

Een multicentrisch, open-label fase 3-onderhoudsonderzoek met meerdere doses ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn van ZS (natriumzirkoniumcyclosilicaat), een oraal sorptiemiddel, bij patienten met hyperkaliëmie

Gepubliceerd: 02-04-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De primaire doelstelling van deze studie is om data te verzamelen wat betreft veiligheid en verdraagbaarheid van ZS bij patiënten met hyperkaliëmie ($S-K > 5.1$ mmol/l) wanneer deze gedurende langere tijd (tot 12 maanden) wordt toegediend. De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Elektrolyt- en vochtbalansafwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43860

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZS-005

Aandoening

- Elektrolyt- en vochtbalansafwijkingen

Synoniemen aandoening

verhoogde kaliumwaarde in bloed; hyperkaliëmie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ZS Pharma Inc.

Overige ondersteuning: industry - pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Hyperkaliëmie, Kaliumabsorptie, Lange termijn veiligheid en effectiviteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn de veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksmedicatie gemeten aan de hand van rapportage van ongewenste voorvallen, vitale functies, ECGs, lichamelijk onderzoek en bloedbepalingen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

- * Het aantal patiënten met gemiddelde serum kaliumwaarde gelijk of minder dan 5.1 mmol/l tussen maand 3 en maand 12;
- * Het aantal patiënten die normaalwaarden voor aldesteron (tussen 4.0 en 31.0 ng/dl) bereiken of behouden tijdens behandeling met ZS op dag 85, 176 en 365.
- * Verandering van Baseline serum kaliumwaarden gemeten tijdens de Acute fase en de Onderhoudsfase ten opzichte van de kaliumwaarden gemeten tijdens alle studievizites in de Onderhoudsfase.
- * Verandering van Baseline serum bicarbonaat waarden gemeten tijdens de Acute fase ten opzichte van de waarden gemeten tijdens alle studievizites in de Onderhoudsfase

Verkennde uitkomstmaten zijn:

- * Surrogaat markers voor mogelijke effecten op leverfunctie (bilirubine, ASAT en ALAT);
- * Andere elektrolyten en nierfunctie parameters (calcium [totaal en geïoniseerd], magnesium, natrium, fosfaat, creatinine en BUN).
- * Hospitalisatie en bezoeken aan SEH;
- * Aanvullende bezoeken aan de arts buiten het protocol om;
- * Noodzaak tot aanvullende hyperkaliëmie behandelingen om serum kaliumwaarden te handhaven;
- * Een binair samengesteld eindpunt gedefinieerd als '1' wanneer een hospitalisatie, bezoek aan SEH, doktersbezoek buiten studieprotocol om of nieuwe hyperkaliëmie behandeling optreedt in de eerste 6 maanden van de onderhoudsfase en gedefinieerd als '0' indien anders.
- * Het aantal patiënten dat normokalemie kan behouden (gedefinieerd als serum kaliumwaarden tussen 3.5 en 5.0 mmol/l, beide waarden meegerekend) tijdens de behandeling met ZS, op studie dagen 85, 176, 267 en 365;
- * Het aantal patiënten dat serum kaliumwaarden tussen 3.5 en 5.5 mmol/L (beide waarden meegerekend) kunnen behouden tijdens de behandeling met ZS, op studie dagen 85, 176, 267 en 365;
- * Surrogaat markers voor een mogelijk nier- beschermende werking van ZS (eGFR volgens de Modification of Diet in Renal Disease studiegroep vergelijking, urine eiwit en urine albumin) gemeten door middel van UPCR (urine eiwit/ urine creatinine ratio) en door middel van UACR (urine albumine/ urine creatinine

ratio).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hyperkaliëmie ontstaat wanneer er sprake is van een overmatige productie (door inname of weefselafbraak) of onvoldoende uitscheiding van kalium. Onvoldoende uitscheiding (de meest voorkomende oorzaak van hyperkaliëmie) kan een hormonale of farmacologische (door behandeling met ACE remmers of angiotensin-receptor blokkers) oorzaak hebben of veroorzaakt worden door een verminderde nierfunctie.

Verhoogde kaliumwaarden leiden tot een verstoring van cellulaire processen die uiteindelijk resulteren in een slechter functioneren van neuromusculaire, cardiale en gastro-intestinale orgaansystemen met de daarbij behorende bijwerkingen zoals malaise, spierzwakte en cardiale aritmieën zoals hartkloppingen, bradycardie of tachycardie. Vanwege de kans op fatale cardiale aritmieën is behandeling van hyperkaliëmie direct noodzakelijk.

In de meeste gevallen wordt hyperkaliëmie ontdekt tijdens routine bloedscreening vanwege een medische afwijking of wanneer hartklachten aanwezig zijn. De diagnose wordt gesteld door het meten van kaliumwaarden in serum (S-K) of plasma.

De behandeling van hyperkaliëmie hangt af van de S-K waarden. Indien deze waarden tussen de 5.0 mmol/L en 6.5 mmol/L liggen bestaat de standaardbehandeling uit directe toediening van een wisselaarhars, gecombineerd met een dieet advies en een mogelijke verandering van co-medicatie gebruik. S-K waarden boven de 6.5 mmol/L of het optreden van aritmieën resulteert in acute behandeling om kaliumwaarden te verlagen en observatie in een ziekenhuis is meestal noodzakelijk. De volgende behandelingen worden over het algemeen gebruikt:

- * natrium polystyreen sulfonaat (SPS) is een wisselaarhars dat kalium in de darmen bindt en de fecale uitscheiding verhoogt waardoor S-K waarden worden verlaagd. Aangezien SPS echter ook kan resulteren in darmobstructie met mogelijke ruptuur, is het noodzakelijk dat tegelijkertijd diarree wordt opgewekt. Dit maakt de behandeling met SPS minder aantrekkelijk. Naast de diarree rapporteren veel patiënten gastro-intestinale klachten zoals obstipatie, pijn in abdomen, kramp, misselijkheid en braken. Tenslotte is SPS een niet-specifieke wisselaar en bindt naast kalium ook calcium en magnesium, wat het risico op hypocalcemie en/of hypomagnesiemie verhoogd;
- * intraveneuze toediening van insuline (plus glucose) om kalium vanuit het bloed de cel in te leiden;
- * calcium suppletie. Dit verlaagt niet de S-K waarde maar wel de kans op cardiale aritmieën;

- * Toedienen van bicarbonaat wat de uitwisseling van kalium voor natrium stimuleert, wat leidt tot activatie van het Na/K adenosine trifosfaat enzym;
- * Bij ernstige verstoringen wordt dialyse toegepast.

Het enige farmacologische middel dat resulteert in verhoogde uitscheiding van kalium is SPS. Vanwege het feit dat diarree opgewekt moet worden kan dit middel niet chronisch worden gegeven. Dit leidt tot een aanzienlijke medische behoefte aan nieuwe en betere behandelingen voor zowel acute als chronische hyperkaliëmie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is om data te verzamelen wat betreft veiligheid en verdraagbaarheid van ZS bij patiënten met hyperkaliëmie (S-K * 5.1 mmol/l) wanneer deze gedurende langere tijd (tot 12 maanden) wordt toegediend.

De secundaire doelstellingen zijn:

- * het bepalen van het gedeelte patiënten die zijn behandeld met ZS waarbij normale kaliumwaarden (normokaliëmie) gedurende langere tijd gehandhaafd kunnen blijven, gebruikmakend van een doseringsreeks tussen 5g/ om de dag tot 15g/ dag.
- * het bepalen van het effect van ZS op verschillende renale en bot biomarkers over langere termijn, gebruikmakend van een doseringsreeks tussen 5g/ om de dag tot 15g/ dag.
- * Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ZS wanneer opgelost en ingenomen met ongeveer 40 ml water zonder verplicht naspoelen en wanneer opgelost en ingenomen met ongeveer 180 ml water met 2x naspoelen met ongeveer 30 ml water. (Dit is alleen van toepassing voor de centra in de VS. Patiënten buiten de VS blijven 180 ml water gevolgd door 2x naspoelen met 30 ml gebruiken om medicatie op te lossen en in te nemen).

Onderzoeksopzet

Het betreft hier een fase III, multicentrisch, meerdere doseringen, open-label onderhoudsstudie om de lange termijn effecten van ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicaat) een oraal sorptiemiddel, te bepalen op het gebied van veiligheid en effectiviteit bij patiënten met hyperkaliëmie.

De studie bestaat uit een acute fase en een onderhoudsfase. Patiënten met twee opeenvolgende i-STAT kaliumwaardes * 5.1 mmol/L komen in aanmerking voor deelname aan de acute fase. Tijdens de acute fase krijgen patiënten 10g ZS, drie keer daags voor een periode van 24 tot 72 uur, afhankelijk van hun kaliumwaarde. Zodra normokaliëmie optreedt (waarden tussen 3.5 en 5.0 mmol/L) vervolgen de patiënten de studie in de onderhoudsfase. De startdosering in deze fase bedraagt 5g/ dag. Tijdens de eerste maand wordt de kaliumwaarde wekelijks gemeten en in de volgende maanden (tot 12 maanden) elke 4 weken. Tijdens de

onderhoudsfase mag de dosis ZS verhoogd of verlaagd worden in stappen van 5g per dag tot maximaal 15 g/ per dag, met een minimum van 5g/ om de dag. De i-STAT kaliumwaarde bepaalt of dosisaanpassingen nodig zijn:

* kaliumwaarde > 5.0 tijdens behandeling met 5g/dag of 5 g/ om de dag, of een kaliumwaarde van >5,5 mmol/L tijdens behandeling met 10g/ per dag betekent dat de ZS dosis in stappen van 5g/dag wordt doorgevoerd, tot een maximum van 15g/ dag.

* kaliumwaarde tussen 3.0 mmol/L en 3.4 mmol/L (beide waarden inclusief) betekent dat de dosis ZS wordt verlaagd in stappen van 5g/ dag tot een minimum van 5g/ om de dag; wanneer de i-STAT waarden tussen de 3.0 mmol/L en 3.4 mmol/L blijven terwijl patiënt 5 g/ om de dag gebruikt wordt de patiënt uit het onderzoek genomen en krijgt standaardzorg.

Telkens wanneer doseringen worden aangepast of een RAS remmer of diureticum wordt gestart of dosering aangepast, moet de patiënt binnen 7 dagen (+/- 1 dag) terugkeren naar de kliniek voor het bepalen van de kaliumwaarde en het vastleggen van ongewenste voorvallen/ gebruik van co-medicatie. Het aantal dosisaanpassingen is onbeperkt. De Medical Monitor kan ook verzoeken tot een dosisaanpassing gebaseerd op de kaliumwaarden gemeten door het central laboratorium en wanneer er een significant verschil is met de i-STAT kaliumwaarde.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan de studie starten in de Acute fase. Deze fase duurt minimaal 24 en maximaal 72 uur, afhankelijk wanneer en of normokaliëmie optreedt (kaliumwaarde tussen 3.5 en 5.0 mmol/l). Tijdens de Acute fase wordt de patiënt behandeld met de studiemedicatie in een dosering van 10g/ 3x daags. Zodra normokaliëmie optreedt continueert de patiënt de studie in de Onderhoudsfase. Indien na 72 uur geen normokaliëmie optreedt wordt de patiënt uit studie genomen en behandeld volgens standaard richtlijnen. De Onderhoudsfase duurt maximaal 12 maanden. De startdosering voor deze fase is 5g ZS/dag. Deze dosering kan worden verhoogd in stappen van 5g/dag tot maximaal 15g/dag of worden verlaagd naar 5 g/om de dag, afhankelijk van de kaliumwaarde. Aanpassing van de dosering gaat volgens een doseringsschema. Indien de patiënt tijdens de Onderhoudsfase hypokaliëmie (kalium < 3.0 mmol/l) of hyperkaliëmie (kalium > 6.5 mmol/l) ontwikkelt wordt behandeling met onderzoeksmedicatie direct beëindigd en passende behandeling gegeven.

Inschatting van belasting en risico

Patienten die worden gevraagd om deel te nemen aan de studie hebben twee opeenvolgende kaliumwaarden van * 5.1 mmol/l, gemeten aan de hand van i-STAT meetapparatuur. Patiënten starten de studie in de acute fase waarin gedurende 24-72 uur wordt bepaald of na behandeling met onderzoeksmedicatie (totale dagelijkse dosis 30g) de kaliumwaarden teruggebracht kunnen worden tot 3.5-5.0 mmol/l (beide waarden inclusief). Voor patiënten die op dag 2 of 3 een

kaliumwaarden van ≥ 5.1 mmol/l tonen wordt de behandeling met ZS met 24 uur verlengd. Indien de patiënt op dag 4 of daarvoor niet voldoet om de studie te vervolgen in de Onderhoudsfase, worden op dag 4 onderstaande metingen uitgevoerd.

Tijdens de acute fase (dag 1-4) zullen de volgende metingen worden uitgevoerd:

- lichamenlijk onderzoek (dag 1)
- ECG (dag 1 en 4)
- Meten van vitale functies (dag 1 en 4)
- bepaling van kaliumwaarde m.b.v. i-STAT (dag 1-4)
- Hematologie en klinische chemie (dag 1 en 4)
- Analyse urinemonster (dag 1 en 4)
- Urine zwangerschapstest voor vrouwen in vruchtbare leeftijd (dag 1).

De dag 4 testen en bepalingen worden alleen uitgevoerd bij die patiënten die niet voldoen om de studie te vervolgen in de Onderhoudsfase (met uitzondering van de bepaling van de kaliumwaarde op dag 4).

Tijdens de Onderhoudsfase wordt de patiënt de eerste maand wekelijks door de onderzoeker gezien. De daarop volgende 11 maanden komt de patiënt maandelijks naar de kliniek. De volgende testen en bepalingen worden uitgevoerd:

- bepaling van kaliumwaarde m.b.v. i-STAT
- Lichamenlijk onderzoek (tijdens maand 1-3, 6, 9, 12 en End of Studie visite)
- Bepalen van vitale functies (tijdens maand 1-3, 6, 9, 12 en End of Studie visite)
- ECG (tijdens maand 1-3, 6, 9, 13 en End of Studie visite)
- Klinische chemie en hematologie (tijdens maand 1-3, 6, 9, 12 en End of Studie visite)
- Urineonderzoek (tijdens maand 3, 6, 9 en End of Studie visite).

De bijwerkingen die zijn gerelateerd aan de behandeling met ZS zijn afkomstig uit een recent afgerond onderzoek. Uit deze studie blijkt dat er meer gevallen van gezwollen benen (oedeem) zijn gemeld in de groep die werd behandeld met 15 g per dag vergeleken met de placebgroep of de groep die lagere doses ZS gebruikten.

De venapuncties kunnen pijnlijk zijn, leiden tot flauwte, roodheid, kleine bloeding, blauwe plek of mogelijk infectie van de prikplek. Bij het maken van een ECG kunnen de stickers die op het lichaam worden geplakt leiden tot huidirritatie en jeuk.

De verwachting is dat de onderzoeksmedicatie, toegediend in doses tussen 5 g/om de dag en 15 g/per dag, zal leiden tot herstel en handhaving van normale kaliumwaarden in het serum gedurende langere tijd bij patiënten met hyperkaliëmie, waarbij de studiemedicatie goed wordt verdragen en een acceptabel veiligheidsprofiel laat zien.

Contactpersonen

Publiek

ZS Pharma Inc.

Wrangler Drive 508, Suite 100
Coppell TX 75019
US

Wetenschappelijk

ZS Pharma Inc.

Wrangler Drive 508, Suite 100
Coppell TX 75019
US

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). In staat tot het tekenen van de toestemmingsverklaring.
- 2). 18 jaar en ouder.
- 3). Voor alle patiënten die deelnemen in andere landen dan Duitsland: Twee opeenvolgende (gemeten met een tussenpoos van 60 minuten (+/- 15 min.)) i-STAT kaliumwaarden van beide * 5.1 mmol/L en gemeten binnen één dag voordat de eerste dosis van ZS toegediend wordt tijdens de Acute fase Dag 1.
Voor alle patiënten die deelnemen in Duitsland: Twee opeenvolgende (gemeten met een

tussenpoos van 60 minuten (+/- 15 min.)) i-STAT kaliumwaarden van beide * 5.1 mmol/L en * 6.5 mmol/L gemeten binnen één dag voordat de eerste dosis van ZS toegediend wordt tijdens de Acute fase Dag 1.

4). In staat tot meerdere bloedafgiften of doeltreffende veneuze katheterisatie kunnen ondergaan.

5). Voor alle patiënten buiten de EU: Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten, binnen één dag voordat de eerste dosis ZS tijdens de Acute fase Dag 1 word toegediend, een negatieve zwangerschapstest hebben. Seksueel actieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten twee vormen van medisch geaccepteerde anticonceptie gebruiken waarvan tenminste één anticonceptiemiddel en één barrièremethode. Vrouwen die operatief gesteriliseerd zijn of gedurende tenminste 2 jaar post menopausaal zijn worden niet beschouwd als zijnde in de vruchtbare leeftijd.

Voor alle vrouwen in de EU: Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten, binnen één dag voordat de eerste dosis ZS tijdens de Acute fase Dag 1 word toegediend, een negatieve zwangerschapstest hebben. Seksueel actieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een zeer betrouwbare medisch geaccepteerde anticonceptie gebruiken zoals:

- * gecombineerde of hormonale anticonceptie, welke de ovulatie remt;
- * Progestageen-alleen anticonceptie, welke de ovulatie remt;
- * IUD (intra- uterine device);
- * IUS (intra- uterine hormoon-afgifte systeem);
- * bilaterale afsluiting van de eileiders;
- * partner die vasectomie heeft ondergaan;
- * seksuele abstinentie (werkelijke geheelonthouding in lijn met de gewenste en dagelijkse levensstijl van de patient). Patiënten die aan geheelonthouding doen moeten instemmen dat een gedocumenteerde tweede acceptabele anticonceptie wordt gebruikt op het moment dat zij tijdens de studie seksueel actief worden).

Vrouwen die operatief gesteriliseerd zijn of gedurende tenminste 2 jaar post menopausaal zijn worden niet beschouwd als zijnde in de vruchtbare leeftijd.

NB Diabetes patiënten die goed ingesteld zijn komen in aanmerking voor deelname. Indien mogelijk moeten alle bloedafnames voorafgaand aan de maaltijd worden verzameld voordat de insuline/insuline analoog wordt toegediend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1). Tekenen en symptomen van pseudohyperkaliëmie zoals gehemolyseerde bloedmonsters veroorzaakt door het te hard ballen van de vuist om aders zichtbaar te maken, moeilijke of traumatische venapunctie of een voorgeschiedenis van ernstige leukocytose of trombocytose.

2). Patiënten die zijn behandeld met lactulose, Rifaximin of een andere niet-absorbeerbaar antibioticum ter behandeling van hyperammoniëmie binnen 7 dagen voordat de eerste dosering van ZS wordt toegediend in de Acute fase Dag 1.

3). Patiënten behandeld met sodium polystyrene sulfonate (SPS, zoals Kayecalate®) of calcium polystyrene sulfonate (zoals Resonium ®) binnen 3 dagen voordat de eerste dosering van ZS wordt toegediend in de Acute fase Dag 1.

- 4). Patiënten met een levensverwachting van minder dan 12 maanden.
 - 5). Patiënten die lichamelijk of geestelijk niet geschikt zijn en die, naar mening van de onderzoeker, niet in staat zijn de taken uit te voeren die volgens protocol gedaan moeten worden.
 - 6). Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of plannen hebben om zwanger te worden.
 - 7). Patiënten met diabetische ketoacidose.
 - 8). Aanwezigheid van een conditie waardoor, volgens de onderzoeker, de patiënt onnodig risico loopt of mogelijk de kwaliteit van de onderzoeksgegevens in gevaar brengt.
 - 9). Bekend met overgevoeligheid of eerder doorgemaakte anafylactische reactie op ZS of componenten daarvan.
 - 10). In de afgelopen 30 dagen voorafgaand aan studiedeelname een behandeling ondergaan met een onderzoeksmiddel of medisch hulpmiddel dat nog niet door de autoriteiten is goedgekeurd.
 - 11). Patiënten met cardiale aritmie waarvoor directe behandeling nodig is.
 - 12). Patiënten die dialyse moeten ondergaan.
 - 13). Patiënten die gerandomiseerd zijn in voorgaande studies ZS-002, ZS-003, ZS-004 of ZS-004E.
 - 14). Vastgelegde GFR < 15 ml/min in de 90 dagen voor studie.
 - 15). Alleen voor patiënten in Duitsland: patiënten die zich melden met een QTc interval van 450 ms EN aanvullende risicofactoren voor Torsade de pointes (bijv. hartfalen of familiale voorgeschiedenis van verlengd QT syndroom) EN gebruik van comedicaatie welke QT prolongatie veroorzaakt.
 - 16). Alleen voor patiënten in Duitsland: patiënten die zijn toegewezen aan een instelling op grond van een uitgevaardigd bevel, hetzij door de gerechtelijke of administratieve autoriteiten.
 - 17). Alleen voor patiënten in Duitsland: patiënten die afhankelijk zijn van de sponsor, de onderzoeker of het onderzoeksinstituut.
- NB: Patiënten die in eerste instantie niet in aanmerking komen voor deelname aan de Acute fase mogen maximaal 2 keer vaker gescreend worden tijdens de duur van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 27-07-2015
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: natrium zirkonium cyclosilicaat
Generieke naam: natrium zirkonium cyclosilicaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-04-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-07-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	07-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2016
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	EUCTR2014-004555-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02163499
CCMO	NL51330.018.14