

Tacrolimus monotherapie bij immunologisch laag-risico patiënten: een gerandomiseerde pilot studie.

Gepubliceerd: 08-07-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van de uiteindelijke non-inferioriteits studie is het vergelijken van het BPAR percentage 15 maanden na niertransplantatie met TAC monotherapie vergeleken met standaard therapie MMF en TAC. Alvorens wordt dus eerst een pilot...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46987

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tacrolimus monotherapie in laag-risico niertransplantatie patiënten.

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

"afstoting", rejectie niertransplantaat

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: nefrologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunologisch risico, monotherapie, niertransplantatie, tacrolimus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De haalbaarheids doelen van de pilot studie zijn:

1. Methodologie: wat is het BPAR percentage in de controle groep met standaard behandeling?

2. Recrutering: hoeveel patiënten kunnen jaarlijks geïncludeerd worden, wat is het toestemmings percentage?

3. Wetenschappelijke ratio: het inschatten van het behandeligseffect van TACmono op infecties en maligniteit door middel van surrogaat eindpunten is het primaire doel, namelijk:

I. cytokine-producerende alloreactieve CD137+ T-cellen

II. infectieuze episodes

III. vaccinatie responsen

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten van de studie zijn:

1. bepalen van het BPAR percentage 15 maanden na niertransplantatie.

2. bepalen van het ontstaan van complement-bindende donor specifieke antistoffen, aangetoond met Luminex assay.

3. transplantaat functie (eGFR met CKD-EPI formule en proteïnurie uitgedrukt als urine proteïne/creatinine ratio).

4. bepalen van donor-reactieve T-cellen met CD137 kleuring.

5. bepalen samenstelling leucocyten subsets

6. bloeddruk en aantal antihypertensieve medicijnen na het staken van MMF, vergeleken met standaard MMF en TAC.
7. gastrointestinale symptomen en kwaliteit van leven parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie is de eerste keus voor mensen met terminaal nierfalen. Het huidige immuunsuppressieve regime leidt tot een gemiddelde 5-jaars overleving van 90% [1,2]. Door het immuunsuppressieve regime zijn infecties en maligniteiten echter gevreesde complicaties na orgaantransplantatie [3-7]. Bij het verminderen van immuunsuppressie moet echter het risico op rejectie van het transplantaat gewogen worden. Dit risico wordt beïnvloed door de aanwezigheid van panel reactive antibodies (PRA) en het aantal mismatches op HLA loci A, B en DR [8-11]. Patiënten met een gunstig immunologisch profiel (lage PRA en laag aantal HLA mismatches) zijn derhalve een aangewezen groep om afbouwen van immuunsuppressie te onderzoeken.

Calcineurine remmers zijn de hoeksteen van de huidige immuunsuppressieve behandeling na niertransplantatie [13-17]. Het langwerkende tacrolimus (TAC) preparaat Advagraf heeft inmiddels eenzelfde effectiviteit bewezen als het tweemaal daagse Prograf en met de eenmaal daagse formulering betere compliantie [18-20].

Immuunsuppressie afbouw studies met Tacrolimus monotherapie zijn tot heden met name uitgevoerd in combinatie met T-cel depletende therapie zoals alemtuzumab [21-26]. Vitko en collega's hebben steroid-vrije regimes onderzocht na niertransplantatie, onder andere basiliximab/ TAC (n=153) met triple prednison/ TAC/ mycophenolate mofetil (MMF) (n=147) in de eerste zes maanden na transplantatie. TACmono (tacrolimus monotherapie) patiënten hadden vaker biopsie bewezen acute rejectie (BPAR) in deze vroege postoperatieve periode (26.1 vs. 8.2%, $p < 0.001$).

Omdat het risico op BPAR in de eerste zes maanden het hoogst is en afneemt tussen drie en zes maanden [8, 27, 28], lijkt zes maanden na niertransplantatie een geschikte periode om de standaard immuunsuppressie MMF die naast TAC gebruikt wordt af te bouwen.

Er zijn geen in vivo en ex vivo data over de immunologische consequenties van TACmono. Een studie ontworpen om de superioriteit in infectie- en maligniteit vrije overleving van TACmono over standaard therapie aan te tonen is met decennia lange follow-up logistiek en klinisch niet haalbaar. Derhalve zal een

non-inferioriteits studie de vraag moeten beantwoorden of TACmono veilig is qua BPAR percentage vergeleken met standaard behandeling. Alvorens zo'n grote studie op te zetten, kan een pilot studie de haalbaarheid aantonen van zo'n studie, qua recrutering van patiënten en immunologische relevantie.

Daarom hebben wij een pilot studie ontworpen waarop niertransplantatie ontvangers 6 maanden na transplantatie gerandomiseerd worden naar ofwel minimaliseren van immuunsuppressie naar tacrolimus monotherapie (interventie-arm) of naar continueren standaard therapie met TAC en MMF. Door algemene en donor-specifieke immuunresponsen te bestuderen kan de rationale van minimaliseren van immuunsuppressie verder onderzocht worden. Het in vivo effect van minimaliseren van immuunsuppressie kan onderzocht worden door patiënten te vaccineren [30,31]. Het kleuren van de oppervlakte marker CD137, een onderdeel van de tumor necrosis factor-familie, is een nieuwe flowcytometrie methode om het totaal van circulerende alloreactive T cellen te identificeren [32]. Het staken van MMF in de interventie arm biedt de mogelijkheid om het effect te bestuderen van dit medicijn op bloeddruk regulatie. Vanuit diermodellen is er een relatie bekend tussen T cel infiltratie en hypertensie, met daardoor een verlagend effect van MMF therapie op de bloeddruk [33-36]. Monotherapie met Advagraf biedt patiënten een (theoretisch) patiënt-vriendelijker regime: MMF leidt frequent tot maag-darm klachten [37-39] en monotherapie Advagraf is een éénmaals immuunsuppressief regime. De complement-bindende Luminex assay is een veelbelovende test om afstotings episodes te voorspellen [40-42]. Daarom zal de aanwezigheid van donor-specifieke antistoffen gedetecteerd met Luminex geanalyseerd worden bij alle deelnemende patiënten.

Referenties:

1. Streitz, M., et al., Standardization of whole blood immune phenotype monitoring for clinical trials: panels and methods from the ONE study. *Transplant Res*, 2013. 2(1): p. 17.
2. Ichimaru, N. and S. Takahara, Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008. 4(12): p. 682-92.
3. Morales, J.M., et al., Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. 27 Suppl 4: p. iv39-46.
4. Piselli, P., et al., De novo malignancies after organ transplantation: focus on viral infections. *Curr Mol Med*, 2013. 13(7): p. 1217-27.
5. Gutierrez-Dalmau, A. and J.M. Campistol, Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*, 2007. 67(8): p. 1167-98.
6. Sherston, S.N., et al., Predictors of Cancer Risk in the Long-Term Solid-Organ Transplant Recipient. *Transplantation*, 2013.
7. Ak, O., et al., Infections in renal transplant patients: risk factors and infectious agents. *Transplant Proc*, 2013. 45(3): p. 944-8.

8. Sanders-Pinheiro, H., et al., Excessive immunosuppression in kidney transplant patients: prevalence and outcomes. *Transplant Proc*, 2012. 44(8): p. 2381-3.
9. Betjes, M.G., et al., Terminally differentiated CD8+ Temra cells are associated with the risk for acute kidney allograft rejection. *Transplantation*, 2012. 94(1): p. 63-9.
10. Sheldon, S. and K. Poulton, HLA typing and its influence on organ transplantation. *Methods Mol Biol*, 2006. 333: p. 157-74.
11. Dunn, T.B., et al., Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2011. 11(10): p. 2132-43.
12. Laging, M., et al., Transplantation Results of Completely HLA-Mismatched Living and Completely HLA-Matched Deceased-Donor Kidneys Are Comparable. *Transplantation*, 2013.
13. Sanchez-Zapardiel, E., et al., Harmful effect of preformed anti-MICA antibodies on renal allograft evolution in early posttransplantation period. *Transplantation*, 2013. 96(1): p. 70-8.
14. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med*, 1983. 309(14): p. 809-15.
15. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet*, 1983. 2(8357): p. 986-9.
16. Budde, K., et al., Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am J Transplant*, 2012. 12(6): p. 1528-40.
17. Schena, F.P., et al., Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*, 2009. 87(2): p. 233-42.
18. Ekberg, H., et al., Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*, 2007. 357(25): p. 2562-75.
19. Albano, L., et al., OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation. *Transplantation*, 2013. 96(10): p. 897-903.
20. Tsuchiya, T., et al., Comparison of pharmacokinetics and pathology for low-dose tacrolimus once-daily and twice-daily in living kidney transplantation: prospective trial in once-daily versus twice-daily tacrolimus. *Transplantation*, 2013. 96(2): p. 198-204.
21. Kuypers, D.R., et al., Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*, 2013. 95(2): p. 333-40.
22. Shapiro, R., et al., Kidney transplantation under a tolerogenic regimen of recipient pretreatment and low-dose postoperative immunosuppression with subsequent weaning. *Ann Surg*, 2003. 238(4): p. 520-5; discussion 525-7.
23. Shapiro, R., et al., Alemtuzumab preconditioning with tacrolimus monotherapy-the impact of serial monitoring for donor-specific antibody. *Transplantation*, 2008. 85(8): p. 1125-32.
24. Tan, H.P., et al., Two hundred living donor kidney transplantations under alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy: 3-year follow-up. *Am J*

Transplant, 2009. 9(2): p. 355-66.

25. Chan, K., et al., Kidney transplantation with minimized maintenance: alemtuzumab induction with tacrolimus monotherapy--an open label, randomized trial. *Transplantation*, 2011. 92(7): p. 774-80.

26. Bosmuller, C., et al., Tacrolimus monotherapy following alemtuzumab induction in combined kidney-pancreas transplantation: results of a prospective randomized trial. *Ann Transplant*, 2012. 17(4): p. 45-51.

27. Welberry Smith, M.P., et al., Alemtuzumab induction in renal transplantation permits safe steroid avoidance with tacrolimus monotherapy: a randomized controlled trial. *Transplantation*, 2013. 96(12): p. 1082-8.

28. Vacher-Coponat, H., et al., A randomized trial with steroids and antithymocyte globulins comparing cyclosporine/azathioprine versus tacrolimus/mycophenolate mofetil (CATM2) in renal transplantation. *Transplantation*, 2012. 93(4): p. 437-43.

29. Fangmann, J., et al., Impact of daclizumab, low-dose cyclosporine, mycophenolate mofetil and steroids on renal function after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(1): p. 283-92.

30. Cowan, M., et al., Impact of Immunosuppression on Recall Immune Responses to Influenza Vaccination in Stable Renal Transplant Recipients. *Transplantation*, 2013.

31. Struijk, G.H., et al., Maintenance immunosuppressive therapy with everolimus preserves humoral immune responses. *Kidney Int*, 2010. 78(9): p. 934-40.

32. Litjens, N.H., et al., Activation-induced CD137 is a fast assay for identification and multi-parameter flow cytometric analysis of alloreactive T cells. *Clin Exp Immunol*, 2013. 174(1): p. 179-91.

33. Tinsley, J.H., et al., Immunosuppression improves blood pressure and endothelial function in a rat model of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*, 2009. 22(10): p. 1107-14.

34. De Miguel, C., H. Lund, and D.L. Mattson, High dietary protein exacerbates hypertension and renal damage in Dahl SS rats by increasing infiltrating immune cells in the kidney. *Hypertension*, 2011. 57(2): p. 269-74.

35. Boesen, E.I., et al., Immunosuppression with mycophenolate mofetil attenuates the development of hypertension and albuminuria in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010. 37(10): p. 1016-22.

36. Tipton, A.J., B. Baban, and J.C. Sullivan, Female spontaneously hypertensive rats have greater renal anti-inflammatory T lymphocyte infiltration than males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012. 303(4): p. R359-67.

37. Ortega, F., et al., Gastrointestinal quality of life improvement of renal transplant recipients converted from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium drugs or agents: mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation*, 2011. 92(4): p. 426-32.

38. Behrend, M., Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf*, 2001. 24(9): p. 645-63.

39. Helderman, J.H. and S. Goral, Gastrointestinal complications of transplant

immunosuppression. J Am Soc Nephrol, 2002. 13(1): p. 277-87.

40. Smith, J.D., et al., C4d fixing, luminex binding antibodies - a new tool for prediction of graft failure after heart transplantation. Am J Transplant, 2007. 7(12): p. 2809-15.

41. Honger, G., et al., C4d-fixing capability of low-level donor-specific HLA antibodies is not predictive for early antibody-mediated rejection. Transplantation, 2010. 89(12): p. 1471-5.

42. Lawrence, C., et al., Preformed complement-activating low-level donor-specific antibody predicts early antibody-mediated rejection in renal allografts. Transplantation, 2013. 95(2): p. 341-6.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de uiteindelijke non-inferioriteits studie is het vergelijken van het BPAR percentage 15 maanden na niertransplantatie met TAC monotherapie vergeleken met standaard therapie MMF en TAC. Alvorens wordt dus eerst een pilot verricht: de haalbaarheids doelen van de pilot studie zijn:

1. Methodologie: wat is het BPAR percentage in de controle groep met standaard behandeling?
2. Recruitering: hoeveel patiënten kunnen jaarlijks geïncludeerd worden, wat is het toestemmings percentage?
3. Wetenschappelijke ratio: het inschatten van het behandeligseffect van TACmono op infecties en maligniteit door middel van surrogaat eindpunten is het primaire doel, namelijk:
 - I. cytokine-producerende alloreactieve CD137+ T-cellen
 - II. infectieuze episodes
 - III. vaccinatie responsen

De secundaire doelen van de studie zijn:

1. bepalen van het BPAR percentage 15 maanden na niertransplantatie.
2. bepalen van het ontsaan van complement-bindende donor specifieke antistoffen, aangetoond met Luminex assay.
3. transplantaat functie (eGFR met CKD-EPI formule en proteïnurie uitgedrukt als urine proteïne/creatinine ratio).
4. bepalen van donor-reactieve T-cellen met CD137 kleuring.
5. bepalen samenstelling leucocyten subsets
6. bloeddruk en aantal antihypertensieve medicijnen na het staken van MMF, vergeleken met standaard MMF en TAC.
7. gastrointestinale symptomen en kwaliteit van leven parameters.

Criteria voor succes van pilot studie:

1. Een minimum van 100 patiënten geeft toestemming voor deelname.
2. 70% van de geschikt bevonden kandidaten geeft toestemming.
3. De immunologische uitkomsten geven ondersteuning voor het nut van TACmono vergeleken met standaard duale therapie met TAC en MMF.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, investigator-driven, open-label, single centre pilot studie. Deze pilot wordt uitgevoerd om de haalbaarheid van een grotere non-inferioriteits studie te onderzoeken. The follow-up zal 15 maanden zijn voor zowel de primaire als secundaire uitkomstmaten. In de eerste week na niertransplantatie worden patiënten gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Op dag 7 wordt de tacrolimus tweemaal daagse formulering Prograft® omgezet naar het langwerkende preparaat Advagraf® met eenmaal daagse dosering. Zes maanden na niertransplantatie worden deelnemers gerandomiseerd naar ofwel doorgaan met standaard duale therapie met TAC en MMF, of wordt de MMF gehalveerd en op 9 maanden gestaakt waarna TACmono gecontinueerd wordt. Streef TAC dalspiegels zijn 6-8 ng/ml in beide groepen.

Beide groepen hebben dezelfde standaard behandeling gehad tot zes maanden:

- inductie therapie met basiliximab (IL-2 receptor blocker) 20 mg dag 0 en 4

- prednison

- o dag 0, 1 en 2: 50 mg tweemaal daags intraveneus

- o dag 3-14: 20 mg eenmaal daags

- o dag 15-28: 15 mg eenmaal daags

- o maand 2: 10 mg eenmaal daags

- o maand 3: 7.5 mg eenmaal daags

- o maand 4-5: afbouwen van 5 mg eenmaal daags to staken op maand 5.

- streef tacrolimus dalspiegels:

- o dag 0-14: 10-15 microg/l

- o dag 15-28: 8-12 microg/l

- o week 5-12: 6-10 microg/l

- o vanaf maand 4: 6-8 microg/l

- MMF: streef dalspiegels 1.5-3 mg/l, zoals naar lokaal protocol/ gebruik (niet meer dan tweemaal daags 1000 mg).

Deelnemers worden gevaccineerd tegen pneumococcen en tetanus rond maand 12.

Drie weken na vaccinatie wordt er extra bloed afgenomen om IgG titers na vaccinatie te vergelijken met uitgangswaarde direct voor vaccinatie. Influenza vaccinatie wordt afhankelijk van het seizoen aangeboden 12-15 maanden na transplantatie. Tijdens reguliere polibezoeken, wordt extra bloed afgenomen om ex vivo immuunresponsen te meten. Bloeddruk wordt volgens vigerend lokaal protocol gemeten en 'Datascope' metingen. Op 6, 12 en 15 maanden wordt aan deelnemers gevraagd vragenlijsten in te vullen over gastrointestinale symptomen en kwaliteit van leven.

Om de ex vivo immuunreactiviteit te meten tegen donor cellen, worden donor cellen of verkregen uit de milt na postmortale donatie of van bloedafnames bij de donor bij leven. Aan donoren wordt toestemming gevraagd (zie donor PIF) om bloed af te staan (totale maximum 105 ml) tijdens opname voor nierdonatie of tijdens poliklinische controle.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bij deelnemers aan de studie volgt na randomisatie 6 maanden na niertransplantatie en bestaat uit het halveren en op 9 maanden staken van de MMF en doorgaan met TACmono. De controle groep blijft op het standaard regime TAC/ MMF.

Inschatting van belasting en risico

Het risico van de bloedafnames is klein: er wordt extra bloed afgenomen op tijdstippen waarbij er toch al bloed wordt afgenomen, behalve voor de bepaling van de respons op vaccinatie, waarvoor patiënten extra moeten komen. Het risico van deze zogenaamde venapuncties is een blauwe plek en mogelijk lokale pijn. Vaccinaties kunnen de eerste dag(en) lokale klachten geven: pijn, roodheid en zwelling. Koorts, vermoeidheid en hoofdpijn worden ook vermeld in de eerste week na transplantatie. Een voorgeschiedenis met een ernstige allergische reactie of het zogenaamde Guillain-Barré syndroom binnen 6 weken na vaccinatie zijn contra-indicaties voor vaccinatie. Een voordeel van deelname aan deze studie is de directe beschikbaarheid van nationaal en internationaal aanbevolen vaccinaties.

Behandeling met TACmono heeft een theoretisch hoger risico op BPAR. Daarom is ervoor gekozen om op 9 maanden de MMF te staken, een periode waarop het BPAR risico fors is afgenomen. Zowel de onderzoekers als de DSMB zullen nauwgezet het BPAR percentage in met name de TACmono groep monitoren. Een theoretisch voordeel van TACmono zijn minder infecties en bepaalde vormen van kanker. In de interventie groep deelnemers hebben een 'patiënt-vriendelijk' regime met eenmaal daags een immuunsuppressieve tablet, leidend tot meer therapietrouw.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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)

- Volwassen (18 jaar en ouder) ontvangers van een niertransplantaat (levend of postmortaal) in het Erasmus MC Rotterdam, en:

- panel reactive antibodies kleiner dan 5% en
- aantal HLA mismatches op A, B en DR kleiner dan 4

Patiënten voor wie deze transplantatie niet de eerste niertransplantatie is mogen ook deelnemen aan het onderzoek. Patiënten moeten schriftelijk toestemming geven. Ten tijde van de randomisatie 6 maanden na transplantatie moet de nierfunctie stabiel zijn met een eGFR >30 ml/min (CKD-EPI formule) met *0.5 gram eiwit per 10 mmol creatinine in een urine portie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- HLA-identieke living-related niertransplantatie ontvanger.
- Noodzaak tot continueren immuunsuppressie naast tacrolimus.
- Bloegroep ABO=incompatibiliteit.
- positieve witte kruisproef (CDC of flowcytometrie).
- Biopt bewezen afstoting 3 maanden en langer na niertransplantatie.
- Ontvangers van multiële organen.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie willen gebruiken, zwanger zijn of borstvoeding geven.
- T-cel depletterende therapie (anti-thymocyten globulin en alemtuzumab) na niertransplantatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-09-2014
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Advagraf
Generieke naam:	tacrolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CellCept
Generieke naam:	mycofenolaatmofetil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PNEUMO-23
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Revaxis

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2014-001372-66-NL
CCMO	NL48634.078.14