

Effect van opslagduur en opslagmedium op post-transfusie klaring en metabool herstel van rode bloedcellen

Gepubliceerd: 31-01-2017 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

1) Vergelijken van post-transfusie opbrengst van verse en opgeslagen RBCs. Van deze cellen zal onderzocht worden of de glycolyse, pentose fosfaat pathway en metabole activiteit herstellen na transfusie. Dit zal met enzymassays en metabolomics...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47236

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Metabool herstel van getransfundeerde rode bloedcellen

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

bloedtransfusie, Erytrocyten transfusie

Aandoening

Effectiviteit van rode bloedceltransfusie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Sanquin Bloedvoorziening

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Metabolomics, Rode bloedcel, Transfusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1) Is de post-transfusie RBC opbrengst van verse en opgeslagen RBCs vergelijkbaar?

Secundaire uitkomstmaten

1) Enzymfunctie van eiwitten betrokken bij de glucose en pentose phosphate pathway en gerelateerde metabole pathways na transfusie van opgeslagen RBCs vergeleken met verse RBCs in SAGM.

2) Is de enzymfunctie van eiwitten betrokken bij de glucose en pentose phosphate pathway en gerelateerde metabole pathways in RBCs in PAGGGM of een vergelijkbare alkalische bewaarvloeistof vergeleken beter dan standaard opslag in SAGM?

3) Is de enzymfunctie van eiwitten betrokken bij de glucose en pentose phosphate pathway en gerelateerde metabole pathways beter behouden in opgeslagen RBCs in PAGGGM vergeleken met RBCs in SAGM?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Transfusies van rode bloedcellen (RBCs) worden frequent toegediend aan

patiënten die een toename van zuurstof transporterende capaciteit nodig hebben. In de meeste landen mogen RBCs maximaal 35-42 dagen opgeslagen worden omdat de transfusieproducten gedurende opslag veranderingen ondergaan die de "opslag laesie" worden genoemd. Deze "opslag laesie" omvat een achteruitgang van de kwaliteit van het transfusieproduct waarbij de RBC versiculeert, membraan verliest, lyseert, de concentraties glutathione, 2,3-difosfoglyceraat (2,3-DPG), adenosine trifosfaat (ATP) en stikstofoxide omlaag gaan, de membraan CD47 tot expressie gaat brengen, en er toegenomen oxidatie van lipiden en eiwitten ontstaat. Dit alles leidt tot een opslagduurafhankelijke afname in pH, toename van kalium en verlies van hemoglobine. Deze processen verminderen de post-transfusie overleving en functie van RBCs. De Amerikaanse Voedsel en Warenautoriteiten (FDA) heeft als voorwaarden dat RBC transfusies aan minimum kwaliteitseisen moeten voldoen voordat de nieuwe rode bloedcelproducten worden goedgekeurd voor humaan gebruik. Zo moet in minimaal 20 gezonde proefpersonen tenminste 75% van de getransfundeerde RBCs minimaal 24 uur na transfusie nog in de circulatie te vinden zijn.

Verschillende studies echter hebben laten zien dat 24 uur na transfusie <75% van de getransfundeerde rode bloedcellen nog in de circulatie aanwezig is. Het is onduidelijk welke eigenschappen van het bloedproduct en welke processen in het lichaam deze klaring veroorzaken, maar de opslagduur van bloedproducten speelt hier waarschijnlijk een rol in. Als RBCs verouderen brengen zij meer "eet-mij-op" signalen tot expressie, zoals bijvoorbeeld fosfatidylserine (PS); in een rattenmodel bleken oudere RBCs bovendien aan de vaatwand te plakken doordat ze van vorm veranderden; de RBC vervormbaarheid neemt of tijdens opslag en belemmert de microcirculatie en de opbrengst van RBCs is lager vergeleken met jongere RBCs. In een eerder gepubliceerd onderzoek was de gemiddelde opbrengst van een RBC transfusie 24 uur na transfusie 86.4% in hematologiepatiënten voor RBCs die <10 dagen waren opgeslagen en 73.5% voor RBCs die langer dan 21 dagen waren opgeslagen.

In de afgelopen 10 jaar is enorm veel onderzoek gedaan naar de "opslag laesie" van RBCs. Observationele studies hebben laten zien dat er een relatie is tussen de opslagduur van RBCs en mortaliteit in de ontvangers van deze producten. Recent zijn er echter verschillende RCTs gepubliceerd waaruit bleek dat standaard tijd opgeslagen RBCs (mediaan van 21 dagen) geen toename van mortaliteit of morbiditeit gaf, vergeleken met RBCs die <8 dagen waren opgeslagen. Een belangrijke beperking van deze studies is echter wel dat hierin de standaard opslagduur werd onderzocht en niet de maximale opslagduur. Daarnaast is bekend dat de kwaliteit van het bloedcelproduct achteruit gaat gedurende opslag wat vanuit het perspectief van zowel de bloedbank en de patiënt onwenselijk is.

In de afgelopen 10 jaar is ook onderzoek gedaan naar nieuwe bewaarvloeistoffen voor RBCs. Er zijn verschillende alkalische, chloride-vrije bewaarvloeistoffen ontwikkeld die allen gebaseerd zijn op het werk van Meryman en collega's. Deze vloeistoffen hebben wel allemaal een andere samenstelling. In vitro geven deze

bewaarvloeistoffen (AS-7, E-Sol, PAGGGM) verschillende "opslag laesies". PAGGGM is door Sanquin ontwikkeld en geeft de minste hemolyse na 35 dagen opslagduur met de hoogste 2,3-DPG en ATP. AS-7 (ook wel bekend als SOL-X) is in de VS al voor opslag van RBCs goedgekeurd. E-SOL en PAGGGM zijn voor onderzoek beschikbaar. Voor AS-7 en PAGGGM zijn er al resultaten van metabolomics studies gepubliceerd, maar deze resultaten zijn niet bevestigd met enzymactiviteit tests. Daarnaast is er ook nog niet bekend hoe het metabolisme van RBCs herstelt na transfusie voor zowel de klassieke bewaarvloeistoffen (SAGM) als de nieuwe vloeistoffen. Inzicht in het ontstaan van de "opslag laesie" kan de ontwikkeling van verbeterde opslagtechnieken en bewaarvloeistoffen stimuleren. Dit geeft op zijn beurt een verhoogde productkwaliteit met minder bijwerkingen van bloedtransfusie, met daarnaast mogelijk ook een langere maximale bewaarduur.

De opbrengst van RBCs en metabool herstel na transfusie kan onderzocht worden door RBCs te labelen met biotine (vitamine B8) en vervolgens aan mensen toe te dienen. Deze methode is zonder nadelige gevolgen reeds verschillende malen in mensen toegepast, waaronder in een studie door onze onderzoeksgroep in het AMC. Biotinelabeling maakt het ook mogelijk om verschillende populaties RBCs van elkaar te scheiden door deze met verschillende concentraties biotine te labelen.

In deze studie zullen wij in een gezonde vrijwilligers transfusiemodel biotine gelabelde RBCs gebruiken om de volgende condities te onderzoeken: 1) het effect van de in Nederland maximale toegestane opslagduur van RBCs op het metabole herstel en de opbrengst van getransfundeerde RBCs en 2) het effect van verschillende RBC bewaarvloeistoffen op het metabole herstel en de opbrengst van getransfundeerde rode bloedcellen.

Een humaan gezonde vrijwilligers transfusiemodel heeft de volgende voordelen:

- 1) een autoloog transfusiemodel maakt het mogelijk om de invloed van opslagduur op de opbrengst van RBCs te onderzoeken, zonder inmenging van allogene factoren;
- 1) een autoloog transsuiemodell waarin vrijwilligers tegelijkertijd 2 dagen en 35 dagen oud bloed toegediend krijgen, verhoogde de power van de studie doordat vrijwilligers als hun eigen controle fungeren en voorkomt confounding door gebruik van twee groepen.
- 3) biotinelabeling maakt het mogelijk zeer gedetailleerde klaringstudies te doen, en maakt het mogelijk om getransfundeerde rode bloedcellen weer uit de circulatie te isoleren. Hierdoor kunnen er extra assays gedaan worden om de kwaliteit van de cel na transfusie te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

1) Vergelijken van post-transfusie opbrengst van verse en opgeslagen RBCs. Van deze cellen zal onderzocht worden of de glycolyse, pentose fosfaat pathway en metabole activiteit herstellen na transfusie. Dit zal met enzymassays en

metabolomics onderzocht worden.

2) Vergelijken of de glycolyse, pentose fosfaat pathway en metabole activiteit beter behouden is tijdens opslag van RBCs in PAGGGM of een vergelijkbare alkalische bewaarvloeistof, vergeleken met standaard opslag in SAGM.

3) Vergelijken of de glycolyse, pentose fosfaat pathway en metabole activiteit beter herstellen na transfusie na opslag in PAGGGM of een vergelijkbare alkalische bewaarvloeistof, vergeleken met standaard opslag in SAGM.

Onderzoeksopzet

Studietype: open label gerandomiseerde interventie trial.

Proefpersonen: gezonde vrijwilligers.

Methode:

Screening en donatie van RBCs:

Alle vrijwilligers ondergaan eerst een screening (medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG, bloed- en urineonderzoek) door de onderzoeksarts van het AMC. Daarnaast moeten de vrijwilligers voldoen aan de voorwaarden voor bloeddonatie van Sanquin voordat ze in de studie geïnccludeerd kunnen worden. Twintig gezonde vrijwilligers, tussen de 18-35 jaar oud, zullen in 1 van de groepen gerandomiseerd worden. Zij zullen 35 dagen voor de studiedag een standaard volbloed donatie doen bij Sanquin. Een tweede donatie van 200 ml volgt 2 dagen voor de studiedag. Dit product zal met een volbloed leukodepletie filter behandeld worden om een transfusieproduct te maken. De bloedafnames tijdens de screening en tijdens de 2 donaties zullen overeenkomen met een totaal van ongeveer 735 ml in 35 dagen. Dit is gelijk aan ongeveer 15% van het circulerende volume van een man van 175 cm. Dit volume is de maximale toegestane hoeveelheid die volgens de richtlijnen van Sanquin Bloed Bank gedoneerd mag worden binnen de studieperiode. Daarnaast krijgen de vrijwilligers de studiedag het grootste gedeelte van het gedoneerde bloed weer terug via de transfusie. De fabricage van de producten en de opslag zullen volgens Sanquin standaarden zijn. Elke week worden de producten gemonsterd met een steriel afnamesysteem. Deze monsters worden bewaard tot analyse.

Randomisatie groepen:

Group 1a: Standaard RBCs in SAGM - 2 dagen opgeslagen RBCs worden gelabeld met een hoge concentratie biotine, 35 dagen opgeslagen RBCs worden gelabeld met een lage concentratie biotine.

Group 1b: Standaard RBCs in SAGM - 2 dagen opgeslagen RBCs worden gelabeld met een lage concentratie biotine, 35 dagen opgeslagen RBCs worden gelabeld met een hoge concentratie biotine.

Group 2a: RBCs opgeslagen in alkaline bewaarvloeistof - 2 dagen opgeslagen RBCs worden gelabeld met een hoge concentratie biotine, 35 dagen opgeslagen RBCs worden gelabeld met een lage concentratie biotine.

Group 2b: RBCs opgeslagen in alkaline bewaarvloeistof - 2 dagen opgeslagen RBCs worden gelabeld met een lage concentratie biotine, 35 dagen opgeslagen RBCs worden gelabeld met een hoge concentratie biotine.

Studiedag:

Voor aanvang de studiedag worden de 2 dagen opgeslagen (vers) en 35 dagen opgeslagen (opgeslagen), gelabeld met twee verschillende concentraties biotine (vitamine B8). Om uit te sluiten dat de concentratie biotine waarmee de cellen gelabeld worden van invloed is, wordt de helft van de verse producten met een lage concentratie biotine gelabeld en de oude producten met een hoge concentratie. Bij de andere helft worden de verse producten met een hoge concentratie biotine gelabeld en de oude producten juist met een lage concentratie. De productie en labeling wordt onder steriele omstandigheden gedaan. De bloedproducten worden gekweekt om de steriliteit te bevestigen. Na transfusie worden veneuze samples afgenomen waarin de gelabelde RBCs gedetecteerd kunnen worden door ze te kleuren met streptavidine-FITC en te analyseren met flow cytometrie (FACS).

Op de studiedag zullen de vrijwilligers eerst een infusie van indocyanine groen krijgen. Deze gift is nodig om het circulerend volume te bepalen zodat vast gesteld kan worden of er in de eerste minuten na infusie al klaring is van getransfundeerde RBCs. Nadat de samples afgenomen zijn om het circulerend volume vast te stellen, zullen de vrijwilligers een transfusie krijgen van de autologe transfusieproducten. Bloed wordt vlak voor de indocyanine groen infusie, 5, 10 en 20 minuten na indocyanine groen infusie, voor transfusie en 10 minuten, 0.5, 1, 2, 4, 6 en 8 uur na transfusie afgenomen. De vrijwilligers komen 24 uur na transfusie en 2, 7, 30 en 90 dagen na transfusie terug voor follow-up samples. In totaal wordt er tijdens de studiedag 135 ml afgenomen zodat hiermee het circulerend volume bepaald kan worden, maar ook de opbrengst en klaring van de biotineRBCs en metabolomics plaats kan vinden. Daarnaast worden de verschillende populaties RBCs (vers en opgeslagen) uit de veneuze samples gehaald worden zodat hier metabolomics en enzymactiviteit in bepaald kan worden. Deze assays zullen gebruikt worden om het effect van opslagduur op enzymactiviteit te bepalen en te onderzoeken hoe getransfundeerde cellen herstellen na transfusie.

Follow-up na de studiedag

Vierentwintig en 48 uur na transfusie komen de vrijwilligers terug naar het AMC voor afname van een extra bloedsample (12 ml). Zeven, 30 en 90 dagen na transfusie worden eveneens bloedsamples afgenomen (12 ml) die worden gebruikt om vast te stellen of vrijwilligers antilichamen tegen biotine ontwikkelen. Deze data wordt gebruikt om de prevalentie van biotine-antistoffen na blotstelling aan intraveneus biotine te bepalen. De antistoffen zullen met een IgG gel card test bepaald worden (Ortho Clinical Diagnostics, MTS* Anti-IgG Card).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Screening Alle gezonde vrijwilligers (leeftijd tussen 18-35 jaar) zullen op het AMC en bij Sanquin gescreend worden alvorens inclusie. De screening omvat een anamnese met medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG en bloed- en urineonderzoek. Vrijwilligers kunnen niet aan de studie deelnemen als er afwijkingen bij de screening gevonden worden. Vrijwilligers kunnen eveneens niet aan de studie deelnemen als zij medicatie op doktersvoorschrift gebruiken, meer dan 500 ml bloed hebben verloren in de 3 maanden voorafgaand aan de screening of als zij aan een andere interventiestudie deelnemen. Als de vrijwilligers geen exclusiecriteria hebben, zullen zij gerandomiseerd worden in één van de 4 groepen. Alle geïnccludeerde gezonde vrijwilligers (n=20) zullen 35 dagen voor het experiment 1 unit volbloed bij Sanquin doneren. Hiervan zal 1 unit RBCs gemaakt worden (ongeveer 300 ml). De fabricage en opslag zullen volgens Sanquin standaarden zijn. De producten worden afhankelijk van de randomisatie in SAGM of in een alkaline bewaarvloeistof als PAGGGM, AS-7 of E-SOL opgeslagen. Elke week worden de producten gemonsterd met een steriel afnamesysteem. Twee dagen voor het experiment zullen de vrijwilligers een tweede donatie doen. Het volume hiervan zal ongeveer 200 ml zijn. Deze donatie zal met een volbloed leukodepletie filter omgezet worden in een Sanquin gevalideerd RBC transfusieproduct. Beide RBC concentraten zullen met biotine gelabeld worden. Hiervoor worden twee verschillende concentraties biotine gebruikt worden zodat de populaties met FACS volgens eerder gepubliceerde protocollen geïdentificeerd kunnen worden. Om uit te sluiten dat de concentratie biotine waarmee de cellen gelabeld worden van invloed is, wordt de helft van de verse producten met een lage concentratie biotine gelabeld en de oude producten met een hoge concentratie. Bij de andere helft worden de verse producten met een hoge concentratie biotine gelabeld en de oude producten juist met een lage concentratie. Voor de studiedag zullen de vrijwilligers tijdens de screening en tweetal bloeddonatie in totaal ongeveer 735 ml bloed doneren. Dit is gelijk aan ongeveer 15% van het circulerende volume van een man van 175. Dit volume is de maximale toegestane hoeveelheid die volgens de richtlijnen van Sanquin Bloed Bank gedoneerd mag worden. De bloeddonaties zullen echter gebruikt worden om autologe bloedproducten van te maken die de vrijwilligers op de studiedag getransfundeerd zullen krijgen waardoor de vrijwilligers het grootste gedeelte van het afgenomen bloed weer terug krijgen. Twee dagen na de tweede, kleinere donatie, zullen de vrijwilligers opgenomen worden op de medium care van het AMC. Daar zullen zij eerst een infuus met indicyanine ontvangen. Dit zal gebruikt worden om het circulerend volume te bepalen. Dit zal gevolgd worden door infusie van zowel de de biotine gelabelde 2 dagen opgeslagen RBCs als de biotine gelabelde 35 dagen opgeslagen RBCs. Tijdens de studiedag zal er bloed afgenomen worden uit een infuus. Bloed wordt vlak voor de indocyanine groen infusie, 5, 10 en 20 minuten na indocyanine groen infusie, voor transfusie en 10 minuten, 0.5, 1, 2, 4, 6 en 8 uur na transfusie afgenomen. De vrijwilligers komen 24 uur na transfusie en 2, 7, 30 en 90 dagen na transfusie terug voor follow-up samples. Deze samples worden gebruikt om de twee gelabelde populaties RBCs te isoleren zodat hier aanvullend onderzoek op verricht kan worden. De indocyanine groen gift zal gebruikt worden om het circulerend volume te bepalen. Deze bepaling is nodig om vast te stellen of er in de eerste minuten na infusie al klaring is van getransfundeerde RBCs. Deze klaring kan niet vastgesteld worden zonder eerst het circulerend volume vast te stellen. In samenwerking met een laboratorium in de Verenigde Staten, zal het energiemetabolisme van RBCs in de transfusiezak met metabolomics bepaald worden. Daarnaast zullen de getransfundeerde RBCs uit de veneuze samples geïsoleerd worden en zal hier eveneens metabolomics op toegepast worden. Deze analyses zullen gecombineerd worden met directe

enzymassays (spectrofotometrie en cytofluorometrie van bijvoorbeeld glucose-6-fosfaat dehydrogenase) om behalve de producten van enzymmatige processen ook de snelheid van de processen te bepalen. Zo kunnen we het effect van opslagduur op enzymactiviteit in de RBC bepalen en vast stellen in hoeverre de cel na transfusie herstelt. Gedurende het experiment worden de vrijwilligers gemonitord op de medium care. Er zal continue registratie plaatsvinden van de hartslag, saturatie en bloeddruk middels niet-invasieve monitoring. De samples die 1, 2, 7, 30 en 90 dagen na transfusie worden afgenomen (12 ml) worden ook gebruikt om de klaring van RBCs te bepalen en om vast te stellen of vrijwilligers antilichamen tegen biotine ontwikkelen. Deze data wordt gebruikt om de prevalentie van biotine-antistoffen na blotstelling aan intraveneus biotine te bepalen. De antistoffen zullen met een IgG gel card test bepaald worden (Ortho Clinical Diagnostics, MTS> Anti-IgG Card).

Inschatting van belasting en risico

Voordelen voor vrijwilliger: geen.

In een recent gepubliceerd onderzoek hebben wij laten zien dat het veilig en mogelijk is om biotine gelabelde autologe RBCs te transfunderen in vrijwilligers die aan lipopolysaccharide geïnduceerde endotoxemie leden. In deze studie zal geen endotoxemie opgewekt worden waardoor wij het heel onwaarschijnlijk achten dat de autologe transfusie een adverse event zal veroorzaken. Daarnaast worden alle bloedproducten volgens de kwaliteitsstandaarden van Sanquin gemaakt. gepaard zal gaan. Wij zijn van mening dat deze studie hierdoor een lage belasting is voor de gezonde vrijwilligers.

Voor transfusie worden de RBCs met biotine gelabeld zodat deze na transfusie met flow cytometrie (FACS) geïdentificeerd kunnen worden. In vivo en in vitro tests van gebiotinylerde RBCs lieten zien dat de functie en opbrengst van RBCs niet beïnvloed wordt door het labelen. In een gezonde vrijwilligersstudie bleek wel dat 12.5% van de vrijwilligers antistoffen tegen biotine ontwikkeld. Deze zijn na een jaar echter weer verdwenen en hebben geen klinische relevantie. Herhaling van een biotine gelabelde transfusie heeft geen nadelige gevolgen voor de vrijwilliger, anders dan dat de getransfundeerde cellen soms sneller uit de circulatie verdwijnen. In onze reeds gepubliceerde studie, ontwikkelde geen van de vrijwilligers antistoffen. Desondanks zullen wij monitoren of vrijwilligers antistoffen ontwikkelen. Deze monitoring is puur voor onderzoeksdoeleinden.

De vrijwilligers zullen in 3 sessies ongeveer 735 ml bloed doneren (screening, donatie van 35 dagen voor de studiedag en donatie 2 dagen voor de studiedag). Dit komt overeen met 15% van het totaal circulerend volume in een 175 cm lange, gezonde man. Deze mannen kunnen deze afname in bloedvolume zonder nadelige gevolgen weer aanmaken. Deze hoeveelheid is echter wel meer dan een standaard donatie bij Sanquin. Daarom zal het protocol ook nog ter goedkeuring voorgelegd worden aan de ethische commissie van Sanquin. Gedurende de studiedag zullen de vrijwilligers hun bloeddonaties getransfundeerd krijgen. Het totale

bloedverlies zal daardoor bij het einde van de studie minimaal zijn.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Gezonde vrijwilliger
- 2) Tussen 18 en 35 jaar oud

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Geen informed consent
- 2) Afwijkingen tijdens de screening voor inclusie bij lichamelijk onderzoek, voorgeschiedenis, ECG, bloed- en/of urineonderzoek.
- 3) Geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik
- 4) Gebruik van medicatie op doktersvoorschrift
- 5) Roken in de periode van 6 maanden voor de screening
- 6) Meer dan 500 ml bloedverlies, inclusief bloed donatie gedurende 6 maanden voor de screening
- 7) Eerder getransfundeerd
- 8) Participatie in een andere interventie studie gedurende de duur van deze studie
- 9) allergie of overgevoeligheid voor jodium(producten)
- 10) actieve schildklierproblemen

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-08-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	31-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2018
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

ID: 24366
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL59816.018.16
OMON	NL-OMON24366