

axiale spondyloartritis, internationale uitkomst meting (AXIOMA)

Gepubliceerd: 18-01-2021 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

HYPOTHESE i. Een IdCT-score die syndesmofytenvorming en facetgewrichtsankylose omvat, zal een score overtreffen die alleen syndesmofyten (CTSS) omvat. ii. IdCT heeft betere 'psychometrische eigenschappen' dan CR bij de beoordeling van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54129

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AXIOMA

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

axiale spondyloartritis, ziekte van Bechterew

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zuyderland Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, AbbVie, Galapagos, Novartis, Pfizer, UCB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: meetinstrument, spondyloartritis, structurele schade, uitkomst

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Validatie van de CTSS en CTFASSS in een onafhankelijk cohort, volgens de

Outcome OMERACT-filter (truth, discrimination, feasibility)

Secundaire uitkomstmaten

8.1.2. Parameters/eindpunten van het secundaire onderzoek (indien van toepassing)

- Vergelijking van de psychometrische eigenschappen (bijv. discriminatie) tussen IdCT en CR bij de beoordeling van de progressie van structurele schade;
- Vergelijking tussen een IdCT-score met inbegrip van syndesmofytenvorming en facetgewrichtsankylose (CTFASSS, in ontwikkeling) en een score die alleen syndesmofyten (CTSS) omvat;
- Schatting van de potentiële vermindering van de sample size die nodig is in gecontroleerde studies bij gebruik van een IdCT-score in plaats van CR om de progressie van structurele schade te beoordelen;
- Betrouwbaarheid van de structurele progressie op IdCT op 1 jaar;
- Psychometrische eigenschappen van structurele progressie op IdCT beperkt tot de thoracale wervelkolom, met verminderde stralingsblootstelling in vergelijking met een IdCT-score van de gehele wervelkolom, in vergelijking met CR.

8.1.3. Andere onderzoeksparameters (indien van toepassing)

Naast de belangrijkste onderzoeksvragen van het onderzoek kunnen in AXIOMA

aanvullende vragen worden gesteld. Voorbeelden hiervan zijn:

- Beoordeling van de relatie tussen botmineraaldichtheid met behulp van IdCT (Hounsfield units) en progressie van structurele schade;
- Beoordeling of een door IdCT gevangen syndesmofyten voorspellend is voor een later zichtbaar syndesmofyt op CR;
- Beoordeling of progressie van spinale structurele schade in IdCT samenhangt met progressie van schade aan de sacro-iliacale gewrichten ook beoordeeld met IdCT;
- Onderzoek naar de relatie met belangrijke uitkomsten in de tijd, bijvoorbeeld longitudinale associatie van structurele schade en spinale mobiliteit of functionele beperkingen, relatie tussen ziekteactiviteit en structurele progressie zoals gemeten met IdCT.

Nieuwe doelstellingen met betrekking tot de 4-jarige verlenging van AXIOMA:

Inzicht verkrijgen in de progressie van structurele schade aan de wervelkolom en SIJ in de loop van de tijd, gemeten met IdCT, bij patiënten met axSpA;

Analyseren van de voorspellende validiteit van MRI-structurele laesies aan de wervelkolom en SIJ (erosies, vetlaesies, ankylosatie) met behulp van de IdCT-structurele laesies als gouden standaard;

Onderzoeken of een verandering in ontsteking, gemeten met MRI, geassocieerd is met een verandering in structurele schade, gemeten met IdCT, zowel in de wervelkolom als SIJ;

Onderzoeken van de longitudinale relatie tussen structurele schade aan de wervelkolom en SIJ en wervelmobiliteit, inclusief individuele maatregelen voor

wervelmobiliteit en ook inclusief een beoordeling van de relatie tussen de structurele schade in elk wervelsegment en wervelmobiliteit;

Onderzoeken van de longitudinale relatie tussen structurele schade aan de wervelkolom en SIJ en functionele beperkingen;

Onderzoeken van de longitudinale relatie tussen structurele schade aan de wervelkolom en SIJ en algemene functie en gezondheid, evenals gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven;

Onderzoeken van de longitudinale relatie tussen ziekteactiviteit en progressie van structurele schade aan de wervelkolom en SIJ;

Onderzoeken van de rol van lichamelijke activiteit als proxy voor mechanische stress bij progressie van structurele schade;

Onderzoeken van de impact van verschillende copingstrategieën op de progressie van structurele schade, evenals op klinische uitkomsten zoals functionele beperkingen, algemene functie en kwaliteit van leven;

Onderzoeken of een verandering in MRI-structurele laesies aan de wervelkolom en SIJ geassocieerd is met een verandering in klinische uitkomsten, zoals functionele beperkingen, wervelmobiliteit en algemene functie en kwaliteit van leven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de populariteit als onderzoeksgebied is het niet bekend of biologische medicijnen zoals TNF-remmers en IL-17-remmers de progressie van structurele schade bij axiale spondyloarthritis (axSpA) vertragen en dus als 'ziekte-modificerend' kunnen worden beschouwd. De onduidelijkheid hier kan het

ontbreken van een echt pathofysiologisch effect impliceren, of een metrologisch artefact (of in theorie een combinatie van beide). De huidige gouden standaard voor de beoordeling van structurele schade is conventionele radiografie (CR); het heeft echter verschillende beperkingen: alleen de voorste wervelhoeken worden beoordeeld, de thoracale wervelkolom kan niet betrouwbaar worden beoordeeld vanwege overprojectie van zacht weefsel en botten, het staat alleen een 2-dimensionale beoordeling toe, gevoeligheid voor verandering is beperkt, schadeprogressie kan niet betrouwbaar worden vastgelegd na 1 jaar en kan daarom alleen na 2 jaar worden gemeten, onder andere. Desalniettemin ontbreekt het aan een betere beoordelingsmethode.

Recentelijk is lage-dosis computertomografie (ldCT), wat de stralingsarme en dus meer aanvaardbare alternatieve voor conventionele CT is, toegetreden tot het veld van axSpA. Belangrijke voordelen van CT zijn het ontbreken van overprojectie, waardoor de hele wervelkolom kan worden beoordeeld; de mogelijkheid om door de plakjes te scrollen en de driedimensionaliteit van de beelden waardoor syndesmofyten vanuit verschillende vlakken kunnen worden beoordeeld, namelijk coronale en sagittale, en daardoor acht kwadranten per wervelsegment kunnen worden beoordeeld in plaats van twee hoeken. Ons team heeft de CT-Syndesmofyt-Score (CTSS) geïntroduceerd en de geldigheid ervan bewezen. ldCT, die de hele wervelkolom bestrijkt, detecteert 5 keer meer progressie in de vorm van nieuwe en groeiende syndesmofyten, binnen een interval van 2 jaar dan CR, dat beperkt is tot de cervicale en lumbale wervelkolom. De meeste progressie werd gevonden in de thoracale wervelkolom, die alleen betrouwbaar kan worden beoordeeld met ldCT. ldCT maakt een gedetailleerdere beoordeling van de groei van syndesmofyten mogelijk, wat op zijn beurt resulteerde in een meer uitgesproken verschil in de detectie van gegroeide syndesmofyten in vergelijking met CR: ldCT detecteerde 8 keer meer gegroeide syndesmofyten dan CR. Deze bevindingen maken de toepassing van ldCT mogelijk in axSpA-trials en observationele studies, terwijl de steekproefomvang beperkt blijft (in voorlopige steekproefgrootteberekeningen schatten we een mogelijke vermindering van 40%). Momenteel voert ons team een ander project uit waarbij ldCT wordt gebruikt. Omdat CR in vroege axSpA zeer beperkt is in het detecteren van structurele schade, beoordelen we of ldCT al in een vroeg stadium van de ziekte enige meetbare schade kan vastleggen. Dit onderzoek loopt als onderdeel van de follow-up van de Spondyloarthritis Vroeg Ontdekt (SPACE) cohort.

In vergelijking met CR biedt ldCT interessante additionele onderzoeksopties. Het geeft toegang tot facetgewrichten en kan licht werpen op initiële processen die leiden tot ankylotisatie. We hebben al aangetoond dat de beoordeling van ankylotisatie van facetgewrichten haalbaar, betrouwbaar en gevoelig voor verandering is. Een van onze hypothesen die nog nader moeten worden getest, is dat een ldCT-score die syndesmofyten en ankylotisatie van facetgewrichten combineert, mogelijk niet alleen de modified Stoke in Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS, de meest geschikte beoordelingsmethode voor CR) overtreft, maar ook de CTSS (bijvoorbeeld meer onderscheidend), en dus beter de onomkeerbare (bot)veranderingen en hun gevolgen weerspiegelt bij patiënten met axSpA. Een CT-facet-ankylotisatie-syndesmofyt-rugscore (CTFASSS) wordt

ontwikkeld in onze Gevoelige Beeldvorming van Axiale Spondyloartritis (SIAS) cohort waarin de CTSS en de score voor ankylosatie van facetgewrichten zijn ontwikkeld. De nieuwe beoordelingsmethode zal zowel syndesmofyten (ontwikkeling en groei) als ankylosatie van facetgewrichten combineren tot één uitkomst. Zowel de CTSS als CTFASSS moeten verder worden gevalideerd voordat ze (of een ervan) uiteindelijk kunnen worden gebruikt bijvoorbeeld in klinische trials, en dat is een van de doelstellingen van dit project.

Een andere optie voor verder onderzoek is om het gezichtsveld te beperken tot alleen de thoracale wervelkolom, waardoor het al acceptabel lage stralingsniveau verder wordt verminderd. Op basis van eerdere gegevens veronderstellen we dat zo'n gerichte IdCT-scan de discriminatie niet te veel zal schaden, terwijl veel van de methodologische voordelen van IdCT behouden blijven.

Een laatste - maar dringend vereiste - aanvullende optie voor onderzoek is om het minimale tijdsinterval voor het detecteren van echte progressie van schade te verlagen van twee jaar tot één jaar. We veronderstellen dat IdCT-scanning van de wervelkolom en beoordeling met een passende methode hier resolutie zal bieden. Samengevat heeft dit project tot doel IdCT te ontwikkelen en de rol ervan te definiëren bij de beoordeling van structurele schade bij axSpA. Het belangrijkste resultaat van dit project is een adequaat gevalideerde IdCT-beoordelingsmethode voor structurele schade bij patiënten met axSpA. Zo'n methode moet klaar zijn voor toepassing in klinische trials.

Nu IdCT populairder wordt in het veld van axSpA, wordt het belangrijk om inzicht te krijgen in het verloop van de progressie van structurele schade in de loop van de tijd. Tot nu toe is de progressie van structurele schade zoals gemeten met IdCT alleen onderzocht over een periode van 2 jaar. Het identificeren van een cohort van patiënten met basale structurele schade en dus een risico op de ontwikkeling van meer schade, biedt de mogelijkheid om inzicht te krijgen in de progressie van schade in de loop van de tijd bij axSpA, zoals gemeten met IdCT, zowel op het niveau van de wervelkolom als de SI-gewrichten. Een langere follow-up met zowel klinische uitkomsten als een volledige beeldvormingsbeoordeling, inclusief conventionele radiografie, IdCT, evenals spinale en SIJ-MRI, maakt het mogelijk om de relaties tussen uitkomsten in de loop van de tijd te onderzoeken, inclusief het verduidelijken van de longitudinale relatie tussen verschillende uitkomsten.

Door een volledige axiale MRI toe te voegen aan de uitgevoerde beoordelingen, kan een actueel onderwerp in het veld van axSpA worden onderzocht, namelijk de structurele laesies zoals beoordeeld op MRI en hun geldigheid en voorspellende geldigheid. Omdat CT de gouden standaardtechniek is om botbeschadiging te beoordelen, kunnen we onderzoeken of structurele laesies die op MRI worden gezien, bijvoorbeeld erosies, ook worden gezien op IdCT, of dat MRI-structurele laesies de ontwikkeling van CT-gedetecteerde structurele laesies kunnen voorspellen. Als dat het geval is, kunnen MRI-structurele laesies worden gebruikt als surrogaatmarkers voor structurele schade. Maar zo niet, dan krijgt het veld van axSpA ook duidelijkheid in die zin dat het beoordelen van het effect van interventies op MRI-structurele laesies niet de juiste aanpak is. De twijfels rond MRI-structurele laesies hebben ertoe geleid dat ze niet zijn

opgenomen in de meest recente update van de ASAS Core Set voor axSpA. Tegelijkertijd vraagt de behoefte om structurele schade op een gevoeliger manier te meten om meer onderzoek op dit gebied.

Doel van het onderzoek

HYPOTHESES

- i. Een IdCT-score die syndesmofytenvorming en facetgewrichtsankylose omvat, zal een score overtreffen die alleen syndesmofyten (CTSS) omvat.
- ii. IdCT heeft betere 'psychometrische eigenschappen' dan CR bij de beoordeling van de progressie van structurele schade en kan leiden tot 40% reductie van de vereiste sample size in gecontroleerd onderzoek.
- iii. In tegenstelling tot CR heeft IdCT de mogelijkheid om de structurele progressie al binnen 1 jaar betrouwbaar vast te leggen.
- iv. Het beperken van het gezichtsveld van IdCT tot alleen de thoracale wervelkolom zal de blootstelling aan straling verminderen met behoud van superieure 'psychometrische eigenschappen'.

2. 2. DOELSTELLINGEN

Primaire doelstelling: Het valideren van de CTSS en CTFASSS in een onafhankelijk cohort volgens de OMERACT-filter (truth, discrimination, feasibility);

Secundaire Doelstellingen:

- i. Onderzoeken of IdCT superieure psychometrische eigenschappen (bijv. discriminatie) heeft ten opzichte van CR bij de beoordeling van de progressie van structurele schade;
- ii. Onderzoeken of een IdCT-score inclusief syndesmofieënvorming en facetgewrichtanalyse (CTFASSS, in ontwikkeling) beter presteert dan een score die alleen syndesmofyten (CTSS) omvat;
- iii. Het inschatten van een potentiële vermindering van de sample size die nodig is in gecontroleerde studies wanneer een IdCT-score in plaats van CR wordt gebruikt om de progressie van structurele schade te beoordelen;
- iv. Om te bepalen of IdCT de structurele progressie betrouwbaar kan vastleggen op 1 jaar;
- v. Onderzoeken of een IdCT-score beperkt tot de thoracale wervelkolom superieure psychometrische eigenschappen heeft in vergelijking met CR met verminderde stralingsblootstelling in vergelijking met een IdCT-score van de gehele wervelkolom.
- vi. Naast de belangrijkste onderzoeksvragen van het onderzoek kunnen in AXIOMA aanvullende vragen worden gesteld. Voorbeelden zijn: het vergelijken van botmineraaldichtheid met behulp van IdCT (Hounsfield units) met progressie van structurele schade; of een door IdCT opgevangen syndesmofit voorspellend is voor een later zichtbaar syndesmofit op CR; het beoordelen of progressie van structurele schade in de rug in IdCT samenhangt met progressie van schade aan de sacro-iliacale gewrichten ook beoordeeld met IdCT; relatie met belangrijke

uitkomsten in de tijd, bijvoorbeeld longitudinale associatie van structurele schade en spinale mobiliteit of functiebeperking, relatie tussen ziekteactiviteit en structurele progressie zoals gemeten door IdCT.

vii. Nieuwe doelstellingen met betrekking tot de uitbreiding van AXIOMA:

- a. Inzicht krijgen in de progressie van structurele schade aan de wervelkolom en SI-gewrichten in de loop van de tijd, zoals gemeten met IdCT, bij patiënten met axSpA;
- b. De voorspellende validiteit analyseren van MRI-structurele laesies aan de wervelkolom en SI-gewrichten (erosies, vetlaesies, ankylotisatie) met behulp van de IdCT-structurele laesies als gouden standaard;
- c. Onderzoeken of een verandering in ontsteking, zoals gemeten op MRI, geassocieerd is met een verandering in structurele schade, zoals gemeten op IdCT, zowel in de wervelkolom als de SI-gewrichten;
- d. De longitudinale relatie onderzoeken tussen structurele schade aan de wervelkolom en SI-gewrichten en de wervelkolomobiliteit, inclusief individuele maatregelen van wervelkolomobiliteit en ook een beoordeling van de relatie tussen de structurele schade in elk wervelsegment en de wervelkolomobiliteit;
- e. De longitudinale relatie onderzoeken tussen structurele schade aan de wervelkolom en SI-gewrichten en functionele beperkingen;
- f. De longitudinale relatie onderzoeken tussen structurele schade aan de wervelkolom en SI-gewrichten en algemene functionering en gezondheid, evenals de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven;
- g. De longitudinale relatie onderzoeken tussen ziekteactiviteit en progressie van structurele schade aan de wervelkolom en SI-gewrichten;
- h. Onderzoeken wat de rol is van lichamelijke activiteit als proxy voor mechanische belasting bij de progressie van structurele schade;
- i. Onderzoeken wat het effect is van verschillende copingstrategieën op de progressie van structurele schade, evenals op klinische uitkomsten zoals functionele beperking, globaal functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven;
- j. Onderzoeken of een verandering in MRI-structurele laesies aan de wervelkolom en SI-gewrichten geassocieerd is met een verandering in klinische uitkomsten, zoals functionele beperking, wervelkolomobiliteit en algemeen functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Studieontwerp: De Axiale Spondyloarthritis International Outcome Assessment (AXIOMA) Cohort is een prospectief multicentrum observatieonderzoek.

Duur: 48 maanden follow-up voor elke patiënt (voor de hele studie wordt een inclusie van 12 maanden verwacht). Patiënten worden uitgenodigd voor een bezoek op baseline, 1 jaar, 2 jaar en 4 jaar. Na 6, 18 en 36 maanden worden zij uitgenodigd om een vragenlijst online in te vullen.

Instelling: Patiënten worden gerekruteerd en geobserveerd in de polikliniek reumatologie.

Inschatting van belasting en risico

11.4. Voordelen en risico's, groepsverband

Er zijn geen directe voordelen voor de patiënt bij deelname aan deze studie.

Als de patiënt deelneemt, zal hij/zij bijdragen aan een vooruitgang in de kennis van axSpA en in het bijzonder in het meten van structurele schade. Deze kennis zal waarschijnlijk worden gebruikt in toekomstige onderzoeken naar het effect van behandelingsstrategieën op de remming van structurele schade. Patiënten zullen door de behandelende reumatoloog worden geïnformeerd in geval van onverwachte bevindingen die belangrijk zijn voor de gezondheid van de patiënt.

Omdat het onderzoek observationeel is, zijn de risico's van deelname aan het onderzoek beperkt. Patiënten krijgen geen behandeling. De last en de risico's van deelname aan het onderzoek zijn gerelateerd aan de tijd die wordt besteed aan de beoordelingen, de aanvullende beeldvormingsbeoordelingen die worden uitgevoerd, met name ldCT, en de straling die gepaard gaat met de beeldvorming. Een effectieve dosis van ongeveer 2,0 mSv wordt door een patiënt ontvangen voor een hele wervelkolom ldCT (inclusief SI-gewrichten). De dosis was aanvankelijk theoretisch en met het gebruik van een fantoom ingeschat bij 4 mSV, zoals eerder gepubliceerd.[1,2] Maar de meting van de stralingsdosis waaraan de deelnemers aan het onderzoek daadwerkelijk werden blootgesteld, bleek echter aanzienlijk lager te zijn, namelijk 2,0 mSV per ldCT. Om dit te vergelijken met CR, kunnen dosiswaarden worden afgeleid uit de literatuur. Er is een grote verscheidenheid aan gerapporteerde doses, die niet altijd overeenkomen met de huidige stand van de techniek en de gerapporteerde doses kunnen te hoog zijn. In 2008 leverde CR van de cervicale wervelkolom (0,2 mSv), de thoracale wervelkolom (1,0 mSv), de lumbale wervelkolom (1,5 mSv) en de sacroiliacale gewrichten (1,5 mSv) samen een stralingsdosis van 3,4 mSv op.) [10] Er is een meer realistische schatting gemaakt voor ons SIAS-studieprotocol, inclusief patiënten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) met behulp van gepubliceerde methodologie.[11] Dit leverde een totale dosis van 0,4 mSv op als gevolg van cervicale en lumbale wervelkolom- en bekkenröntgenfoto's. Achtergrondstraling in Europa is ongeveer 2,6 mSv per jaar.[12] De Europese Commissie voor stralingsbescherming heeft richtlijnen opgesteld voor stralingsblootstelling in medisch onderzoek voor patiënten onder de 50 jaar.[13] De dosis die door ldCT wordt afgegeven valt in categorie 2B, waardoor onderzoek mogelijk is als het 'direct gericht is op de diagnose, genezing of preventie van ziekte'. Met behulp van ldCT kunnen kleinere en mogelijk meer syndesmofyten worden gezien in vergelijking met CR; daarom is het waarschijnlijk dat een snellere identificatie van de progressie mogelijk is. Dit zou de haalbaarheid van bijvoorbeeld trials ter preventie van progressie vergroten. ldCT voldoet daarom aan de eis van de Europese Commissie. Vergeleken met de achtergrondstraling en de toegevoegde waarde van ldCT ten opzichte van CR beschouwen we ldCT als een haalbare methode voor de beoordeling van structurele schade in de wervelkolom. Bovendien neemt de ontwikkeling van software met de mogelijkheid om de stralingsdosis verder te verminderen snel

toe en kunnen in de nabije toekomst lagere doses worden verwacht. De deelname aan deze waarnemingsstudie voorziet geen andere risico's.

Contactpersonen

Publiek

Zuyderland Medisch Centrum

Henri Dunantstraat 5
Heerlen 6419 PC Heerlen
NL

Wetenschappelijk

Zuyderland Medisch Centrum

Henri Dunantstraat 5
Heerlen 6419 PC Heerlen
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- a) mannen of vrouwen van minstens 18 jaar oud.
- b) diagnose van radiografische axiale SpA volgens de reumatoloog en voldoet aan de "Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)" classificatie criteria voor radiografische axiale SpA.

- c) Tenminste 1 syndesmofyit (cervicaal of lumbaal) op röntgenfoto (geconstateerd door reumatoloog en lokale onderzoeker)*
d) getekende schriftelijke toestemming
*alle onderzoekers hebben expertise in het scoren van conventionele röntgenfoto's en gelden daarom als centrale lezer.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a) Voorgeschiedenis met alcoholisme, drugsverslaving, psychologische of andere emotionele problemen of zware comorbiditeit die invloed kunnen hebben op het geven van schriftelijke toestemming of ervoor kunnen zorgen dat een pt niet aan de vastgestelde regels uit protocol kan blijven voldoen.
b) zwangerschap of actieve kinderwens op korte termijn
c) Aanwezigheid van ≥ 18 syndesmofyten (d.w.z. minder dan 6 wervelhoeken vrij van syndesmofyten)
d) Wervelkolomchirurgie met osteosynthesemateriaal aanwezig in de wervelkolom (vreemd materiaal zichtbaar op de röntgenfoto)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 02-09-2021

Aantal proefpersonen: 90

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	NL75398.096.20