er wordt gekeken op de patiënt in aanmerking komt voor deelname aan de hand van de inclusie criteria en de 3 risico vragen zoals aanbevolen in het landelijke Veiligheid Management Systeem (VMS).

1. Heeft u geheugenproblemen?
2. Heeft u in de afgelopen 24 uur hulp nodig gehad bij zelfzorg?
3. Zijn er bij een eerdere opname of ziekte perioden geweest dat u in de war was?

Patiënten met een verhoogd risico op delirium (één of meer positieve antwoorden) en die verder in aanmerking komen voor studiedeelname worden gerandomiseerd voor interventie met een lage dosering haloperidol of placebo (1.0mg, 2 keer per dag 1 tablet om 12.00u en 20.00u) nadat schriftelijk informed consent verkregen is. De maximale duur van de interventie is 7 dagen. Het verloop van de ziekenhuisopname van niet-risico patiënten zal retrospectief geanalyseerd worden aan de hand van statusonderzoek.

Diverse parameters zullen worden gemeten gedurende de studie. Bij opname worden patiëntkenmerken gedocumenteerd. Een ECG en laboratoriumdiagnostiek zal worden gedaan als onderdeel van de standaard SEH diagnostiek. Aanvullend zullen twee keer 2 extra buisjes bloed à 10ml worden afgenomen (eenmaal bij opname/op de SEH en eenmaal op opname dag 4) en opgeslagen in een -80°C vriezer voor plasma-haloperidol bepaling en toekomstig onderzoek. Een ECG wordt standaard minimaal bij inclusie, na 24 uur (eerste 2 giften), na 72 uur (6 giften) en indien mogelijk aan het einde van de studie interventie periode (7 dagen na start van de studie interventie) gemaakt. Wanneer de patiënt QTc verlengende medicatie gebruikt naast de studiemedicatie, of de QTc >450ms (mannen) of >460ms (vrouwen) en <500ms is, of als er sprake is van een QTc verlenging van >25% vergeleken met het opname-ECG, wordt het ECG iedere 24 uur herhaald totdat een steady-state QTc is bereikt. De studiemedicatie wordt gestopt als de QTc >500ms is. Een waarschuwingslijst met betrekking tot medicatie gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van haloperidol is opgenomen in het protocol is opgenomen in het zakkaartje. Tevens is er een interactie waarschuwing in het (digitale) medicatie voorschriftsysteem van het ziekenhuis

voor graad 1 interactie medicatie.

De onderzoeker zal bij iedere patiënt en/of wettelijk vertegenwoordiger 4 vragenlijsten afnemen om cognitief- en fysiek functioneren voor opname vast te stellen: de 6-item cognitive impairment test (CIT), index of independence in activities of daily living (Katz ADL), instrumental activities of daily living (Lawton IADL) en de 'verkorte informantvragenlijst over cognitieve achteruitgang bij ouderen' (IQCODE-N). De aanwezigheid van delirium symptomen bij opname/presentatie op de SEH zal worden beoordeeld aan de hand van de Confusion Assessment Method (CAM) - ICU. Bij een positieve CAM-ICU zal de diagnose delirium bij opname gesteld worden aan de hand van de DSM-IV criteria. Gedurende de ziekenhuis opname zal iedere proefpersoon dezelfde *high standard delirium zorg* ontvangen, zoals optimale oriëntatie maatregelen, screenen voor reversibele deliriumfactoren etc. Naast dagelijkse onderzoeken en visite door de behandelend arts, zal de onderzoeker ten minste op dag 2, 4, en (indien mogelijk) 8 van de studie langsgaan bij de proefpersonen voor een uitgebreid lichamelijk onderzoek om eventuele bijwerkingen van de interventie (vroegtijdig) te kunnen ondervangen. Gedurende de maximale duur van 7 interventiedagen zal 3 keer per dag een Delirium Observation Screening (DOS) score worden afgenomen door de verpleegkundige, volgens de standaard procedure beschreven in het lokale delirium ziekenhuisprotocol. Zodra er sprake is van delirium symptomen (gemiddelde DOS score van $\geq 3/24$ uur), zal de diagnose delirium worden vastgesteld door de geriater of psychiater aan de hand van de DSM-IV criteria.

Als er zich gedurende de (maximaal) 7 dagen interventie geen delirium symptomen ontwikkelen, wordt de interventie gestopt. Als de patiënt dan nog steeds opgenomen is in het ziekenhuis, zal de DOS score worden afgenomen met dezelfde frequentie af volgens protocol (3 keer per dag). Indien een delirium is vastgesteld o.b.v. DSM-IV criteria, zal de onderzoeker de DRS-R-98 één keer per dag afnemen totdat delirium symptomen verdwenen zijn. De status zal retrospectief worden nagekeken om het verdere opnamebeloop te evalueren.

Indien delirium gediagnosticeerd wordt binnen de 7 dagen interventie, wordt de studiemedicatie gestopt. Er zal onmiddellijk gedeblindeerd worden volgens protocol. De behandelend arts zal verder beslissen over het beleid rondom het delirium. De verpleegkundige neemt de DOS lijst met dezelfde frequentie af volgens protocol (3 keer per dag) en de onderzoeker zal de DRS-R-98 1 keer per dag afnemen. Zowel de DOS lijst als de DRS-R-98 wordt afgenomen totdat de delirium symptomen verdwenen zijn, de patiënt ontslagen wordt uit het ziekenhuis of vanwege een andere reden (bijvoorbeeld IC opname) niet in staat is verder aan het onderzoek mee te doen.

Bij patiënten die binnen de 7 dagen interventie periode ontslagen worden uit het ziekenhuis zal getracht worden de interventie de dag voor ontslag te stoppen, aangezien de halfwaardetijd van orale haloperidol ongeveer 12-38 uur bedraagt. Op de ochtend van ontslag zal zo mogelijk nog een uitgebreid

lichamelijk onderzoek door de onderzoeker plaatsvinden. Patiënten kunnen altijd de onafhankelijk arts of iemand van de onderzoeksgroep bereiken voor vragen.

Samengevat stopt de toediening van de interventie na 7 dagen wanneer zich geen delirium heeft ontwikkeld, of eerder, op het moment dat zich een delirium heeft ontwikkeld of de patiënt niet meer aan het onderzoek mee kan/wil doen.

Participatie aan het onderzoek in het ziekenhuis stopt wanneer patiënten worden overgeplaatst naar een afdeling waar praktische uitvoering niet mogelijk is (bijvoorbeeld opname op de intensive care), de patiënt ontslagen wordt naar huis, of overlijdt. De patiënt zal dan nog wel meegenomen worden in de follow-up. Ook als de patiënt gedurende de studie het informed consent intrekt, zal gevraagd worden of wij de patiënt nog wel telefonisch mogen benaderen gedurende de follow-up periode (respectievelijk 3- en 6 maanden na ontslag uit het ziekenhuis).

Aan het einde van de studie worden de statussen van alle geïnccludeerde patiënten bekeken.

In geval van klinisch relevante (ernstige) bijwerkingen (mogelijk) gerelateerd aan de interventie, of wanneer delirium gediagnosticeerd wordt binnen de 7 dagen interventie periode, wordt de blinding opgeheven. Dit is 24 uur per dag, 7 dagen per week mogelijk via contactgegevens vermeld op de studiemedicatie verpakking. Procedure en argumentatie zal schriftelijk gedocumenteerd en ondertekend worden door degene die de blinding opheft.

Op 3 en 6 maanden na ontslag uit het ziekenhuis zullen alle geïnccludeerde proefpersonen of de wettelijk vertegenwoordiger/familielid thuis worden opgebeld om met behulp van een korte vragenlijst ((I)ADL, 6-CIT) te evalueren hoe het lichamenlijk en cognitief functioneren op dat moment is, alsmede hoe het beloop na ziekenhuisopname is geweest (heropnames, gebruik van aanvullende medische zorg of overlijden).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Beide interventiegroepen ontvangen de standaard zorg zoals in het ziekenhuis zou gebeuren buiten studieverband. Alle deelnemende patiënten worden na tekenen van informed consent gerandomiseerd op de spoedeisende hulp om in een van de twee studie armen terecht te komen. Gedurende de eerste 7 achtereenvolgende dagen van opname krijgt de ene groep 2x per dag (12.00u en 20.00u) een tablet van 1 mg haloperidol of placebo, gestart op opnamedag 1 (< 24 uur).

Inschatting van belasting en risico

- BELASTING:

Patiënten worden gevraagd mee te werken aan de studie en de daarbij behorende observationele/vragenlijsten op de spoedeisende hulp en op de afdeling. Tevens zullen 2 extra buisjes bloed worden afgenomen à 10ml (dit kan tegelijk worden

afgenomen met het standaard labrondje op de spoedeisende hulp, via het infuus of indien dit niet lukt zal een extra venapunctie worden gedaan).

Aan het eind van studie zal met iedere patiënt (of de wettelijk vertegenwoordiger) twee keer telefonisch contact worden gezocht, respectievelijk 3 en 6 maanden na ontslag, duur telefoongesprek $\pm$ 20 minuten. Tijdens beide telefonische afspraken zullen een aantal standaard vragen (o.a. over zorggebruik, heropnames in ziekenhuis, overlijden) en een (I)ADL en 6-CIT vragenlijst afgenomen worden. Dit geldt voor zowel patiënten in de interventiegroep met haloperidol als voor de patiënten in de placebogroep.

De maximale tijdsinvestering per patiënt zal voor de gehele studieduur uitkomen op maximaal 8 uur, opgebouwd uit:

- CAM * ICU/DSM-IV criteria: $\pm$ 5 minuten, frequentie: indien noodzakelijk geacht, eenmalig bij opname.
- 6-item CIT: $\pm$ 2 minuten, frequentie: eenmalig bij opname, en 2x tijdens telefoongesprek op respectievelijk 3 en 6 maanden na ontslagdatum uit het ziekenhuis.
- IADL en ADL: $\pm$ 15 minuten, frequentie: eenmalig bij opname, en 2x tijdens telefoongesprek op respectievelijk 3 en 6 maanden na ontslagdatum uit het ziekenhuis.
- IQCODE-N: $\pm$ 5 minuten, frequentie: eenmalig bij opname.
- DOS score: $\pm$ 2 minuten per afname, frequentie: wisselend. Valt onder de standaard procedure volgens lokaal ziekenhuisprotocol bij risicopatiënten op, en bij vastgesteld, delirium. In ieder geval 3x/dag gedurende de 7 dagen interventieperiode.
- DRS-R-98 score: $\pm$ 15-20 minuten, 1x/dag indien delirium vastgesteld wordt gedurende de 7 dagen interventie periode.
- Lichamelijk onderzoek en eventueel ECG: $\pm$ 30 minuten, volgens protocol gedurende de 7 dagen interventie periode, tenminste 1x op dag 2 (na 2 giften), dag 4 (na 6 giften), en indien mogelijk na de laatste gift/aan het eind van de studie interventieperiode.
- Telefoongesprek op respectievelijk 3 en 6 maanden na de ontslagdatum: duur $\pm$ 20 minuten per gesprek.

Het stellen van de (aanvullende) vragenlijsten zal voor proefpersonen zeer waarschijnlijk niet als belastend ervaren worden, daar de gemiddelde tijdsduur per vragenlijst zeer kort is. Bovendien hoeven de deelnemers niet apart naar het ziekenhuis te komen voor studie deelname, en worden zij in de follow-up periode slechts twee keer thuis opgebeld.

- RISICO:

Met betrekking tot de bijwerkingen van haloperidol, zal hier gedurende de studie door diverse maatregelen nauwlettend naar gekeken worden. Dagelijkse standaard bloeddrukcontroles op de afdelingen zullen mogelijke interventie-gerelateerde hypotensie snel ondervangen. Tevens loopt de (hoofd)onderzoeker ten minste op dag 2, 4, en (indien mogelijk) 8 langs bij de patiënt voor een (uitgebreid) lichamelijk onderzoek en te vragen naar eventuele bijwerkingen. Het optreden van torsade de pointes is zeldzaam. Bovendien zijn

de potentieel levensbedreigende bijwerkingen beschreven in case reports met hogere (intraveneuze) doseringen dan de dosering zoals wordt gebruikt in deze studie. Slechts één case-report rapporteerde over torsade de pointes na een lage orale dosering van haloperidol (4mg; nog steeds het dubbele van onze studie dosering), echter was de patiënt in kwestie tot 2 weken daarvoor behandeld met een hoge orale dosering haloperidol (3x5mg), zonder enige neveneffecten. Door middel van een ECG bij opname en gedurende de interventie periode volgens protocol (indien 24 uur na eerste gift QTc > 25% verlengd is t.o.v. opname ECG of QTc >450ms (mannen) of >460ms (vrouwen) en >500ms), alsmede een restrictie van het additief voorschrijven van haloperidol zal dit nauwkeurig gemonitord worden.

- VOORDELEN:

Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies die gekeken hebben naar de effectiviteit of veiligheid van haloperidol in de behandeling van delirium. De meeste informatie hierover komt van case-reports. Meerdere reviews hebben gekeken naar de effectiviteit van haloperidol versus benzodiazepines en andere antipsychotica. De effectiviteit van chlorpromazine, olanzapine, risperidon en quetiapine is vergeleken, maar er is tot op heden geen eenduidig bewijs dat een van deze antipsychotica meer effectief zijn in het behandelen van delirium dan haloperidol (*3.5mg per dag) . Een lage dosering haloperidol is dan ook de huidige eerste keus voor de behandeling van delirium, aanbevolen door de American Psychiatric Association (APA) . Haloperidol is effectief gebleken in de behandeling van delirium in ziekenhuispatiënten, wordt over het algemeen goed verdragen met weinig anticholinerge bijwerkingen en kan zowel oraal, intramusculair als intraveneus worden toegediend. Het weinige bewijs als het gaat om de effectiviteit van haloperidol als profylaxe in het voorkómen van delirium komt van drie single-centre studies die als primaire uitkomstmaat incidentie van delirium na operatie hadden. De resultaten van deze drie studies lopen uiteen, voornamelijk door verschil in sample size, study design and type chirurgie. Tot op heden is er nog geen multicentre, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie in een brede oudere patiëntenpopulatie gedaan.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1007 MB
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1007 MB
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)

- Patient leeftijd * 70 jaar
- Patient heeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van delier bij opname volgens de VMS delier risico vragen (één of meer van de 3 vragen positieve beantwoord)
- Patient of wettelijke vertegenwoordiger kan informed consent geven
- Patient of wettelijke vertegenwoordiger spreekt Nederlands of Engels
- Patient wordt opgenomen voor interne geneeskunde of chirurgisch specialisme

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patient met delier (volgens DSM-IV criteria) bij presentatie op de spoedeisende hulp
- Patient presenteert zich op de spoedeisende hulp met klinisch significante (cardiale) problematiek: verlengde QTc *500ms, recent acuut myocardiinfarct, niet-gecompenseerd hartfalen (werkdiagnose), acuut coronair syndroom (ACS), aritmieën behandeld met klasse IA en III anti-aritmica, ventricularis aritmieën, torsade de pointes in de voorgeschiedenis, klinisch significante bradycardie, 2e of 3e graads blok op ECG, ongecorrigeerde hypokaliëmie (kalium 3.0 of lager);

- Patient met vasculaire dementie, Lewy Body dementie of Parkinson (dementie);
- Patient met een hypokinetische bewegingsstoornis (in de voorgeschiedenis);
- Patient is bekend met een maligne neuroleptica syndroom (in de voorgeschiedenis);
- Patient met een serotonerg syndroom (in de voorgeschiedenis);
- Patient met een anticholinerg syndroom (in de voorgeschiedenis);
- Patient wordt opgenomen op de oncologie afdeling;
- Patient heeft eerder meegedaan aan de HARPOON studie, of doet mee in een andere (klinische) (interventie) studie;
- Patiënten die medicatie gebruiken waarvan gelijktijdig gebruik met haloperidol en/of gedurende de 7-dagen studieperiode volgens protocol (SOP comedatie) is gecontraïndiceerd. Patiënten die tegelijkertijd QTc verlengende middelen gebruiken naast de studie medicatie mogen wel geïnccludeerd worden als de QTc tijd niet verlengd is, dus met QTc ≥ 450 ms (mannen) en ≥ 460 ms (vrouwen) op baseline ECG, onder herhaaldelijke ECG controle volgens protocol;
- Epilepsie;
- Middelenmisbruik en afhankelijkheid (DSM-IV criteria);
- Patiënten die niet in staat zijn om de studiemedicatie volgens het protocol in te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-11-2012
Aantal proefpersonen:	780
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Haldol
Generieke naam:	Haloperidol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2011-004762-15-NL
CCMO	NL38027.029.12
Ander register	NTR TC = 3207