

1. Co-morbiditeit en veroudering bij HIV. Een observationele studie.

2. AGEhIV substudie nr 1

Gepubliceerd: 19-05-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

1A) Het implementeren van een screenings-protocol voor het opsporen van HIV-gerelateerde co-morbiditeiten en de risico-factoren hiervoor, gebaseerd op multidisciplinair overleg, in een grote HIV polikliniek en in een HIV-negatieve controle-groep1B)...

Ethische beoordeling	-
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50505

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1. De AGEhIV cohort studie.
2. AGEhIV substudie nr.1

Aandoening

- Overige aandoening
- Visusstoornissen
- Encefalopathieën

Synoniemen aandoening

bijkomende ziekten, co-morbiditeit

Aandoening

HIV infectie en leeftijdsgerelateerde comorbiditeiten

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw, Fonds Nuts-Ohra; Aidsfonds, HIV-medicatie producerende farmaceutische bedrijven tezamen, contractueel is er geen invloed van de geldverstrekkers op de studie/publicatie of anderszins

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Co-morbiditeit, HIV, Neurocognitie, Veroudering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1A) de vaststelling van het screeningsprotocol

1B) de prevalentie en incidentie van co-morbiditeit en orgaandysfunctie in het kader van een HIV-infectie, en de vergelijking van de prevalentie van co-morbiditeit met een vergelijkbare groep van HIV-negatieve gezonde vrijwilligers.

1C) het verschil in kwaliteit van leven, zowel op baseline als bij follow-up, tussen personen met en zonder co-morbiditeit, en tussen personen met of zonder HIV-infectie.

2A) correlatie tussen de uitkomstmaten van cognitief functioneren en neuroimaging parameters o.a. DTI (gemiddelde diffusie en fractionele diffusie), MRS (concentraties van glutamaat, N-acetylaspartaat, choline en myo-inositol) en ASL (cerebrale bloed perfusie) in een subgroep van goedonderdrukte

HIV-positieve deelnemers door het gebruik van combinatietherapie (cART) vergeleken met een subgroep van HIV-negatieve controle personen.

2B) correlatie tussen hersenvocht/bloed markers (virologische-, immunologische- en neuronale schade markers) en neuroimaging parameters van cognitieve disfunctie bij een subgroep HIV-positieve deelnemers die goed onderdrukt zijn door het gebruik van cART vergeleken met een subgroep HIV-negatieve controle personen.

2C) correlatie tussen markers van abnormaliteiten van de retina en neuroimaging parameters van cognitief functioneren en/of immunologische markers uit het hersenvocht bij een subgroep van HIV-positieve deelnemers die goed onderdrukt zijn door het gebruik van cART vergeleken met een subgroep van HIV-negatieve controle personen.

2D) de voorspellende waarde van elk onderzochte neuroimaging parameters van subtiel brein schade of een combinatie van zulke parameters voor het cognitief functioneren in een subgroep HIV-positieve personen waarvan de virale replicatie goed onderdrukt is door de behandeling met cART.

Secundaire uitkomstmaten

1) nvt

2A) Prevalentie en incidentie van cognitieve disfunctie in de oudere goed onderdrukte (door middel van cART) HIV-positieve deelnemers vergeleken met

HIV-negatieve controle personen.

2B) Hoe demografische karakteristieken (zoals leeftijd, geslacht, etniciteit), levensstijl factoren (zoals alcohol en drugs gebruik), psychologische factoren (zoals depressie, angststoornissen) en comorbiditeiten (zoals hoge bloeddruk, diabetes mellitus-type II, chronische virale hepatitis) zijn gerelateerd aan neurocognitive disfunctie en retina abnormaliteiten zoals gevonden in zowel HIV-positieve deelnemers als HIV-negatieve controle personen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

1. Sinds de introductie van combinatie antiretrovirale therapie (cART) is de morbiditeit en de mortaliteit ten gevolge van HIV sterk afgenomen. Hierdoor is de levensverwachting van HIV-geïnfekteerde patiënten toegenomen. In Nederland is ongeveer 20% van de HIV-geïnfekteerde patiënten ouder dan 50 jaar, en ongeveer 40% tussen de 40 en 50 jaar oud. Ook al is het beschikbaar komen van cART één van de grootste medische successen van deze tijd, het roept ook nieuwe problemen op. Meerdere studies hebben het vaker voorkomen van bijkomende ziekten aangetoond, zoals bijvoorbeeld hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, nierziekten, leverziekten, botontkalking, maligniteiten, cognitieve stoornissen en mogelijk chronisch obstructief longlijden in HIV-geïnfekteerde patiënten vergeleken met HIV-negatieve leeftijdsgenoten. Het is duidelijk dat zeker het ouder worden op zich en andere traditionele risicofactoren deze eerder genoemde comorbiditeiten onafhankelijk beïnvloeden, zoals dat ook het geval is bij personen zonder HIV. Er is echter ook toenemend bewijs dat, naast de bekende invloed van leeftijd, specifiek HIV-gerelateerde factoren en bijwerkingen van cART het risico op de co-morbiditeiten verder verhogen. Dit heeft geleid tot de hypothese dat veroudering, welke geassocieerd is met een toegenomen incidentie van elk van deze comorbiditeiten, versneld zou kunnen optreden in HIV-geïnfekteerde patiënten. Directe effecten van de virus infectie, residuale immuunactivatie en immuundeficientie, zelfs bij volledige onderdrukking door cART, en de specifieke neveneffecten van antiretrovirale therapie kunnen hier allemaal toe bijdragen.

Gezien het bovenstaande is van groot belang om deze co-morbiditeiten tijdig te

onderkennen en te behandelen bij HIV- geïnfecteerde patiënten. Hiermee kan de gewonnen toename in levensverwachting door cART optimaal worden gehandhaafd, en zal de medische zorg en kwaliteit van leven voor HIV- geïnfecteerde patiënten op lange termijn geoptimaliseerd kunnen worden.

2. Het gebruik van cART heeft ook geleid tot vermindering van HIV-gerelateerde pathologie van het centrale zenuwstelsel (CZS). Zo heeft de introductie van cART geleid tot een dramatische afname van de incidentie van HIV dementie. Echter, lichte cognitieve stoornissen bij HIV-patiënten worden de laatste jaren frequent gerapporteerd. Er is een nieuwe terminologie ontwikkeld om deze cognitieve stoornissen te kunnen classificeren. HIV associated neurocognitive disorder (HAND) is hierbij de overkoepelende term voor alle HIV-gerelateerde cognitieve stoornissen. HAND is weer onder te verdelen in ANI (asymptomatic neurocognitive impairment), MND (mild neurocognitive disorder) en HAD (HIV associated dementia). Hoe vaak deze cognitieve stoornissen precies voorkomen onder HIV-patiënten is tot op heden onduidelijk, met name onder patiënten die met cART worden behandeld en een goed onderdrukte HIV-infectie hebben. Ook de onderliggende pathofysiologische mechanismen van HAND is niet duidelijk. Mogelijk dringen sommige antiretrovirale middelen onvoldoende door in de hersenen, of hebben zij juist neurotoxische effecten. Mogelijk speelt chronische immuunactivatie ten gevolge van het HIV-virus een rol, als ook andere factoren zoals veroudering en comorbiditeiten (cardiovasculaire ziekte, psychiatrische aandoeningen, metabole stoornissen) welk de cognitie ongunstig beïnvloeden. Het is tot op heden ook niet duidelijk welke biomarker het meest geschikt is als diagnosticum en vooral voorspeller van het verdere beloop van deze cognitieve stoornissen. Onder HIV-patiënten worden ook afwijkingen in het oog gerapporteerd. Zo lijkt de zenuwvezellaag in de retina dunner te zijn onder HIV-patiënten (de klinische symptomen hiervan zijn overigens vaak zo subtiel dat patiënten dit niet hoeven te bemerken). De klinische betekenis en de pathofysiologische achtergrond hiervan zijn niet precies bekend. Mogelijk spelen dezelfde pathofysiologische processen zoals hierboven beschreven een rol. Per slot van rekening bestaat er een nauwe functionele en anatomische relatie tussen de ogen en de hersenen.

Een beter begrip omtrent het ontstaan en het beloop van cognitieve stoornissen bij HIV-patiënten leidt hopelijk tot een betere en vroegtijdige opsporing van cognitieve stoornissen en tot betere behandelstrategieën. Dit is essentieel omdat cognitieve stoornissen een ongunstig effect hebben op bijvoorbeeld de kwaliteit van leven en arbeidsparticipatie. Tevens zijn cognitieve stoornissen bij HIV geassocieerd met een verminderde overleving (omdat patiënten bijvoorbeeld minder therapietrouw zijn).

Omdat de substudie 1: Centrale Zenuwstelsel genesteld is in de hoofdstudie, de studie naar comorbiditeiten en veroudering bij HIV, kan er door de gegevens van de substudie te koppelen aan de hoofdstudie worden onderzocht wat de bijdrage zou kunnen zijn van verschillende condities/comorbiditeiten op het

ontstaan/beloop van cognitieve stoornissen bij HIV-patiënten.

Doel van het onderzoek

1A) Het implementeren van een screenings-protocol voor het opsporen van HIV-gerelateerde co-morbiditeiten en de risico-factoren hiervoor, gebaseerd op multidisciplinair overleg, in een grote HIV polikliniek en in een HIV-negatieve controle-groep

1B) Het vaststellen van de prevalentie en incidentie van een breed scala aan co-morbiditeiten en de risico-factoren voor deze co-morbiditeiten in HIV-geïnfecteerde patiënten, en om te evalueren of de prevalentie verhoogd is in vergelijking met een vergelijkbare HIV-negatieve controle-groep.

1C) Tot slot zal de invloed van co-morbiditeit en de behandeling van co-morbiditeit op de kwaliteit van leven worden onderzocht, in zowel het HIV-positieve cohort (AMC) als de gezonde vrijwilligers van de GGD.

2A) Met substudie: Centrale Zenuwstelsel kan er worden geëvalueerd of verschillende neuroimaging parameters, liquor markers en oogheelkundige maten als *biomarker* van cerebrale disfunctie en voorspeller van cognitieve en visuele disfunctie kunnen dienen.

2B) Door de markers uit de liquor in substudie 1 te evalueren kan er meer inzicht worden verkregen in de onderliggende pathofysiologische mechanismen van HAND.

2C) Door de gegevens uit de substudie te koppelen aan de gegevens van de hoofdstudie kan er worden achterhaald in hoeverre neurocognitieve stoornissen en retina abnormaliteiten zoals gevonden bij zowel HIV-positieve deelnemers als HIV-negatieve controle personen beïnvloed worden door demografische factoren (zoals leeftijd, geslacht, etniciteit), levensstijl gerelateerde factoren (zoals alcohol en drugs gebruik), psychologische factoren (depressie en angststoornissen) en comorbiditeiten (zoals hoge bloeddruk, diabetes mellitus-type II, chronische virale hepatitis).

Onderzoeksopzet

1. Dit is een observationele longitudinale studie, waarin de prevalentie en incidentie van een breed scala aan co-morbiditeiten en risico-factoren hiervoor worden vastgesteld in HIV-geïnfecteerde patienten ouder dan 45 jaar. Een controle-groep van HIV-negatieve personen, die de GGD bezoeken i.v.m. een afspraak op de SOA (Sexueel Overdraagbare Aandoeningen)-polikliniek of in het kader van de Amsterdam HIV cohort Studie, en die zo veel mogelijk vergelijkbaar is wat betreft leeftijd, geslacht, etniciteit en levensstijl, zal benaderd worden voor deelname, om op deze manier te bepalen in hoeverre de prevalentie

van co-morbiditeit en risico-factoren in HIV-geïnfecteerde van HIV-negatieve personen verschilt.

Deelnemers worden één keer per 2 jaar geëvalueerd zolang de studie loopt.

2. Bij een subgroep (75 HIV-patiënten van de AMC en 50 controlepersonen van de GGD) van de deelnemers aan deze studie zal nader onderzoek worden verricht naar prevalentie, incidentie en beloop van HIV gerelateerde neurocognitive stoornissen (HAND) en asymptomatische visuele defecten. Daarnaast wordt tevens onderzocht in hoeverre geavanceerde beeldvormende technieken en oogheelkundig onderzoek geschikt zijn als biomarkers van neurocognitieve stoornissen respectievelijk visuele disfunctie. Verder wordt liquoronderzoek verricht om geschikte biomarkers in de liquor te identificeren en meer inzicht te krijgen in pathofysiologische processen (bijvoorbeeld de mate waarin bepaalde antiretrovirale medicatie doordringt in de liquor en bijvoorbeeld de rol van monocytten activiteit). De vergelijking van de HIV-positieve deelnemers met de controle groep van 50 HIV-negatieve personen afkomstig van de GGD maakt het mogelijk om te kunnen achterhalen in hoeverre de HIV-infectie daadwerkelijk bijdraagt aan de ontwikkeling en progressie van HAND. De controle groep met HIV-negatieve deelnemers maakt het namelijk mogelijk om te corrigeren voor de effecten van normale veroudering, levensstijl, depressie, cardiovasculaire ziekten op cognitieve en visuele disfunctie.

WIJZIGING INCLUSIE SUBSTUDIE NR 1 PER JUNI/JULI 2012:

AFTER INCLUSION OF THE INITIAL 50 HIV-NEGATIVE AND 75 HIV-POSITIVE PARTICIPANTS, EXTRA INCLUSIONS WILL TAKE PLACE. THE AIM OF THESE EXTRA INCLUSIONS IS TO ULTIMATELY HAVE AS MUCH AS POSSIBLE A COMPLETE DATASET AVAILABLE ON NEUROIMAGING, NEUROPSYCHOLOGICAL ANALYSIS AND CSF-ANALYSIS FROM 50 HIV-NEGATIVE AND 75 HIV-POSITIVE PARTICIPANTS. THE LUMBAR PUNCTURE IS NO LONGER OPTIONAL IN THESE *EXTRA* INCLUSIONS, BUT WILLINGNESS/POSSIBILITY TO UNDERGO THE LUMBAR PUNCTURE (ASIDE FROM NEURO-IMAGING, NEUROPSYCHOLOGICAL ANALYSIS AND OPHTHALMOLOGICAL ANALYSIS) WILL BE MANDATORY FOR PARTICIPATION.

De AGEHIV substudy nr. 1 inclusief alle relevante analyses is per 5 juli 2017 afgesloten.

Inschatting van belasting en risico

1. Het screeningsprotocol zal geïmplementeerd worden in de HIV-polikliniek in het AMC en zal zoveel mogelijk worden geïntegreerd in de reguliere polikliniek. Gedurende een bezoek aan de polikliniek zal de patiënt iedere twee jaar gescreend worden. Hetzelfde screeningsprotocol zal elke twee jaar, voor zover het logistiek haalbaar is, worden geïmplementeerd in een cohort van HIV-negatieve gezonde vrijwilligers op de GGD. Een verpleegkundige of dokter zal de personen benaderen om deel te nemen aan deze studie, waarneer zij de

SOA-polikliniek bezoeken of gedurende een bezoek aan de GGD in het kader van de Amsterdam Cohort Studie.

Tijdens de studiebezoeken zullen alle benodigde gegevens verzameld worden betreffende co-morbiditeiten, risico-factoren, HIV-infectie en behandeling (voor AMC-patienten), levensstijl (roken, alcohol, drugs gebruik), familie-geschiedenis (cardiovasculaire ziekten, maligniteiten, fracturen) en kwaliteit van leven gebruik maken van gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijsten. Lengte, gewicht en bloeddruk zal worden gemeten. Naast een uitgebreidere reguliere bloedafname in het kader van screening naar bijkomende ziekten (vetmetabolisme, glucose-metabolisme, nierfunctie, leverfunctie en botmetabolisme) en risicofactoren zullen wij extra bloed (serum, heparine-plasma, EDTA-plasma, citraat-plasma en PBMC's) afnemen, evenals feces en urine verzamelen voor opslag. Deze opslag van samples is voor toekomstig onderzoek naar biomarkers van inflammatie en veroudering, en meer uitgebreide en specifieke onderzoeken naar orgaanfunctie. Dit zal verder inzicht verschaffen in de mechanismen die betrokken zijn bij het ontstaan van co-morbiditeit en veroudering. Tijdens elk studiebezoek deze bezoeken zal er in totaal ongeveer 80 mL voor HIV-positieve deelnemers en 70 mL voor HIV-negatieve deelnemers aan bloed worden afgenomen. Daarnaast zullen wij in een portie urine de nierfunctie en eiwitverlies onderzoeken.

Tijdens ieder studiebezoek zal ook een electrocardiogram (ECG) worden gemaakt, een longfunctie worden verricht en een DEXA-scan worden vervaardigd. Met behulp van de DEXA-scan kan de botdichtheid worden gemeten in de heup en het onderste deel van de wervelkolom, alsmede de vet- en spierverdeling van het gehele lichaam. Tot slot zal met behulp van een korte gestandaardiseerde neuropsychologische screenings test het geheugen en concentratie in kaart worden gebracht en zal bepaald worden in hoeverre er sprake is van een depressie. Er wordt voor hiv-positieve deelnemers zoveel mogelijk gestreefd alle onderzoeken binnen één studiebezoek plaats te laten vinden. HIV-negatieve deelnemers dienen voor de DEXA-scan extra naar het AMC te komen.

Geen van deze extra bepalingen zijn nadelig voor de gezondheid. Net als bij de reguliere bloedafnames kunnen de patiënten wat ongemak ervaren bij het afnemen van de bloedmonsters doordat er een blauwe plek of zwelling op de plek van de afname kan ontstaan. Het ECG, de longfunctie en de DEXA-scan zijn pijnloos en het zal niet nodig zijn om contrastvloeistof toe te dienen. Tijdens de DEXA-scan zijn patiënten echter wel blootgesteld aan enige radioactieve straling. Per studiebezoek zullen de patiënten aan maximaal 9 microsievert radioactieve straling worden blootgesteld. Als referentie: in Nederland worden we gemiddeld per jaar blootgesteld aan 2500 microsievert straling per jaar, de zogenaamde achtergrondstraling.

Bovengenoemd onderzoek en het invullen van de vragenlijsten zullen tijd en inspanning van de patiënten vragen. Met name het ondergaan van een ECG, een longfunctie, de DEXA-scan, de neurologische test alsmede het invullen van de

vragenlijst zal een patiënt meer tijd kosten dan het reguliere bezoek aan de arts.

Wij hopen door dit onderzoek kennis op te doen om waarmee de medische zorg en de kwaliteit van leven voor de ouder wordende HIV-patiënt op lange termijn kan worden geoptimaliseerd.

2. Bij een subgroep van de HIV-negatieve gezonde vrijwilligers van de GGD en een subgroep van HIV-positieve deelnemers zal 4 extra onderzoeken worden uitgevoerd (substudie 1: Centrale Zenuwstelsel) tijdens de baseline meting en ook na een tijdsinterval van 2 jaar, bij de follow-up meting. Deze onderzoeken vergen extra bezoeken aan het ziekenhuis. De afspraken voor deze vier extra onderzoeken zullen zoveel mogelijk afgestemd worden op de wensen van de deelnemers. Deze extra onderzoeken betreffen een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek (NPO) om het bestaan van HAND vast te stellen, als ook de meest aangedane cognitieve domeinen. Een MRI van de hersenen inclusief geavanceerde beeldvormingstechnieken zoals Diffusion Tensor Imaging (DTI), MR Spectroscopie (MRS) en Arterial Spin Labeling (ASL). Een uitgebreid oogheelkundig onderzoek om disfunctie van de retina op te sporen. Daarnaast zal er bij de HIV-positieve deelnemers tweemaal een parallele liquor en bloed afname plaatsvinden (eenmaal tijdens de baseline meting en eenmaal tijdens de follow-up meting na twee jaar). Bij HIV-negatieve gezonde vrijwilligers van de GGD zal deze parallele liquor en bloed afname eenmalig zijn en wel tijdens de baseline meting. Liquoronderzoek zal worden verricht om de waarde van verschillende biomarkers te onderzoeken als diagnosticum en voorspeller van het beloop/ontstaan van cognitieve stoornissen. Tevens zal onderzoek worden gedaan naar mogelijke pathofysiologische mechanismen; zo zal de rol van monocytën activiteit in detail worden geanalyseerd. Het doorlopen van deze extra onderzoeken zal in totaal ongeveer 6 uur duren afhankelijk van de meetmoment en de groep waarin de deelnemer valt; de duur van de gehele studie zal ongeveer 12 uur beslaan. Het NPO (~120 minuten) is vooral tijdsbelastend. De MRI van de hersenen (~60 minuten) is ook tijdsbelastend en sommige mensen ervaren het liggen in een MRI-scan als oncomfortabel. De risico's van een MRI scan zijn minimaal. De risico's van het oogheelkundig onderzoek (~120 minuten) omvat risico's van het gebruik van pupil verwijdende oogdruppels. Er kan namelijk een allergische reactie optreden met tijdelijke roodheid van de ogen tot gevolg, bij het gebruik van deze oogdruppels. Ook ontstaat er tijdelijk wazig zicht door de pupilverwijding. De risico's die gepaard gaan met de bloedafname zijn zwelling en hematoom vorming. Het afnemen van liquor door middel van een lumbaalpunctie geeft risico op ontwikkeling van postpunctionele hoofdpijn (~30%). Zeer zeldzame complicaties van de lumbaalpunctie zijn meningitis of een subduraal hematoom. Het onderzoek heeft geen direct gunstige effecten voor de deelnemers van het onderzoek. Wel worden deelnemers geïnformeerd over klinisch relevante bevindingen die negatieve gevolgen kunnen hebben voor hun gezondheid. Deze vier extra onderzoeken van de substudie 1 zijn bedoeld om meer inzicht te verwerven in de risicofactoren van HIV gerelateerde neurocognitieve stoornissen (HAND). Deze studie kan ook tot de ontdekking van een non-invasieve,

betrouwbare biomarker leiden waardoor het mogelijk wordt om HIV-encefalopathie, ook in de goed onderdrukte HIV-patiënt door het gebruik van cART, te volgen. Ten slotte, deze substudie kan leiden tot meer inzichten betreft de pathofysiologie van HAND, welk weer kan leiden tot nieuwe doelen van interventie om HAND incidentie te verminderen in de ouder wordende, goed onderdrukte, HIV-positieve personen

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

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

1. informed consent
2. voor het AMC : HIV-positieve patienten, ouder dan 45 jaar
3. voor de GGD: HIV-negatieve personen, ouder dan 45 jaar
4. Voor deelname aan de substudie 1: Centrale Zenuwstelsel geldt extra inclusie criteria, voor meer informatie zie hoofdstuk 3.3 van de klinische studie protocol van deze substudie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. GGD: HIV-positieve personen
2. Voor deelname aan de substudie 1: Centrale Zenuwstelsel geldt extra exclusie criteria, zie voor meer informatie hierover hoofdstuk 3.4 van het klinische studie protocol van deze substudie 1

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:	26-10-2010
Aantal proefpersonen:	1400
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-09-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

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	NL30802.018.09