

Onderzoeksprogramma Postpartum Psychiatrie Erasmus MC Rotterdam

Gepubliceerd: 13-12-2016 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Het algemene doel van deze studie is om de pathofysiologie van postpartum stemmingsstoornissen te onderzoeken en de voorspellers van de longitudinale uitkomst te bepalen. Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten De primaire doelstelling is om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Psychiatrische stoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53094

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPPER

Aandoening

- Psychiatrische stoornissen NEG

Synoniemen aandoening

postpartum stemmingsstoornis; postnatale psychiatrische stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kernspintomografie, Postpartum stemmingsstoornissen, Recidief,

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling is om de onderliggende neurobiologie van primaire postpartum stemmingsstoornissen te onderzoeken **met behulp van longitudinale neuroimaging. Beeldvorming van de hersenen zal plaatsvinden tijdens de acute episode (mediaan 4 weken na de bevalling) en na volledige remissie (12 maanden na het ontstaan van de episode). Alle MRI-scans zullen worden gemaakt door een getrainde onderzoeker en getrainde onderzoeksassistent. Het scanprotocol bevat een structureel MRI-onderzoek van het gehele brein in combinatie met Diffusion Tensor Imaging (DTI), functionele MRI (fMRI) scans en Magnetische Resonantie Spectroscopie (MRS).

Omdat ons vorige onderzoek mogelijk een auto-immuun gerelateerde oorzaak toonde van postpartum stemmingsstoornissen, verwachten we veranderingen in de witte stof. Daarom zal onze primaire uitkomstmaat witte stof integriteit zijn, gemeten aan de hand van de fractionele anisotropie (FA). Fractionele anisotropie is de meest algemeen gebruikte DTI-gebaseerde index in hersenonderzoek. Fractionele anisotropie verschaft een grijsschaal, 2D, waarbij er verschillen optreden in diffusie anisotropie met intensiteitsgrenzen tussen nul en één. In de witte stof, is de anisotropie hoog, als gevolg van een snelle diffusie langs de vezels en langzame diffusie perpendicular van de vezels. In grijze stof en de liquor cerebrospinalis, nadert de anisotropie nul omdat de diffusiviteit gelijk is in alle richtingen. Witte stof afwijkingen leiden tot

een daling van de fractionele anisotropie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten omvatten het longitudinale beloop van vrouwen met een primaire postpartum stemmingsstoornis en voorspellende factoren voor het longitudinale beloop (en dus voor de noodzaak van langdurige farmacologische onderhoudstherapie). Onze belangrijkste variabele is een recidief van de stemmingsstoornis. Een recidief wordt gedefinieerd als het optreden van affectieve of psychotische symptomen die voldoen aan de DSM-IV-R criteria en ernstig genoeg zijn om behandeling te starten. We zullen een duidelijk onderscheid maken tussen terugval na een volgende zwangerschap versus een terugval buiten de postpartum periode, waardoor het onderscheid kan worden gemaakt tussen vrouwen met episodes van affectieve psychose geheel beperkt tot de postpartum periode versus degenen met een levenslange stemmingsstoornis.

Onze eerdere onderzoek wees uit dat het risico op een recidief bij vrouwen met uitsluitend psychoses tijdens de postpartum periode 31% (95% CI = 22, 42) is zoals afgeleid werd uit 13 studies, 595 bevallingen en 528 patiënten. Het risico van postpartum episode (affectieve psychose, manie, gemengde episode of terugval tot ziekenhuisopname) was significant hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van postpartum psychose (29%, 95% CI = 20, 41) in vergelijking met vrouwen met meer chronische vormen van een bipolaire stoornis. Verder, in schril contrast met de hoge terugval bij vrouwen met een bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap, lopen vrouwen met een geschiedenis van psychose beperkt tot de postpartum periode geen verhoogd risico op psychiatrische

episodes tijdens de zwangerschap.

Onze hypothese is dat voorspellende factoren voor het longitudinale beloop kunnen zijn:

- a. tijdstip van ontstaan
- b. genetische kwetsbaarheid
- c. immuungerelateerde kwetsbaarheid

a. Tijdstip van ontstaan

Het begin en de ernst van postpartum stemmingsstoornissen **in de vroege postnatale periode zijn niet alleen van diagnostische belang, maar kan mogelijk ook de conversie naar een levenslange stemmingsstoornis voorspellen.

Verschillende klinische deskundigen hebben het perspectief dat een heel vroeg ontstaan van postpartum stemmingsstoornissen meer kans heeft op een bipolaire diathese, vooral als prominent manische symptomen aanwezig zijn. Daarentegen vanuit een neurobiologische perspectief, kan een zeer vroeg begin suggestief zijn voor een gunstig ziekteverloop (postpartum stemmingsstoornis alleen beperkt tot de postpartum periode), omdat in de eerste week postpartum de voornaamste fysiologische veranderingen (endocriene, immunologische) optreden.

Onze Deense collega's rapporteerden dat primiparae na de geboorte van hun kind een verhoogd risico hebben op een ziekenhuisopname met een psychiatrische stoornis, met het hoogste risico 10 tot 19 dagen postpartum (relatief risico

[RR], 7,31; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 5,44-9,81) Dit is in

overeenstemming met ons eerdere onderzoek; we vonden een mediaan begin van

postpartum psychose 8 dagen na de bevalling, (interquartile range 5-14) in ons klinische cohort. Wij zullen de gegevens van het eerste contact met de geestelijke gezondheidszorg als datum van het ontstaan van de stemmingsstoornis gebruiken. Onze hypothese is dat een eerder begin zal overeenkomen met een gunstiger beloop van de ziekte.

b. Genetische kwetsbaarheid

Informatie over de familiegeschiedenis van zowel bipolaire als postpartum episodes geven een unieke blik op de mate waarin de genetische kwetsbaarheid voor postpartum stemmingsstoornissen **en bipolaire stoornis kan worden onderscheiden of wordt gedeeld. Het is bekend dat de erfelijkheid van bipolaire stoornis wordt geschat tot aan 80%. Bovendien is er steeds meer bewijs van een grote erfelijkheid voor postpartum episodes van affectieve psychose. Onze Deense collega's vonden dat een bipolaire familie psychopathologie een belangrijke risicofactor is voor het eerste optreden van psychiatrische episodes in de postpartum periode. Het is interessant om te onderzoeken wat het risico van een verder bipolaire beloop zal zijn na een primaire episode, als ook als een familielid lijdt aan een bipolaire affectieve stoornis. Bovendien zullen we binnen een groter consortium, genetische loci onderzoeken, die zijn geassocieerd met gevoeligheid voor ernstige postpartum aandoeningen. Onze hypothese is dat een bipolaire familiegeschiedenis een belangrijke risicofactor is voor een bipolair ziekteverloop.

c. Immuungerelateerde kwetsbaarheid

Interessant is dat de pathofysiologie van iedere niet-psychiatrische aandoening met een postpartum opvlammend patroon, veroorzaakt wordt door immuun dysfunctie, waaronder reumatoïde artritis, multiple sclerose, auto-immuun gerelateerde schildklier disfunctie, auto-immuun hepatitis, en myasthenia gravis.

Gemeenschappelijke kenmerken van deze zwangerschapsgerelateerde auto-immuunziekten omvatten familiair voorkomen, de progressie van subklinische tot klinische ziekte, een cyclisch exacerbatie-remissie patroon, en een hoog recidief risico bij volgende zwangerschappen. Postpartum stemmingsstoornissen bezitten ook deze klinische kenmerken en we stellen daarom dat postpartum activering van het immuunsysteem centraal ligt in de pathogenese van deze postpartum stemmingsstoornissen. Ons eerdere werk toonde aan dat patiënten met postpartum psychose significant vaker de ziekte van Hashimoto en pre-eclampsie hebben, waarvan bij beide een auto-immuun etiologie is vastgesteld. Onlangs hebben we aangetoond dat een kleine subgroep van patiënten last had van niet gediagnosticeerde autoimmuun encefalitis. Tenslotte zagen we afwijkingen in monocyt-activatie van T-celfunctie en tryptofaan afbraak bij patiënten met postpartum psychose tijdens de acute fase van de ziekte in vergelijking met postpartum controles, allen suggestief voor immuunsysteem dysfunctie. We willen daarom onderzoeken of immuunsysteem afwijkingen voorspellend zijn voor het ziekteverloop.

Een andere secundaire uitkomstmaat zal de vroegkinderlijke ontwikkeling zijn van de kinderen wiens moeder aan de OPFER studie meedoet.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De postpartum periode gaat gepaard met een sterk verhoogd risico op het ontstaan van ernstige psychiatrische ziektes. De drie belangrijkste aandoeningen die geassocieerd zijn met de bevalling zijn de kraamtranen, een postnatale depressie en een postpartum psychose. Kraamtranen zijn milde stemmingswisselingen die veel voorkomen tijdens de vroege postpartum periode. In tegenstelling tot de kraamtranen, zijn een postpartum depressie en een postpartum psychose, ernstige klinische aandoeningen, die hier postpartum stemmingsstoornissen genoemd worden.

Postpartum depressie is een klinisch syndroom met matige tot ernstige depressieve symptomen, dat langer duurt dan de kraamtranen en een grote impact heeft op het gezin. De prevalentie van postpartum depressie is ongeveer 10% en het treedt, volgens de definitie in de DSM-IV, binnen 4 weken na de geboorte op. De meeste onderzoekers suggereren echter dat een postnatale depressie kan ontstaan binnen het eerste jaar postpartum. De symptomen van een postpartum depressie zijn over het algemeen niet te onderscheiden van ernstige depressie die op een ander moment in het leven optreedt, en omvatten onder andere een depressieve stemming, anhedonie, laag energiepeil en schuldgevoelens. Er zijn echter subtiele verschillen, zoals: (a) moeite met slapen als de baby slaapt, (b) het gebrek aan plezier in de moederlijke rol, (c) schuldgevoelens met betrekking tot het ouderschap.

Postpartum psychose is de meest ernstige vorm van een postpartum psychiatrische ziekte, met een prevalentie in de algemene populatie van 0,1%. Postpartum psychose komt het meest voor bij primiparae zonder psychiatrische voorgeschiedenis en over het algemeen manifesteert het ziektebeeld zich acuut binnen 4 weken na de bevalling. Het relatieve risico op het begin van een affectieve psychose zoals manie of psychotische depressie is 23 keer hoger binnen 4 weken na de bevalling, in vergelijking met andere periodes in het leven van een vrouw. De symptomatologie is affectief en ernstig, met inbegrip van acute manie, depressie of een gemengde toestand. Psychotische symptomen komen vrijwel uitsluitend voor tijdens affectieve instabiliteit. De eerste klinische evaluatie van postpartum psychose vereist een grondig lichamelijk en neurologisch onderzoek.

Vanuit onderzoeksoptiek, zijn postpartum stemmingsstoornissen één van de weinige psychiatrische aandoeningen waarvan de etiologie onbekend is. Een bevalling is de verantwoordelijke trigger voor postpartum stemmingsstoornissen, maar er zijn veel belangrijke vragen met betrekking tot pathofysiologie en prognose die onbeantwoord blijven.

Rationale primaire uitkomstmaat

Dit zal de eerste neuroimaging studie zijn die wordt uitgevoerd bij vrouwen met een ernstige postpartum psychiatrische aandoening. Het primaire doel is om de onderliggende neurale mechanismen van postpartum stemmingsstoornissen te onderzoeken, met een bijzondere aandacht voor de witte stof integriteit. Ons vorige onderzoek leverde nieuw bewijs voor een centrale rol van het immuunsysteem in de pathogenese van postpartum aandoeningen. De kraamtijd staat bekend als een risicovolle periode voor demyeliniserende auto-immuunziekten van het centrale zenuwstelsel, zoals multiple sclerose, neuromyelitis optica en het radiologisch geïsoleerd syndroom- de voorloper van multiple sclerose. Tijdens de postpartum periode is er een sterk verhoogd risico op zowel het ontstaan als terugval van deze demyeliniserende ziekten, net zoals bij postpartum stemmingsstoornissen. Interessant is dat psychotische symptomen niet zelden worden waargenomen bij patiënten met multiple sclerose. Daarnaast, zijn klinische kenmerken van demyelinisatie waargenomen bij een aanzienlijk aantal patiënten met anti-NMDA receptor encefalitis, waarbij psychose vaak is waargenomen, waaronder postpartum psychose. Het is aangetoond dat witte stof afwijkingen de centrale pathofysiologische oorzaak van multiple sclerose zijn, zelfs in gebieden die normaal lijken te zijn op standaard Magnetic Resonance Imaging (MRI). Een meer subtiele vorm van witte stof pathologie is aangetoond bij bipolaire patiënten door middel van beeldvorming en postmortale immunohistochemie. Het is ook aangetoond bij patiënten met een unipolaire depressie. Zowel grijze als witte stof afwijkingen zijn tijdens de vroege stadia van bipolaire stoornis aanwezig. Deze afwijkingen zijn bij een bipolaire stoornis van potentiële pathofysiologische betekenis gezien het feit dat ze geassocieerd zijn met een slechte klinische en functionele uitkomst met cognitieve achteruitgang, suicide pogingen en behandelingsresistentie.

De ontwikkeling van moderne neuroimaging technieken, zoals diffusion tensor imaging, heeft ervoor gezorgd dat witte stof afwijkingen en de daaruit voortvloeiende abnormale functionele connectiviteit gedetailleerder onderzocht kunnen worden. Om de onderliggende neurobiologie van het ontstaan van postpartum stemmingsstoornissen te onderzoeken, maken we gebruik van een longitudinaal prospectief design, met gebruik van neuroimaging in de acute fase en na volledige remissie. We zullen specifiek kijken naar het witte stof volume (structurele imaging), naar de microstructuur van de witte stof in het gehele brein en specifieke regio's (dti MRI) en functionele connectiviteit (fMRI) onderzoeken. Daarnaast zullen we de lithiumconcentratie in de hersenen onderzoeken met magnetische resonantie spectroscopie (MRS). Onze algemene hypothese is dat de witte stof integriteit is aangetast bij vrouwen met postpartum stemmingsstoornis, en we mogelijk onderscheid kunnen maken tussen vrouwen met een levenslange stemmingsstoornis ten opzichte van mensen met een kwetsbaarheid beperkt tot de postpartum periode.

Rationale secundaire uitkomstmaten

In de huidige klinische praktijk krijgen de meeste vrouwen met een ernstige primaire episode postpartum een diagnose van een levenslange stemmingsstoornis,

meestal een bipolaire stoornis. Met een adequate behandeling bereiken bijna alle vrouwen met een postpartum stemmingsstoornis een volledige remissie. Ma deze volledige remissie, krijgen veel vrouwen de aanbeveling om langdurig farmacologische onderhoudstherapie te gebruiken. De achterliggende gedachte voor deze aanbeveling is het voorkomen van latere psychotische en affectieve episoden. Echter, hebben retrospectieve studies aangetoond dat een aanzienlijk deel van de vrouwen met een postpartum stemmingsstoornis geen verhoogd risico heeft op een nieuwe episode buiten de postpartum periode. Deze vrouwen ontwikkelen geen permanente bipolaire stoornis, waarbij het gevolg is dat deze vrouwen onnodig zouden worden blootgesteld aan de potentieel ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen. Ze hebben kwetsbaarheid voor een stemmingsstoornis die beperkt is tot de postpartum periode.

Hieruit volgt dat vrouwen met een postpartum stemmingsstoornis een verschillend ziektebeloop kunnen hebben:

- Levenslange stemmingsstoornis met episodes buiten de postpartum periode
- Stemmingsstoornis die alleen maar optreedt in de postpartum periode

Het onderscheid is klinisch zeer relevant gezien het feit dat de huidige praktijk waarin alle vrouwen met een postpartum stemmingsstoornis gediagnosticeerd worden met een klassieke bipolaire stoornis, er waarschijnlijk toe heeft geleid dat een aanzienlijk deel van de vrouwen langdurige farmacotherapie krijgt zonder enig potentieel voordeel.

Daarom is een tweede doel van ons onderzoek om het longitudinale verloop van vrouwen te beschrijven met een primaire postpartum stemmingsstoornis. Op basis van eerder onderzoek, veronderstellen we dat 60% van de vrouwen een klassieke bipolaire stoornis heeft, terwijl 40% van de vrouwen een kwetsbaarheid zal vertonen voor psychose of depressie die is beperkt tot de postpartum periode.

Onze belangrijkste variabele is een recidief van de stemmingsstoornis. Een recidief wordt gedefinieerd als het optreden van a

Doel van het onderzoek

Het algemene doel van deze studie is om de pathofysiologie van postpartum stemmingsstoornissen te onderzoeken en de voorspellers van de longitudinale uitkomst te bepalen.

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten

De primaire doelstelling is om de onderliggende neurobiologie van primaire postpartum stemmingsstoornissen te onderzoeken met behulp van longitudinale neuroimaging.

Onze algemene hypothese is dat de witte stof integriteit bij vrouwen met een postpartum stemmingsstoornis wordt aangetast, waarbij er mogelijk onderscheid gemaakt kan worden tussen vrouwen met een klassieke bipolaire stoornis versus mensen met een kwetsbaarheid voor een stemmingsstoornis die beperkt blijft tot de postpartum periode.

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

Secundaire doelstellingen zijn het beschrijven van het longitudinale verloop van vrouwen met een primaire postpartum stemmingsstoornis en het bepalen van voorspellende factoren voor het longitudinale beloop (en dus voor de noodzaak van langdurige farmacologische onderhoudstherapie).

We veronderstellen, op basis van eerdere studies, dat vrouwen met een postpartum stemmingsstoornis ingedeeld kunnen worden in twee primaire subgroepen; vrouwen bij wie postpartum psychose of depressie het ontstaan vertegenwoordigt van een levenslange bipolaire stoornis (60%) en vrouwen waarin episodes van affectieve psychose of depressie beperkt blijven tot de postpartum periode (40%). Onze belangrijkste secundaire variabele is een recidief die zal worden gedefinieerd als het optreden van affectieve of psychotische symptomen die voldoen aan de DSM-IV-R-criteria en ernstig genoeg zijn voor de start van behandeling. We zullen een duidelijk onderscheid maken tussen terugval na een volgende zwangerschap versus een terugval buiten de postpartum periode, waardoor het onderscheid gemaakt kan worden tussen vrouwen met episodes van affectieve psychoses geheel beperkt tot de postpartum periode versus degenen met een levenslange stemmingsstoornis.

Daarbij veronderstellen we dat de voorspellende factoren voor het longitudinale beloop mogelijk kunnen zijn:

- (a) tijdstip van ontstaan
- (b) genetische kwetsbaarheid
- (c) immuungerelateerde kwetsbaarheid

Een andere secundaire doelstelling zal het in kaart brengen van de vroegkinderlijke ontwikkeling zijn van de kinderen wiens moeder aan de OPPER studie meedoet.

Onderzoeksopzet

Ontwerp: Longitudinale naturalistische prospectieve cohort studie

Duur: Dit is een doorlopende prospectieve cohort studie

Follow-up: 4 jaar

Instelling: Dit is een multicenter prospectieve cohort studie in Nederland waarin drie instellingen voor geestelijke gezondheidszorg zullen samenwerken: Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht en Leids Universitair Medisch Centrum.

Deze studie is een longitudinale klinische cohort studie waarbij door middel van MRI de witte stof integriteit onderzocht wordt om de onderliggende neurobiologie van postpartum stemmingsstoornissen te kunnen bepalen (primaire uitkomstmaat).

Patienten zullen worden geworven via het Onderzoeksprogramma Postpartum Psychiatrie Erasmus MC Rotterdam (OPPER). Daarnaast wordt een gezonde controlegroep van vrouwen uit de normale populatie gematched aan de patienten

op demografische gegevens en postpartum interval bij de neuroimaging. De longitudinale opzet van deze studie met matchende postpartum controles is de ideale aanpak voor zowel within-subject en between-groups vergelijkingen.

Inschatting van belasting en risico

Het ontwerp van de studie is niet-therapeutisch. De risico's van deelname zijn minimaal. Er zijn geen bijwerkingen van MRI bekend. Bovendien zijn er geen contrastmiddelen, sedatie of röntgenstraling nodig. De belasting voor de patiënten zal de tijdsduur van het scannen zijn. De belasting voor de gezonde controlegroep zal vooral de bezoeken aan het Erasmus MC en de tijdsduur van de onderzoeksmomenten betreffen. De informatiebrief voor de deelnemers bespreekt de mogelijke voor- en nadelen van de studie. Belangrijk voordeel van de OPPER studie is dat dit onderzoek ons zowel meer inzicht geeft in de etiologie van postpartum stemmingsstoornissen, als inzicht in risico- en beschermende factoren, waardoor we onze klinische besluitvorming kunnen optimaliseren.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan de OPPER studie, moet een deelnemer aan de volgende criteria voldoen (inclusie criteria OPPER studie);, Inclusie criteria patiënten:

- Leeftijd: 18-45
- Postpartum onstane psychose, manie of ernstige depressie
- Getekend informed consent, Ook zal aan de ouders informed consent worden gevraagd voor deelname van hun kind (2-5 jaar)aan de studie.

Inclusie criteria gezonde proefpersonen:

- Leeftijd: 18-45
- Niet bekend met een DSM-V diagnose
- Schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële deelnemer die aan één van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan de OPPER studie (exclusie criteria OPPER studie):

- Patiënten die niet in staat zijn om de informatie te begrijpen en informed consent te geven. En patiënten die niet in staat zijn om te lezen of schrijven.
- Drugs / alcoholafhankelijkheid in de afgelopen 3 maanden
- Mentale retardatie (IQ <80)
- Ernstige medische aandoening, Aanvullende exclusiecriteria voor MRI scan: Vrouwen worden uitgesloten van de scan fase van de studie indien ze contra-indicaties hebben voor een MRI scan, zoals metaalbevattende implantaten. Voordat de MRI-scan plaats vindt moeten alle deelnemers een vragenlijst invullen om te screenen op contra-indicaties (zie Onderzoeksprotocol bijlage F1a).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-01-2017
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Afgewezen	
Datum:	24-12-2022
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
CCMO	NL58913.078.16