

Neurologische, cardiovasculaire, visuele en neurocognitieve uitkomsten in perinataal HIV-1 geïnfekteerde patiënten in vergelijking met gezonde controles NOVICE - III een vervolgstudie

Gepubliceerd: 31-10-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Deze studie is een follow-up studie van de NOVICE I & NOVICE II (METC 2012_093 and METC 2016_173), waarbij het doel van het onderzoek is om zowel cross-sectioneel als longitudinaal na een interval van 10 jaar, meer inzicht te krijgen in de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53727

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NOVICE III

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten
- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

hersenaandoeningen, Neurologische en neurocognitieve beperkingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Health Holland: Focus on Virus

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kinderen met perinataal verworven HIV, Neurologie, Neurologisch en cognitieve ontwikkeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Belangrijkste primaire uitkomstmaten en variabelen zijn allereerst neurologische, cognitieve en psychosociale uitkomsten en veranderingen na een interval periode van 10 jaar bij kinderen, adolescenten en (indien in eerdere NOVICE-studies geïnccludeerd) jongvolwassenen met perinataal geïnfectedeerde HIV (PHIV) met adequate behandeling en in vergelijking met HIV-negatieve controles gematcht voor leeftijd, geslacht, etnische achtergrond en socio-economische status. Uitkomstmaten en variabelen worden gemeten middels neuropsychologisch onderzoek en verschillende MRI sequenties.

Daarnaast het onderzoeken van associaties tussen structurele neurologische en cognitieve uitkomsten, gedefinieerd als MRI-afwijkingen, psychosociale en cognitieve ontwikkeling, maar ook associaties tussen plasma-biomarkers, fecaal microbiom en structurele neurologische en cognitieve uitkomsten bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met PHIV vergeleken met HIV-negatieve controles.

Verder het identificeren van verschil in expressie van biomarkers tussen PHIV kinderen en HIV-negatieve controles om het onderliggende pathofysiologische mechanisme en klinisch beloop van HIV-geassocieerde neurocognitieve stoornissen

ondanks adequate behandeling verder te onderzoeken en beter te begrijpen.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire uitkomstmaten zijn het onderzoeken van metabool en cardiovasculair risicoprofiel na een interval periode van 10 jaar in kinderen, adolescenten en (indien in eerdere NOVICE-studies geïnccludeerd) jongvolwassenen met perinataal geïnfecteerde HIV (PHIV) met adequate behandeling en in vergelijking met HIV-negatieve controles gematcht voor leeftijd, geslacht, etnische achtergrond en socio-economische status.

Daarnaast om associaties te identificeren tussen plasma-biomarkers, fecaal microbiom en cardiovasculair / metabool risicoprofiel en combinatie antiretrovirale therapie bij kinderen en adolescenten met PHIV om het onderliggende pathofysiologische mechanisme en klinisch beloop van HIV-geassocieerde neurocognitieve stoornissen ondanks adequate behandeling verder te onderzoeken en beter te begrijpen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De introductie van antiretrovirale combinatietherapie (cART) tegen het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) verbeterde de overlevingskansen van effectief behandelde kinderen en adolescenten met perinataal geïnfecteerde HIV (PHIV). Tegelijkertijd nam de incidentie van ernstige HIV-gerelateerde complicaties, zoals encefalopathie, af. Ondanks adequate virale onderdrukking met cART, suggereert de literatuur structurele neurologische en cognitieve afwijkingen bij PHIV-kinderen en -adolescenten. Longitudinale studies met follow-up op lange termijn zijn schaars, maar beschikbare literatuur suggereert een veranderde cerebrale structuur zoals witte stof afwijkingen en verminderd witte en grijze stof volume op verschillende Magnetic Resonance Imaging (MRI) sequenties en cognitieve stoornissen in meerdere cognitieve domeinen en schoolprestaties. Longitudinale studies naar cognitieve beperking, impliceren

aanhoudend lager intelligentiequotiënt (IQ) en een verminderd executief functioneren. Daarnaast is er in de eerdere NOVICE I en II studies (METC 2012_093 en METC 2016_173) gekeken naar cardiovasculair risico in kinderen en jongvolwassenen. Bij volwassenen is HIV een onafhankelijke risicofactor voor de ontwikkeling van hart- en vaatziekten (HVZ) en is HIV geassocieerd met een verhoogd metabool risico. Studies identificeren bij kinderen met PHIV mogelijk ook cardiovasculaire problematiek zich uitend in onder andere verminderde hartfunctie, endotheel-dysfunctie, subklinisch vaatlijden, toegenomen dikte van de intima-media van de halsslagader, verhoogd metabool risico en insulineresistentie ondanks adequate behandeling.

De pathogenese van comorbiditeiten ondanks adequate virale onderdrukking is niet volledig begrepen en verschillende MRI-, cerebrospinale vloeistof (CSF) en plasma-biomarkers voor immuun-activatie, neuronale schade, endotheel activatie en vasculaire ontsteking zijn bestudeerd bij PHIV-kinderen. Hypothesen omvatten door HIV geïnduceerde laaggradige aanhoudende immuun-activatie en ontsteking, vroege neurologische schade of cardiovasculaire schade voorafgaand aan behandeling, aanhoudende virale replicatie, mogelijke toxische effecten van vroege cART, endotheel systemische schade gerelateerd aan metabool syndroom, vasculaire inflammatie en mogelijke beïnvloedende factoren zoals sociaaleconomische status. Bovendien wordt verondersteld dat HIV-gerelateerde immunologische activering en beschadiging van het maagdarmslijmvlies resulteert in nadelige verandering van het microbiom, wat op zichzelf kan leiden tot systemische leukocytactivering, verhoogde ontstekingseiwitten, aanhoudende ontsteking en immuun-activatie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is een follow-up studie van de NOVICE I & NOVICE II (METC 2012_093 and METC 2016_173), waarbij het doel van het onderzoek is om zowel cross-sectioneel als longitudinaal na een interval van 10 jaar, meer inzicht te krijgen in de aanwezigheid, ernst en ontwikkeling van cerebrale schade, cognitieve afwijkingen en cardiovasculair risico in kinderen en adolescenten met perinataal geïnfekteerde HIV (PHIV) met adequate behandeling in vergelijking met HIV-negatieve controles (gematcht voor leeftijd, geslacht, etniciteit en sociaaleconomische status). Daarnaast beoogt de studie in kinderen en adolescenten met PHIV en HIV-negatieve controles neurologische, cognitieve en cardiovasculaire uitkomsten te meten en associaties te onderzoeken middels geavanceerde MRI-technieken, neuropsychologisch onderzoek, fecaal microbiom en biomarkers in plasma. Om daarmee comorbiditeiten in kinderen en adolescenten met PHIV ondanks adequate behandeling te identificeren en om toekomstige monitoring en behandelingsrichtingen te verbeteren en de pathofysiologische mechanismen verder te begrijpen.

Onderzoeksopzet

De NOVICE III is een longitudinale observationele cohortstudie en in

overeenstemming met eerder cohort van NOVICE I en II (METC 2012_093 en METC 2016_173) zullen alle deelnemers neuropsychologisch onderzoek (NPO) ondergaan, geavanceerde MRI-technieken (MRI, MRS, DTI, ASL) en verschillende klinische en laboratorium-factoren worden gemeten. Daarnaast zal een fecaal en mond/keel monster worden meegenomen. Deze follow-up studie herhaalt vrijwel dezelfde testbatterij als de NOVICE-onderzoeken cohort I en II om longitudinale data te vergelijken met daarnaast verbetering of aanvulling van NPO en MRI, laboratoriumonderzoek, lichamelijk onderzoek en analyse van het microbiom op basis van nieuwe inzichten en resultaten van NOVICE I en II studies. Het afnemen van liquor of oogheelkundig onderzoek zal in dit vervolgonderzoek niet meer worden uitgevoerd. Het huidige NOVICE case-control cohort zal worden uitgebreid met nieuwe cases en controles in de leeftijd van 8 - 18 jaar, zoals ook werd verricht in het NOVICE I & II cohort.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie is een vervolgstudie en observationele studie bij wilsbekwame personen van jonger dan 18 jaar en ouder dan 18 jaar die om toestemming voor deelname zijn gevraagd. Alle onderzoeks-deelnemers zullen een lichamelijk onderzoek, neuropsychologisch onderzoek (NPO), MRI, fecale swab sample en venapunctie ondergaan en bevatten verwaarloosbaar of minimaal risico. Voor de HIV-positieve deelnemers is een NPO, MRI en venapunctie onderdeel van hun normale behandelplan. Voor deze studie zullen net als voorgaande NOVICE studies (METC 2012_093 en METC 2016_173) een extra NPO, MRI en venapunctie worden uitgevoerd. Elke bloedafname wordt zoveel mogelijk gecombineerd met reguliere bloedafname.

Alle patiënten krijgen uitgebreide informatie over alle tests en zullen worden geïncludeerd op vrijwillige basis. De belasting bevat met name tijd die kinderen, adolescenten, jongvolwassenen en ouders kwijt zijn, en zal waar mogelijk beperkt worden door voor cases, combinatie afspraken te plannen met poliklinische bezoeken. Daarnaast zullen de onderzoeken die plaatsvinden per studiedeparticipant worden gepland op 1 dag, om te belasting te beperken. Er zal begeleiding zijn voor deelnemers bij elke procedure, door ervaren verpleegkundige, arts-onderzoeker, kinderarts en pediatrische neuropsycholoog. Ouders, verzorgers en vrienden of familie mogen de deelnemers ten alle tijden begeleiden, met uitzondering van het NPO welke onder supervisie staat van ervaren pediatrisch neuropsycholoog. Een deel van de studie-participanten, die reeds eerder hebben deelgenomen aan een van de NOVICE studies, hebben daarnaast ervaring met de uitgevoerde onderzoeken. Er is verder gekozen om bij dit vervolgonderzoek (NOVICE III) oogheelkundig onderzoek en lumbaalpunctie niet uit te voeren en achterwege te laten, waardoor de tijdsduur en het risico (verder) is beperkt.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Cases: Perinataal geïnfecteerd met HIV

Controles: niet-blootgesteld aan en/of niet-geïnfecteerd met HIV

Leeftijd: kinderen tussen 8-18 jaar oud en daarnaast kunnen volwassenen van ≥ 18 jaar oud worden geïnccludeerd indien zij eerder geïnccludeerd in het NOVICE I of II cohort en gematcht naar leeftijd, geslacht, SES en als mogelijk

adoptiestatus

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Neurologische aandoeningen: intracranie*le maligniteit, voorgeschiedenis van traumatisch schedelhersenletsel met bewustzijnsverlies > 30 minuten Huidige ernstige psychiatrische stoornissen (bijv. ernstige depressie)
MRI-contra-indicaties (bijv. gei*mplanteerde apparaten zoals pacemakers, gei*mplanteerde defibrillatoren of medicatiepompen, of metaalsplinters in oog, hersenen of longen, claustrofobie, beugels zijn toegestaan).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-12-2022
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2023
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL81972.018.22