

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, 'sham'-gecontroleerd klinisch onderzoek van het EndoStim® stimulatiesysteem voor de onderste slokdarmsfincter (LES) als behandeling voor gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ), protocolnr. CS-100

Gepubliceerd: 08-08-2017 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het aantonen van de veiligheid en werkzaamheid van het EndoStim® stimulatiesysteem voor de onderste slokdarmsfincter (LES) als behandeling voor proefpersonen met gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45265

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CS 100

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen

Synoniemen aandoening

Gastro-Oesofageale Refluxziekte (GORZ), zure reflux

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Clinical Research
Overige ondersteuning: EndoStim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EndoStim, Gastro-oesofageale refluxziekte, zure reflux

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

Eindpunt veiligheid: Percentage optreden van hulpmiddel- en/of proceduregerelateerde ernstige ongewenste voorvallen bij het follow-up-bezoek na 12 maanden, te beoordelen door de Data Safety Monitoring Board met afdoende precisie

Eindpunt werkzaamheid: Vergelijking tussen behandel- en controlegroep van het percentage (%) proefpersonen dat pH-succes behaalt, gedefinieerd als normalisatie (distale oesofageale pH < 4 gedurende niet meer dan 5,3% van de monitoringperiode) of * 50% verbetering van de distale oesofageale pH na 6 maanden, vergeleken met de distale oesofageale pH bij baseline, uitgevoerd na ten minste 5 dagen zonder PPI's en ten minste 2 dagen zonder H2-blokker

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt (Patiëntgericht)

Aantal proefpersonen dat GORZ-symptoomsucces behaalt, gedefinieerd als een verbetering in de samengestelde GORZ-HRQL-score van 50% of meer na 12 maanden stimulatie, vergeleken met de baselinescore voor GORZ-HRQL zonder PPI of

H2-blokker.

Secundaire eindpunten, geblindeerde fase (vergelijking tussen behandelen
controlegroep tijdens het followupbezoek na 6 maanden)

Verschil tussen de baseline en het 6-maanden-follow-upbezoek voor het
gemiddelde percentage (%) tijd dat de distale oesofageale pH < 4,0 is,
vastgesteld met behulp van Bravo oesofageale pH-monitoring, uitgevoerd na ten
minste 5 dagen zonder PPI's en
ten minste 2 dagen zonder H2-blokker

Frequentie en ernst van brandend maagzuur (dag en nacht) als genoteerd in het
dagboek van de proefpersoon

Gemiddeld gebruik zuuronderdrukkende medicatie (PPI en H2-blokker)

Frequentie en ernst van regurgitatie (dag en nacht) als genoteerd in het
dagboek van de proefpersoon

Gemiddelde scores voor kwaliteit van leven, gemeten volgens SF-12

Secundaire eindpunten, open labelbehandelingsfase (vergelijking tussen
baselinegegevens en gegevens na 12 maanden stimulatie waarbij elke proefpersoon
zijn of haar eigen controle is)

Gemiddeld percentage (%) van de tijd waarin de distale oesofageale pH <4,0
bedraagt

Aantal proefpersonen dat 50% of meer afname van de ernst van het brandend

maagzuur meldt volgens het dagelijkse dagboek van de proefpersoon

Aantal proefpersonen dat 50% of meer afname van de ernst van de regurgitatie

meldt volgens het dagelijkse dagboek van de proefpersoon

Aantal proefpersonen dat kan stoppen met het regelmatige gebruik van

zuuronderdrukkende medicatie (gedefinieerd als 50% of meer dagen zonder

PPI-gebruik volgens het dagboek van de proefpersoon)

Aantal proefpersonen dat volledig kan stoppen met het gebruik van

zuuronderdrukkende medicatie (gedefinieerd als 100% dagen zonder PPI-gebruik

volgens het dagboek van de proefpersoon)

Aantal proefpersonen dat 50% of meer afname van de nachtelijke symptomen van

brandend maagzuur meldt volgens het dagelijkse dagboek van de proefpersoon

Aantal proefpersonen dat 50% of meer afname van de nachtelijke symptomen

van regurgitatie meldt volgens het dagelijkse dagboek van de proefpersoon

Aantal proefpersonen dat symptoomsucces behaalt, vergeleken met PPI,

gedefinieerd als een verbetering van de samengestelde GORZ-HRQL-score van 50%

of meer vergeleken met de samengestelde GORZ-HRQL-score bij baseline met PPI

of H2-blokker

Gemiddelde scores voor kwaliteit van leven, gemeten volgens SF-12

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ACHTERGROND EN MOTIVERING

Gastro-oesofageale refluxziekte (GERZ) is een vaak voorkomend probleem waar 14-17% van de bevolking in de Verenigde Staten (VS) last van heeft. Ongeveer 250 miljoen personen wereldwijd en 30 miljoen personen in de VS lijden aan

GERZ. Van de 12 miljoen Amerikanen die dagelijks last hebben van zuurbranden (het belangrijkste symptoom van GERZ) reageren er bijna 5 miljoen niet volledig op medicatie en willen of kunnen er nog veel meer geen medicatie gebruiken vanwege bijwerkingen. De totale jaarlijkse zorgkosten voor GERZ in de VS worden geschat op \$9,8 miljard, waarvan \$5,8 miljard wordt besteed aan medicatie.¹ De behandeldoelen bij GERZ zijn verlichting van symptomen, genezing van oesofagitis (indien aanwezig), preventie van terugkeer van symptomen en oesofagitis, en preventie van complicaties. Medische zuur-onderdrukkende therapie met protonpompremmers geneest oesofagitis, verlicht symptomen en verbetert de kwaliteit van leven. Omdat echter zuur-onderdrukkende therapie de onderliggende pathofysiologie van disfunctie van de onderste slokdarmsfincter niet corrigeert, houden symptomen van reflux door zwak-zure of niet-zure reflux bij de meeste patiënten aan. Recente meldingen over de veiligheid van langdurig gebruikte protonpompremmers en geneesmiddelinteracties hebben geleid tot bedenkingen over de veiligheid van deze geneesmiddelen.²

Voorafgaande endoscopische technieken voor de behandeling van GERZ kunnen worden gecategoriseerd in 3 groepen: (1) hechting/plicatie bij de pars cardiaca en de gastro-oesofageale (GE) junctie, (2) radiofrequente (RF) thermotherapie bij de onderste slokdarmsfincter (LES), en (3) injectie/implantatie van biopolymeren bij de GE-junctie. Minimaal invasieve endoluminale procedures voor GERZ zijn ontworpen om langdurige symptoomverlichting te bieden en afhankelijkheid van medicatie op te heffen of te verminderen. De meeste endoluminale modaliteiten die in de klinische praktijk zijn geïntroduceerd hebben gefaald vanwege een gebrek aan werkzaamheid of vanwege complicaties.³ Chirurgische therapie vermindert symptomen en verbetert de kwaliteit van leven bij GERZ; er blijven echter bedenkingen m.b.t. postoperatieve ongewenste voorvallen en de duurzaamheid van de chirurgische procedure. De gemelde resultaten van operaties die werden uitgevoerd in lokale ziekenhuizen met een laag volume verschilden van de resultaten die in 'centers of excellence' werden bereikt. Er is bij langetermijnfollow-up gemeld dat tussen 23% en 62% van de patiënten die laparoscopische Nissen-fundoplicatie hebben ondergaan zuur-onderdrukkende medicatie gebruikt. Vanwege deze kwesties blijft de acceptatie door patiënten en artsen van chirurgische procedures laag en blijven deze voornamelijk beperkt tot patiënten met ernstige GERZ of degenen die niet op medicatie reageren.⁴⁻⁸

Afwijkingen in de structuur en functie van de LES, zoals hypotensieve LES of inadequate transiënte LES relaxatie (t-LESR) kunnen patiënten vatbaar maken voor GERZ, wat de LES het ideale therapiedoelwit maakt. Recente meldingen m.b.t. dieren duiden erop dat elektrische stimulatie van de LES resulteert in een toename van de LES-druk en herstel van de normale LES-functie.⁹⁻¹² EndoStim heeft een medisch hulpmiddel ontwikkeld dat specifiek is ontworpen om elektrische stimulatie aan de LES af te geven. De resultaten van klinische haalbaarheidsstudies naar EndoStim duiden erop dat, bij patiënten met GERZ, LES elektrische stimulatietherapie een veilige en waarschijnlijk effectieve methode is voor het behandelen van GERZ door het verbeteren van de LES-tonus en het herstellen van de normale LES-functie, wat resulteert in significante en aanhoudende verbetering van GERZ-symptomen, afname van de oesofageale

zuurblootstelling, afname van het gebruik van GERZ-medicatie en verbetering van de levenskwaliteit van patiënten.¹³⁻¹⁹ Resultaten van deze lopende studies zijn veelbelovend en vereisen aanvullende klinische studies, waaronder een placebogecontroleerde studie, om de veiligheid en werkzaamheid van het EndoStim LES-stimulatiesysteem bij de behandeling van GERZ te evalueren.

Doel van het onderzoek

Het aantonen van de veiligheid en werkzaamheid van het EndoStim® stimulatiesysteem voor de onderste slokdarmsfincter (LES) als behandeling voor proefpersonen met gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

Onderzoeksopzet

Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, 'sham'-gecontroleerde studie
Alle proefpersonen ondergaan een screenings- en baselinebezoek, gevolgd door implantatie van het systeem en randomisering naar een behandelgroep (directe stimulatie) of controlegroep (uitgestelde stimulatie).

De gerandomiseerde proefpersonen doorlopen een 6 maanden durende dubbel geblindeerde fase.

Bij het 6-maandenbezoek worden de proefpersonen gedeblindeerd, waarna de proefpersonen in de controlegroep stimulatie krijgen en gedurende een aanvullende open-labelbehandelfase van nog eens 12 maanden worden gevolgd. De proefpersonen in de behandelgroep gaan nog eens 6 maanden door met de behandeling.

De stimulatie van proefpersonen wordt voortgezet tijdens een follow-up-verlengingsfase, inclusief een telefonisch interview 18 maanden na stimulatie en jaarlijkse bezoeken gedurende 5 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventies. Bravo oesofageale pH-monitoring Oesofageale manometrie (HRM) Endoscopie ECG-monitoring met 12 afleidingen Laparoscopie en systeemimplantatie, ECG-monitoring Zwangerschapstest met urine HbA1c Chem7 of basis metabool profiel Complete bloedtelling

Inschatting van belasting en risico

Aard en omvang van de belasting en risico's in verband met deelname, voordeel en groepsgerelateerdheid (indien van toepassing) (in het Nederlands):

Resultaten van deze studie zouden een nieuwe, minimaal invasieve therapie voor effectieve behandeling van GERZ kunnen valideren. Indien deze effectief blijkt te zijn, kan de therapie de patiënt een verbeterde LES-functie en verminderde symptomen van GERZ opleveren en derhalve de noodzaak van zuur-onderdrukkende therapie of andere invasievere behandeling verminderen of wegnemen.

Analyse van potentieel verhoogde risico's

De potentiële ongewenste voorvallen en risico's in verband met dit onderzoek en het gebruik van het LES-stimulatiesysteem zijn identiek aan die waar standaard gastro-intestinale stimulatetherapie of een invasieve, klinische procedure (bijv. IPG- en elektrodeplaatsing etc.) normaal gesproken mee gepaard gaat.

Specifieke risico's in verband met de implantatieprocedure omvatten: Infectie of koorts, allergische reactie, pijn of ongemak, perforatie, weefselabrasie/-erosie, cardiale aritmie, cardiopulmonale depressie, complicaties (pijn, flebitis/infectie) in verband met het inbrengen van de intraveneuze canule, aspiratiepneumonie, hematoom, seroom, wondseparatie, risico's in verband met laparoscopie en het gebruik van anesthesie/sedativa. De risico's van laparoscopie omvatten (maar zijn niet beperkt tot) instabiele bloeddruk, draaiduizeligheid, zwelling, letsel aan organen, bloedvaten of andere structuren, en interne bloedingen.

De risico's van anesthesie omvatten (maar zijn niet beperkt tot) misselijkheid, overgeven, koorts, hypoxie, pneumonie, ongewenste geneesmiddelreacties, urineretentie, onhandigheid, sufheid, wazig zien en overlijden.

Potentiële risico's in verband met de LES elektrische stimulatetherapie omvatten: pijn of onaangenaam gevoel in de borstkas, pijn of onaangenaam gevoel in de buik, verergering van GERZ-symptomen, en dysfagie of odynofagie.

De mogelijkheid bestaat dat er een systeemcomponent defect, beschadigd of geïnfecteerd raakt of, in het geval van de elektroden, losraakt of breekt. Een defecte systeemcomponent of andere klinische omstandigheden (bijv. sepsis) kunnen niet-invasieve corrigerende maatregelen of mogelijk zelfs chirurgische revisie (repositionering, vervanging of verwijdering) van het/de defecte component(en) nodig maken.

De risico's in verband met de implantatieprocedure worden ingeperkt door selectie van chirurgen met laparoscopische ervaring en door het geven van gedetailleerde training m.b.t. de EndoStim-implantatieprocedure. Risico's in verband met ongewenste effecten van de elektrische stimulatie worden ingeperkt door ECG-monitoring tijdens de eerste stimulatiesessie van elke patiënt. Er hebben zich tot nu toe geen stimulatiegerelateerde ongewenste voorvallen voorgedaan bij voorafgaande klinische onderzoeken.

De potentiële ongewenste voorvallen en risico's in verband met dit onderzoek en het gebruik van het LES-stimulatiesysteem zijn identiek aan die waar standaard gastro-intestinale stimulatetherapie of een invasieve, klinische procedure (bijv. IPG- en elektrodeplaatsing etc.) normaal gesproken mee gepaard gaat.

In verband met de fysiologische beoordelingstechnieken:

Manometrie en pH-testprocedure

Hoewel manometrie en pH-tests vaak worden gebruikt om GERZ te beoordelen, zijn er mogelijk risico's verbonden aan deze procedure. De patiënten kunnen pijn of ongemak ondervinden wanneer de manometrie- of pH-slang in de oesofagus wordt geplaatst. De patiënten zullen een lokaal anestheticum krijgen om pijn of ongemak te voorkomen. De patiënt kan ook gaan kokhalzen of overgeven, wat het risico op het aspireren van een voedseldeeltje in de longen kan verhogen. Er bestaat een kleine kans dat dit kan leiden tot sinusitis of pneumonie. Om ervoor te zorgen dat er geen voedseldeeltjes in de maag aanwezig zijn die in de longen geaspireerd zouden kunnen worden, zullen patiënten voorafgaand aan

plaatsing van de manometrieslang vasten.

Endoscopie

Endoscopie is over het algemeen een veilige procedure, maar er kunnen complicaties optreden. Er bestaat een risico op bloedingen als er een stukje weefsel is verwijderd voor tests. Als er een stukje weefsel is verwijderd, bestaat het risico op doorboring (perforatie) van het bovenste gedeelte van het spijsverteringskanaal. Dit kan ziekenhuisopname en soms chirurgie nodig maken om dit te herstellen. Er bestaat ook risico op een infectie in het betreffende gedeelte wanneer voor het onderzoek endoscopen worden gebruikt. Om de infectie te behandelen, zal de patiënt doorgaans antibiotica krijgen voorgeschreven, wat een gebruikelijke behandeling is.

Risico's m.b.t. de zwangerschap

De risico's van het implanteren van het EndoStim-hulpmiddel bij een zwangere vrouw zijn onbekend. Zwangere vrouwen mogen niet aan deze onderzoeksstudie deelnemen. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, zullen alleen als potentiële kandidaten worden beschouwd als zij twee vormen van effectieve anticonceptie hebben gebruikt gedurende de afgelopen drie maanden en bereid zijn om orale anticonceptie te blijven gebruiken gedurende de gehele studie en/of zolang het EndoStim-hulpmiddel bij hen is geïmplanteerd. Vrouwen die van plan zijn tijdens het onderzoek zwanger te worden, mogen niet deelnemen.

Eventuele ongewenste effecten zullen door getraind personeel worden behandeld. De faciliteiten waar proefpersonen zullen worden beoordeeld zijn volledig toegerust voor noodsituaties.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Toernooiveld 300
Nijmegen 6525
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Toernooiveld 300
Nijmegen 6525
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)

De proefpersoon is 22 * 75 jaar op het moment dat geïnformeerde toestemming wordt gegeven.

De proefpersoon heeft langer dan 6 maanden gedocumenteerde symptomen van GORZ (regurgitatie en/of brandend maagzuur, gedefinieerd als brandende epigastrische of substernale pijn die reageert op zuurneutralisatie of onderdrukking) waarvoor dagelijks gebruik van protonpompremmers (PPI's) of andere medicamenteuze antirefluxbehandeling noodzakelijk is, blijft symptomen houden ondanks maximale medicamenteuze behandeling, of heeft een intolerantie * ernstige bijwerkingen (zoals anafylaxe of ernstige allergische reactie, recidiverende C. difficile, ernstige hypomagnesiëmie) * voor een PPI of lichte/matige bijwerkingen (zoals misselijkheid, braken, diarree, of buikpijn) voor ten minste 2 PPI's uit verschillende chemische klassen.

Proefpersonen met symptomatische verbetering met PPI-behandeling, aangetoond door een samengestelde GORZHRQLscore van * 20 zonder PPI, en met een verbetering van * 10 punten met PPI, vergeleken met de samengestelde GORZHRQLscore zonder PPI.

De proefpersoon vertoont overmatige blootstelling van het onderste deel van de slokdarm aan maagzuur tijdens pHmonitoring (gedefinieerd als distale oesofageale pH < 4 gedurende > 6,0% van de monitoringperiode) die plaatsvindt na ten minste 5 dagen zonder PPI, en ten minste 2 dagen zonder H2blokkers.

De proefpersoon heeft oesofagitis * graad B (LAclassificatie), zoals vastgesteld met endoscopie van het bovenste deel na ten minste 10 dagen zonder PPI en H2blokker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria

Proefpersonen mogen aan geen enkele van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

- a. De proefpersoon had eerder een EndoStim LES System implantaat en/of een poging tot een implantaat
- b. De proefpersoon onderging eerder een operatie waarbij de onderste oesofageale sfincter of de implementatieplaats voor de elektrode direct betrokken was, zoals bij een Nissen fundoplicatie
- c. De proefpersoon onderging eerder een endoscopische ingreep voor de behandeling van GORZ en/of barrettslokdarm
- d. De proefpersoon heeft een hiatushernia groter dan 3 cm, vastgesteld met een endoscopie
- e. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van gastroparese
- f. De proefpersoon heeft nietGORZ oesofageale motiliteitsstoornissen die naar mening van de onderzoeker in de weg staan van een antireflux procedure
- g. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van, of bekende, oesofageale vernauwing of aanzienlijke anatomische slokdarm afwijkingen (obstructieve laesies, etc.)
- h. De proefpersoon heeft Barrett's slokdarm of enige graad van dysplasie
- i. De proefpersoon heeft een gedocumenteerde voorgeschiedenis van esofagitis graad C of D (LA Classificatie)
- j. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van vermoede of bevestigde slokdarmof maagkanker
- k. De proefpersoon heeft slokdarm of maagvarices
- l. De proefpersoon heeft symptomen van dysfagie vaker dan eenmaal per week elke week, binnen de laatste 3 maanden
- m. De proefpersoon tolereert het niet om te stoppen met inname van H2blokker of PPI medicijnen.
- n. De proefpersoon heeft vermoede of bekende allergieën voor titanium, platina, iridium, roestvrij staal, silicone, epoxy, of nylon
- o. De proefpersoon heeft een body mass index (BMI) van $> 35 \text{ kg / m}^2$
- p. De proefpersoon significante multisysteem ziekten
- q. De proefpersoon heeft een autoimmuunziekte of een bindweefsel stoornis (scleroderma, dermatomyositis, Calcinosis Raynaudslokdarm Sclerodactylie Syndrome (CREST), het syndroom van Sjögren, het syndroom van Sharp, etc.) die therapie vereiste in de voorafgaande 2 jaren.
- r. De proefpersoon heeft diabetes mellitus type 1 of ongecontroleerde diabetes mellitus type 2 (T2DM) gedefinieerd als $\text{HbA1c} > 9,5$ in de voorgaande 6 maanden of bij de screening/uitgangspunt
- s. De proefpersoon heeft significante hartritmestoornissen of ectopie of significante harten vaatziekten (dat wil zeggen, instabiele angina pectoris, hemodynamisch significante hartklepafwijkingen, ernstig congestief hartfalen), of enige cardiale therapeutische interventie, binnen de afgelopen 6 maanden.
- t. De proefpersoon heeft een ernstig cerebrovasculaire voorval binnen de afgelopen 6 maanden gehad
- u. De proefpersoon heeft een bestaande geïmplanteerde elektrische stimulator (pacemaker, implanteerbare cardioverter defibrillator, DBS, botgroeï of bekkenbodempompen, drugs pompen, etc.)
- v. Vrouwelijke proefpersoon in de vruchtbare leeftijd en zwanger is of borstvoeding geeft, of van plan is om zwanger te worden tijdens de onderzoeksperiode, die geen betrouwbare vorm van anticonceptie gebruikt
- w. De proefpersoon is momenteel ingeschreven in ander potentieel conflicterend onderzoek

- x. De proefpersoon heeft een actieve infectie welke is vastgesteld door de onderzoeker
- y. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van enige kwaadaardige aandoeningen, in de afgelopen 2 jaar
- z. De proefpersoon heeft een levensverwachting van minder dan 3 jaar
- aa. De proefpersoon heeft een grote gediagnosticeerde psychiatrische stoornis (bipolair, schizofrenie, etc.)
- bb. De proefpersoon heeft een aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker of sponsor, zou interfereren met accurate interpretatie van de studie eindpunten of beletsel voor deelname aan het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-03-2018
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	EndoStim® stimulatiesysteem voor de onderste slokdarmsfincter (LES)
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT02749071
CCMO	NL58772.091.16