

# Prospectieve beoordeling van mogelijke effecten van herhaalde toediening van hetzelfde gadolinium-gebaseerde contrastmiddel (GBCA) op motorische en cognitieve functies bij neurologisch normale volwassenen in vergelijking met een niet aan GBCA blootgestelde controlegroep\* **ODYSSEY**

Gepubliceerd: 29-09-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelstelling: Het prospectief beoordelen van het mogelijke effect van herhaalde blootstelling aan een lineair of een macrocyclisch gadoliniumgebaseerd contrastmiddel (GBCA) op de verandering van baseline tot jaar 5 in motorische en...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                         |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening                               |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52180

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Langetermijnimpact van GBCA's op motorische, cognitieve functie na CE-MRI

## Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

herhaaldelijke bloostelling aan contrastvloestof

### Aandoening

motorische en cognitieve functie bij neurologisch normale volwassenen

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** IQvia

**Overige ondersteuning:** Bayer, Bayer HG; Bracco Imaging S.p.A.; GE Healthcare Pharma LLC; Guerbet, Bracco-Byk, GE Healthcare Pharma LLC, Guerbet

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Blootstelling, Effect, GBCA, Neurologisch

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

De co-primaire eindpunten zijn de verandering van de baseline tot jaar 5 in

motorische functie en cognitieve

functie, uitgedrukt door de samengestelde z-score, gedefinieerd als de gewogen

som van de z-scores van de

individuele tests. Aangezien elk van deze tests even belangrijk wordt geacht,

krijgt elke test een gelijk

gewicht toegewezen. (Details van de specifieke motorische en cognitieve

functietests worden beschreven in

paragraaf 7.7 van het protocol.)

### **Secundaire uitkomstmaten**

Beoordeling van veranderingen ten opzichte van de baseline in het samengestelde eindpunt (jaar 1 tot 4) en elke individuele test van motorische en cognitieve functie (jaar 1 tot 5).

De aanvullende secundaire eindpunten zijn:

- Beoordeling van bijwerkingen. Het vastleggen van bijwerkingen die optreden na het ondertekenen van het ICF bij de screening, wordt uitgevoerd bij de baseline en bij elk jaarlijks bezoek.

Tekenen/symptomen, begindatum/-tijd, ernst, oorzakelijk verband, behandeling en resultaat worden vastgelegd.

- Bepaling van totale gadoliniumconcentraties in bloed-, plasma- en urinemonsters die bij de baseline en bij elk jaarlijks bezoek worden afgenomen. Als de CE-MRI bij hetzelfde bezoek wordt verkregen, worden de bloed- en urinemonsters voorafgaand aan beeldvorming afgenomen.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Contrastmiddelen op basis van gadolinium (GBCA\*s) zijn over de hele wereld sinds ongeveer 30 jaar bij meer dan 450 miljoen patiënten gebruikt. GBCA\*s zijn voor een breed palet aan ziekten essentiële adjuvantia bij MRI voor detectie en therapeutische begeleiding. De totale veiligheidsreputatie is positief, met een extreem laag percentage ernstige bijwerkingen. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. Tot 2006 werd over het algemeen aangenomen dat GBCA\*s kort na toediening door patiënten werd uitgescheiden, of dat de hoeveelheid die door het lichaam gedurende langere tijd kon worden behouden, zo klein was dat deze klinisch geen gevolgen had. 8 Maar in 2006 kwam uit twee Europese groepen 9, 10 de suggestie naar voren dat het gebruik van GBCA\*s de oorzaak zou kunnen zijn van nefrogene systemische fibrose (NSF), een zeldzame fibroserende aandoening die optreedt bij patiënten met gevorderde nierziekte, waaronder nierziekte in het eindstadium waarbij dialyse noodzakelijk is. De kans dat toediening van GBCA bij patiënten met ernstige nierziekte NSF zou kunnen veroorzaken, leidde al snel tot permanente veranderingen en beperkingen in de GBCA-etikettering en ook tot nieuwe zorgstandaarden met nierfunctietests voorafgaand aan toediening, naleving van goedgekeurde dosisschema\*s en beperkingen in het gebruik van bepaalde middelen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Dit zorgde voor een herdefiniëring van het begrip en de benadering van de veiligheid van GBCA\*s als een klasse.<sup>11</sup> Deze onderzoeken resulteerden ook in duidelijke verschillen voor wat betreft de relatieve veiligheid van afzonderlijke GBCA\*s binnen de klinisch goedgekeurde klasse. Hoewel de pathogenese van NSF niet volledig is opgehelderd, is de etiologie waarschijnlijk multifactorieel.

Desondanks hebben snelle acties en risicobeperkende maatregelen door fabrikanten, de radiologengemeenschap en toezichthoudende instanties tot een drastische afname van het aantal nieuwe NSF-gevallen geleid.

In 2013 merkten onderzoekers in Japan een verhoogde signaalintensiteit op in bepaalde regio\*s van de hersenen (globus pallidus [GP] en dentaatkernen [DN]) op niet-versterkte scans van deelnemers aan wie meerdere lineaire GBCA\*s waren toegediend.<sup>12</sup> Pas na de publicatie van 3 onderzoeken naar autopsiespecimens kon de afzetting van gadolinium in het gebied met een toegenomen

T1-signaalintensiteit (SI) worden bevestigd.<sup>3, 4, 5</sup> De McDonald-groep onderzocht 13 autopsiemonsters van personen (allen met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR]  $\geq 49$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) die  $\geq 4$  MR-onderzoeken hadden ondergaan met Omniscan en 10 autopsiemonsters van personen die nooit een GBCA hadden ontvangen.<sup>3</sup> Vergeleken met neuronale weefsels van controlepatiënten, allen met niet-detecteerbare niveaus van gadolinium, bevatten neuronale weefsels van patiënten die aan Omniscan waren blootgesteld 0,1-58,8  $\mu$ g gadolinium per gram weefsel, in een significante dosisafhankelijke relatie die correleerde met veranderingen in signaalintensiteit op T1-gewogen MR-beelden vóór contrast. De afzetting van gadolinium in het capillair endotheel en het neurale interstitium is alleen waargenomen in de contrastgroep.<sup>3</sup> De Kanda-groep beoordeelde autopsiemonsters van 5 patiënten met eGFR  $> 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> die  $\geq 2$  totale doses Magnevist (gadopentetaatdimeglumine) hadden ontvangen en ofwel Omniscan (gadodiamide) of ProHance (gadoteridol) en vergeleek deze met bevindingen van 5

autopsiespecimens van patiënten die geen GBCA's hadden ontvangen. Met behulp van inductief gekoppelde plasmamassaspectrometrie (ICP-MS) was in de Kanda-groep ook gadolinium aanwezig, niet alleen in de GP en DN maar ook in de cortex van de frontale kwab, in de witte stof van de frontale kwab en in cerebellaire witte stof, in concentraties die de concentraties in de controlegroep ruim overtroffen.<sup>5</sup> Murata et al<sup>4</sup> voerden ook een postmortem Gd-depositieonderzoek uit bij 9 overledenen met een enkelvoudige blootstelling aan 1 of meer doses van een GBCA (waaronder Gadavist [gadobutrol, 2 gevallen], ProHance [gadoteridol, 5 gevallen], MultiHance [gadobenaatdimeglumine, 1 geval] en Eovist [gadoxetaatdinatrium, 1 geval]). Ze vonden ook 9 controle-overledenen die geen MRI of geen CE-MRI hadden gehad in hun leven. Er werden weefselmonsters van huisartsen, het hoofd van de nucleus caudatus (CA), de witte stof van het semiovale centrum (CS of WMCS), het putamen (PU), de DN en de pons (PO) verzameld en geanalyseerd met ICP-MS. Bij geen van de overledenen was sprake van ernstig nierfalen. Belangrijk is dat geen van de patiënten primaire hersentumoren of cerebrale metastasen had en geen van hen cerebrale bestraling had ondergaan. Uit de resultaten van het onderzoek bleek dat Gd ook wordt afgezet in menselijk hersenweefsel met de macrocyclische middelen Gadavist en ProHance en de 2 lineaire eiwit-interactiemiddelen MultiHance en Eovist. Net als in eerdere postmortem-onderzoeken naar hersenweefsel, <sup>3, 5</sup> waren de Gd-waarden in hersenweefsel het hoogst in GP en DN, maar was Gd ook aanwezig in alle andere hersenweefselmonsters, waaronder CA, CS of WMCS, PU en PO, hoewel in veel lagere concentraties.<sup>4</sup> Het was niet mogelijk om uit deze gegevens harde conclusies te trekken over verschillen die werden waargenomen tussen verschillende middelen, aangezien voor sommige GBCA's metingen uit slechts één geval beschikbaar waren en, zoals de auteurs erkennen, eerdere GBCA-toedieningen niet konden worden uitgesloten. In een aantal onderzoeken waarbij Gd met ICP-MS werd gemeten in hersenweefsel van ratten die aan GBCA's waren blootgesteld, waren echter duidelijke verschillen zichtbaar in de inhoud van Gd tussen macrocyclische en lineaire GBCA's, <sup>13, 14, 15, 16</sup> en ook binnen elke klasse lineaire en macrocyclische GBCA's.<sup>16, 17</sup> De detectie van behouden Gd in menselijk hersenparenchym na herhaalde intraveneuze toediening was om verschillende redenen onverwacht, niet in het minst doordat de toegediende GBCA-moleculen niet in staat werden geacht om door een intacte bloed-hersenbarrière (BHB) te gaan. De vraag hoe de behouden Gd aan de andere kant van de BHB binnen het menselijk hersenparenchym te vinden was, bleef dus een ander aspect van de puzzel die opgelost moest worden. In een recente publicatie van McDonald et al. werd de aanwezigheid van intraparenchymaal behouden Gd gecontroleerd bij volledige afwezigheid van bekende verstoringen van de BHB.<sup>6</sup> Deze observatie draagt bij aan het groeiende bewijsmateriaal dat het cerebrospinaal vocht (CSF) en het glymfatisch systeem een rol spelen bij de normale biodistributie van intraveneus toegediende GBCA's, ook bij afwezigheid van significante nierziekte. Deze bevindingen lijken die van een dierproef door Jost et al<sup>18</sup> te ondersteunen en die van klinische studies door Öner et al, <sup>19</sup> Iliff et al, <sup>20</sup> Naganawa et al, <sup>21</sup> en anderen <sup>22, 23</sup> die de normale rol hebben gedocumenteerd die het CSF en het glymfatisch systeem spelen in de biodistributie van intraveneus toegediende

GBCA\*s en de waarschijnlijke rol bij het bieden van een route naar het hersenparenchym dat de verder intacte BHB omzeilt. Hoewel de biologische halfwaardetijden van 1 tot 2 uur die normaal gesproken voor GBCA\*s worden gemeld goed bekend zijn, brengt dit de intrigerende mogelijkheid met zich mee dat een kleinere component van de toegediende dosis tijdens de glymfatische overgangsfase een langere effectieve biologische halfwaardetijd kan hebben. Er zijn na meerdere toedieningen van lineaire of macrocyclische GBCA\*s geen histologische afwijkingen gedetecteerd in de hersenen van dieren.<sup>14, 16</sup> Bovendien bleken uit onderzoek geen morfologische veranderingen of duidelijke weefselreacties, zoals degeneratie of ontsteking. Deze bevindingen komen overeen met de weinige beschikbare klinische gegevens over het gebrek aan duidelijke histologische veranderingen in delen van de DN van patiënten, waaronder kinderen <sup>7</sup> die Omniscan kregen tot een totale cumulatieve dosis van 500 ml<sup>3, 6</sup> en andere middelen, waaronder lineaire en macrocyclische GBCA\*s.<sup>24</sup> Tot slot zijn er tot op heden geen neurologische symptomen of aandoeningen in verband gebracht met een abnormale toename van T1-siginaalintensiteit in diepe hersengebieden. Daarnaast hebben Welks et al een populatiestudie uitgevoerd waarin geen statistisch bewijs werd gevonden voor een verband tussen blootstelling aan GBCA\*s en de ontwikkeling van parkinsonisme bij oudere patiënten.<sup>25</sup> Uit onderzoeken naar het detecteren en meten van elementaire Gd in hersenweefsel na blootstelling aan GBCA\*s is gebleken dat de hoogste niveaus zich in de DN en de GP bevonden.<sup>3, 4, 5, 24</sup> Aangezien GP-laesies doorgaans in verband worden gebracht met motorische stoornissen, waaronder parkinsonisme, tremor, en dystonie,<sup>26, 27, 28</sup> ondersteunen de resultaten uit het Welk-onderzoek niet de hypothese dat toediening van GBCA bij het gemelde dosisregime in verband wordt gebracht met parkinsonisme.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstelling:

Het prospectief beoordelen van het mogelijke effect van herhaalde blootstelling aan een lineair of een macrocyclisch gadoliniumgebaseerd contrastmiddel (GBCA) op de verandering van baseline tot jaar 5 in motorische en cognitieve functie bij neurologisch normale volwassenen in vergelijking met een gematchte controlegroep zonder blootstelling aan GBCA.

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de verandering ten opzichte van de baseline in de samengestelde eindpunten (motorisch en cognitief) op elk van de tijdstippen na de baseline (jaar 1 tot 4) bij aan GBCA blootgestelde deelnemers in vergelijking met de controlegroep.
- Het beoordelen van de verandering ten opzichte van de baseline voor elk van de individuele tests (motorisch en cognitief) op elk van de tijdstippen na de baseline (jaar 1 tot 5) bij aan GBCA blootgestelde deelnemers in vergelijking met de controlegroep.
- Het beoordelen van de veiligheid door verzameling van bijwerkingen.

- Het beoordelen van de totale Gd-concentraties (gemeten in een centraal laboratorium) in bloed- en urinemonsters afgenomen bij blootgestelde deelnemers en controled deelnemers op het moment van het jaarlijkse bezoek.

## Onderzoeksopzet

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd als een prospectief, multinational, multicentrisch, longitudinaal cohortonderzoek met 2 groepen met deelnemers die zijn blootgesteld aan GBCA's (lineair of macrocyclisch; in dit onderzoek zijn geen generieke middelen toegestaan) en een gematchte controlegroep van deelnemers die niet aan GBCA zijn blootgesteld. Toewijzing aan GBCA zal niet-gerandomiseerd zijn, maar wordt gebaseerd op de medische behoefte en de gebruikelijke institutionele praktijk.

Alle deelnemers moeten neurologisch normale volwassenen zijn. Deelnemers in de GBCA-groepen zullen naar verwachting  $\geq 5$  CE-MRI's ondergaan om het verband van herhaalde toediening van GBCA's te beoordelen. Alle GBCA-deelnemers krijgen gedurende het hele onderzoek hetzelfde GBCA. Deelnemers in de controlegroep mogen in het verleden nooit blootgesteld zijn geweest aan GBCA en mogen tijdens het onderzoek geen GBCA's krijgen; ze zullen echter de klinisch geïndiceerde beeldvorming blijven ontvangen die benodigd is (inclusief maar niet beperkt tot UE-MRI en/of niet-versterkte/versterkte computertomografie [CT], echografie [US] en/of röntgenfoto).

Alle deelnemers zullen een neurologische functiebeoordeling ondergaan op basis van een groot aantal motorische en cognitieve tests die in de loop van  $\geq 5$  jaar jaarlijks worden uitgevoerd.

## Inschatting van belasting en risico

n/a

## Contactpersonen

### Publiek

IQvia

Al. Stamboliiski blvd 103  
Sofia 1303  
BG

## Wetenschappelijk

IQvia

Al. Stamboliiski blvd 103  
Sofia 1303  
BG

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De deelnemer moet een volwassene zijn die wettelijk meerderjarig is en jonger is dan 65 jaar.
2. De deelnemer moet neurologisch normaal zijn, gedefinieerd als vrij van instabiele neurologische en psychiatrische ziekte, bevestigd door een normaal neurologisch onderzoek bij de screening.
3. De deelnemer stemt ermee in om gedurende 5 opeenvolgende jaren volgens het protocol te worden getest
4. De deelnemer (blootgesteld aan GBCA of controlegroep) stemt ermee in om bij de inschrijving en aan het einde van de observatieperiode (5 jaar) een niet-versterkte magnetische resonantiebeeldvorming (UE-MRI) van de hersenen te ondergaan.
5. Patiënt is gelieerd aan nationale ziektekostenverzekering volgens lokale wettelijke vereisten, indien van toepassing.
6. Deelnemers moeten ten minste 1 van de volgende indicaties hebben:
  - Matig tot hoog risico op borstkanker of borsten met hoge dichtheid die borstkankerscreening ondergaan met MRI.
  - Verhoogd prostaatspecifiek antigeen (PSA) en actief diagnostisch toezicht op prostaatkanker.
  - Chronische leverziekte (bijv. levercirrose beperkt tot Child-klasse A, chronische hepatopathie na hepatitis of primaire scleroserende cholangitis)

voor toezicht op de ontwikkeling van hepatocellulair carcinoom.

- Laaggradige colorectale kanker of neuro-endocriene tumor die wordt gescreend op levermetastasen.
- Branch-duct intraductaal papillair mucineus neoplasma (IPMN) van de alvleesklier (maximale grootte  $\leq 2$  cm) onder beeldvormingsbewaking.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Gelijktijdige neurologische en/of psychiatrische ziekte (of behandelingen), aangetoond door voorgeschiedenis of bepaald in het neurologische onderzoek bij de screening, die de resultaten van de motorische en cognitieve tests van het onderzoek zouden kunnen beïnvloeden. Voorbeelden zijn inclusief maar niet beperkt tot:

- Cerebrovasculaire ziekte.
- Multiple sclerose.
- Neurodegeneratieve ziekte.
- Maligne ziekte anders dan vermeld bij indicaties.
- Carcinoïdtumoren.
- Epilepsie.
- Eerdere neurochirurgie.
- Psychotische stoornissen of enige eerdere psychotische episode niet anders gespecificeerd (NOS) - enige gedocumenteerde voorgeschiedenis van chronische schizofrenie.
- Remitterende of huidige medisch bevestigde ernstige depressieve stoornis of bipolaire stoornis.
- Voorgeschiedenis van langdurige ernstige depressie of bipolaire affectieve stoornis met een actieve episode in de afgelopen 2 tot 5 jaar.
- Neurologische ontwikkelingsstoornissen (bijv. trisomie 21).
- Ongecontroleerde ernstige migraine.
- Ongecontroleerde of gecontroleerde angst of depressie binnen 6 maanden vóór inschrijving.
- Screeningscores  $\leq 24$  op de MMSE en/of  $\geq 11$  op de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

2. Eerdere, geplande of lopende chemotherapie of bestraling van de hersenen

3. Gebruik van gelijktijdige medicatie die van invloed is op de neurocognitieve of motorische functie (een geautoriseerde uitzondering is eenmalige inname vóór de onderzoeks-MRI vanwege angst, indien toegediend na de motorische en cognitieve beoordeling):

- Regelmatig gebruik van benzodiazepinen of niet-benzodiazepine hypnotica. Langwerkende benzodiazepinen (diazepam) mogen niet worden toegediend binnen 24 uur voorafgaand aan cognitieve tests.
- Kort-/middellangwerkende benzodiazepinen (bijv. alprazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam), behalve chronisch gebruikt voor slaap en in een stabiele dosis gedurende 8 weken voorafgaand aan screeningsbezoek 1 of 12 uur

voorafgaand aan cognitieve tests.

- Regelmatig gebruik van anticholinergica (anticholinergica voor blaascontrole met beperkte cognitieve effecten is toegestaan).
- Langdurig gebruik van corticosteroïden of methotrexaat, cladribine.
- Regelmatig gebruik van antidepressiva (bijv. anticholinerge, tricyclische, monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers), norepinefrine-dopamine-heropnameremmers (NDRI\*s) selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI\*s), serotonine- en norepinefrineheropnameremmers (SNRI\*s) of lithium, anti-epileptica en/of antipsychotica: gebruik van antidepressiva is toegestaan indien in stabiele doses gedurende 8 weken voorafgaand aan het screeningbezoek. Antipsychotica die op regelmatige basis worden gebruikt, met uitzondering van lage doses atypische antipsychotica (bijv. risperidon, aripiprazol of quetiapine), anticonvulsiva met beperkte cognitieve effecten, zoals lamotrigine, pregabaline, levetiracetam voor de behandeling van pijn, en andere niet-epilepsie-indicaties, zijn toegestaan als dat nodig is of als ze worden gebruikt in een stabiele dosis gedurende 8 weken voorafgaand aan het screeningbezoek
- CZS-stimulantia (bijv. voor aandachtstekort-/hyperactiviteitsstoornis [ADHD])

4. Drug- of alcoholmisbruik, bepaald door de onderzoeker.

5. Alcoholische cirrose.

6. Elke voorgeschiedenis of aanwezigheid van een andere relevante chronische ziekte die deelname aan het onderzoek verhindert of neurofunctietests kan verstoren.

7. Nierziekte, gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, berekend aan de hand van de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-formule of de Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-vergelijking.

8. Voorgeschiedenis van omgevings-/beroeps-/andere blootstelling aan een of meer chemische stoffen die de cognitieve en/of motorische functie kunnen beïnvloeden, inclusief maar niet beperkt tot zware metalen (arsenicum [As], cadmium [Cd], loodmangaan [Mn] en kwik [Hg]), pesticiden, oplosmiddelen of koolstofmonoxide.

9. Verwachte, huidige of eerdere aandoeningen (medisch, psychologisch, sociaal of geografisch) die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de deelnemer of zijn/haar vermogen om deel te nemen aan het onderzoek in gevaar kunnen brengen (bijv. klinisch significante vitamine B12-deficiëntie, foliumzuurdeficiëntie, ongecontroleerde schildklierdisfunctie uit de medische voorgeschiedenis).

10. Klinische indicaties waarvoor > 1 contrastversterkte magnetische resonantiebeeldvorming (CE-MRI) per 6 maanden nodig is.

11. Ontvangst van een onderzoeksproduct of deelname aan een ander klinisch onderzoek binnen 30 dagen voorafgaand aan inschrijving in dit onderzoek of tijdens inschrijving in dit onderzoek.

12. Eerdere inschrijving in dit onderzoek.

13. Zwanger of borstvoeding gevend (lacterend).

14. Aanwezigheid van metaalhoudende gewrichtsimplantaten/prothesen.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------|
| Fase onderzoek:  | 4                                                |
| Type:            | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Anders                                           |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd                              |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd                          |

**Doel:** Anders

## Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 31-03-2022               |
| Aantal proefpersonen:   | 15                       |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Dotarem                                                |
| Generieke naam: | gadoteerzuur                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Gadovist                                               |
| Generieke naam: | gadobutrol                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | MultiHance                                             |
| Generieke naam: | gadobeenzuur                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Primovist                                              |
| Generieke naam: | dinatriumgadoxetaat                                    |

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | ProHance                                               |
| Generieke naam: | gadoteridol                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 29-09-2021                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 24-10-2022                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden) |

## 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  | EUCTR2019-004730-42-NL |
| CCMO     | NL78113.099.21         |