

De relatie tussen het humaan islet amyloïd polypeptide (hIAPP) en de fenotypes van pijn in patiënten met chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) en diabetische polyneuropathie (DPN)

Gepubliceerd: 05-03-2025 Laatste bijgewerkt: 07-06-2025

Het primaire doel van fase 1 is om een nieuwe ELISA-methode te valideren die betrouwbaar hIAPP-oligomeren in plasma kan meten, en van fase 2 om pathogene hIAPP-oligomeren (in plasma en huid) te correleren met pijn en sensorische stoornissen bij CIAP...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57344

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De relatie tussen hIAPP en pijnlijke polyneuropathie

Aandoening

- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

diabetische polyneuropathie; zenuwpijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Argenx

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CIAP, hIAPP, neuropathische pijn, polyneuropathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste studieparameters zijn de niveaus van pathogene oligomere hIAPP spiegels in plasma en huid.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomst maten zijn pijn- en sensorische beoordelingen aan de hand van vragenlijstgegevens, QST, dichtheid van intra-epidermale zenuwvezels (IENF), CPM, sublinguale en huidmetingen met HVM, en neuro-inflammatoire markers in plasma.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Polyneuropathie komt voor bij ongeveer 75-125 op de 100.000 mensen, waarvan 5-30% wordt geclassificeerd als chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) en 30-50% als diabetische polyneuropathie (DPN). CIAP en DPN leiden tot progressieve schade aan perifere zenuwen, wat resulteert in diverse symptomen en functionele beperkingen. In 60% van de gevallen komt neuropathische pijn voor, wat een negatieve invloed heeft op verschillende aspecten van de kwaliteit van leven. Op dit moment zijn er geen behandelingen beschikbaar die de ziekte zelf beïnvloeden, waardoor patiënten zijn aangewezen op symptoombestrijding, zoals anti-neuropathische medicatie.

Recente bevindingen suggereren dat humaan islet amyloïde polypeptide (hIAPP), dat pathogene oligomeren kan vormen, betrokken is bij het pathofysiologische proces van pijnlijke DPN. Bij hIAPP-transgene muizen, die verhoogde

hIAPP-niveaus in het bloed hebben zonder hyperglykemie, werd perifere neuropathie vastgesteld, wat bleek uit pijn-gerelateerd gedrag en een verminderde dichtheid van intra-epidermale zenuwvezels (IENF). Bij patiënten met type 2 diabetes werd een verminderde IENF-dichtheid en meer hIAPP-oligomeren in de huid aangetroffen in vergelijking met niet-diabetische controles.

De hIAPP-oligomeren kunnen ook de microcirculatie beïnvloeden, zoals wordt gezien bij amyloïde-afzettingen in bloedvaten bij andere ziekten. Met behulp van hand-held vital microscopy (HVM) willen we mogelijke microcirculatoire ontstekingen en de ophoping van hIAPP-aggregaten identificeren.

De exacte relatie tussen hIAPP en het pijnfenotype bij DPN-patiënten is nog onbekend. Omdat CIAP wordt geassocieerd met het metabool syndroom, vermoeden we een gemeenschappelijke pathofysiologische route bij CIAP en DPN, waarbij hIAPP een mogelijke aangrijpingspunt is voor ziektebehandeling. In deze studie zullen we de relatie verder onderzoeken tussen hIAPP-niveaus in plasma en huid, en pijn en sensorische stoornissen bij patiënten met CIAP en DPN. Om te onderzoeken of de pathofysiologische route met hIAPP-oligomeren specifiek is voor CIAP en DPN, zullen we een controlegroep opnemen met patiënten met chronische perifere neuropathische pijn na een varicella zoster-reactivatie, bekend als postherpetische neuralgie (PHN), die niet gepaard gaat met veranderingen in hIAPP-plasmaniveaus (plasma- en huidmonsters afkomstig van METC 19-099).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van fase 1 is om een nieuwe ELISA-methode te valideren die betrouwbaar hIAPP-oligomeren in plasma kan meten, en van fase 2 om pathogene hIAPP-oligomeren (in plasma en huid) te correleren met pijn en sensorische stoornissen bij CIAP- en DPN-patiënten. De secundaire doelen zijn:

Het vergelijken van hIAPP- en pathogene hIAPP-oligomeerwaarden in plasma en huid tussen CIAP-, DPN- en PHN-patiënten.

Het vergelijken van hIAPP- en pathogene hIAPP-oligomeerwaarden in plasma en huid tussen CIAP- en DPN-patiënten met en zonder pijn.

Het correleren van pathogene hIAPP-oligomeerwaarden met een neuro-inflammatoir biomarkerfenotype bij CIAP- en DPN-patiënten.

Het monitoren van sublinguale en huidmicrocirculatoire ontsteking, perfusie en hIAPP-oligomeren met behulp van HVM, en dit correleren met een neuro-inflammatoir biomarkerfenotype bij CIAP- en DPN-patiënten.

Onderzoeksopzet

Observationele cohort studie met invasieve metingen en opslag van restmateriaal na analyse (huid en bloed) in een biobank.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen:

De verkregen kennis draagt mogelijk bij tot meer duidelijkheid over de pathofysiologie van hun pijnlijke polyneuropathie. Dit kan in de toekomst leiden tot de ontwikkeling van een mechanisme-gebaseerde therapie (een antilichaam tegen hIAPP ontwikkeld en geproduceerd door Argenx). Patiënten met ernstige pijn krijgen de mogelijkheid om zorg te ontvangen bij de pijnpoli van het UMCU. Reiskosten voor het ziekenhuisbezoek worden vergoed.

Nadelen:

De patiënten hebben zelf geen direct voordeel bij deelname aan dit onderzoek.

Risico's:

Het afnemen van bloed en de huidbiopten brengt verwaarloosbare risico's met zich mee. Er zijn geen risico's verbonden aan de QST-, CPM- en HVM-metingen, aangezien deze niet-invasief zijn.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- o Leeftijd 18 jaar of ouder.
- o Gediagnosticeerd door een neuroloog met CIAP op basis van de volgende criteria:
 - o Aanwezigheid van symmetrische distale sensorische of sensorimotorische symptomen zoals gevoelloosheid, tintelingen, strakheid, koudegevoel, wankelheid, spierkrampen en zwakte, beginnend in de onderste ledematen, passend bij polyneuropathie.
 - o Zenuwgeleidingsonderzoek dat een demyeliniserende polyneuropathie uitsluit en betrokkenheid van grote zenuwvezels in ten minste twee verschillende perifere zenuwen bevestigt.
 - o Geen identificeerbare oorzaak voor de polyneuropathie na grondige anamnese, lichamelijk onderzoek en uitgebreid laboratoriumonderzoek, waaronder een volledig bloedbeeld, glucose, HbA1c, insuline, nierfunctie, leverenzymen, creatinekinase, C-reactief proteïne, vitamine B1, vitamine B6, foliumzuur, vitamine B12, homocysteïne, cholesterol, triglyceriden, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol en schildklierstimulerend hormoon.
 - o Of gediagnosticeerd door een arts met DPN op basis van de volgende criteria:
 - o Gediagnosticeerd met Diabetes Mellitus type 2 volgens de NHG-standaard.
 - o Aanwezigheid van symmetrische distale sensorische of sensorimotorische symptomen zoals gevoelloosheid, tintelingen, strakheid, koudegevoel, wankelheid, spierkrampen en zwakte, beginnend in de onderste ledematen, passend bij polyneuropathie.
 - o Een score van 4 of hoger op de Douleur Neuropathique en 4 (DN4) vragenlijst.
 - o In staat en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met andere soorten pijn die de beoordeling van de neuropathische

pijn door CIAP of DPN kunnen beïnvloeden.

- Patiënten die in de 3 maanden voorafgaand aan deelname een behandeling met een 8% capsaïcinepleister hebben ondergaan.
- Patiënten met huidaandoeningen in het gebied dat door de polyneuropathie is aangetast, die het gevoel kunnen veranderen.
- Patiënten met ernstige cognitieve of psychiatrische stoornissen.
- Problemen met communicatie (zoals taalbarrières, doofheid, afasie, enz.).

Onderzoekopzet

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:	11-04-2025
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2025
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL88118.041.24