

# Interventionele studie om de lokale farmacodynamiek en verdraagbaarheid van topisch allylisothiocyanaat bij gezonde mannelijke proefpersonen te onderzoeken.

Gepubliceerd: 16-11-2021 Laatst bijgewerkt: 05-04-2024

**Hoofddoel** Om het mechanisme van AITC-geïnduceerde vasodilatatie te onderzoeken  
**Secundaire doelstellingen** Om de verdraagbaarheid van lokale AITC-administratie te onderzoeken  
Om het effect van lichaamswarmte op de vorming van NO te onderzoeken  
Om het...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50731

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

AITC model validatie

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

Neuropatische pijn

### Aandoening

Vasodilation, Pain

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Centre for Human Drug Research

**Overige ondersteuning:** CHDR funded study

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** AITC, Challenge, Farmacodynamiek

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Laser speckle basale flow (AU) na

- \* AITC-toediening
- \* AITC in combinatie met lichaamsverwarming

### Secundaire uitkomstmaten

- \* Tijdens de behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S)AE's) tijdens het onderzoek bij elk studiebezoek
- \* Gelijktijdige medicatie gedurende het hele onderzoek bij elk studiebezoek
- \* VAS pijn- en jeukcores
- \* Serumnitriet-, nitraat- en peroxynitrietconcentraties
- \* Multispectrale cameraparameters
- \* Beoordelingsschaal voor klinische erytheem
- \* Huidcolorimetrie parameters
- \* Detectiedrempel voor koude pijn (PDT)
- \* Warmte PDT
- \* Druk PDT

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Het stikstofmonoxide (NO) systeem is betrokken bij een breed scala aan fysiologische processen en pathologie. NO wordt geproduceerd door drie isovormen van stikstofoxidesynthase (NOS). Endotheel NOS (eNOS) en neuronale NOS (nNOS) komen constitutief tot expressie in respectievelijk endotheelcellen en neuronen. eNOS is voornamelijk verantwoordelijk voor endotheelafhankelijke vasodilatatie en perifere cardiovasculaire homeostase en heeft vasoprotectieve en anti-atherosclerotische effecten. nNOS is betrokken bij synaptische plasticiteit en centrale regulatie van bloeddruk. De derde vorm van NOS, induceerbare NOS (iNOS), komt tot expressie in een grote verscheidenheid aan cellen, vooral immuuncellen, na ontstekingsstimuli. Gezien de grote verscheidenheid aan functies en locaties van NOS-isovormen, zijn modellen die de fysiologische routes van NO-functie scheiden een aantrekkelijk doelwit voor de ontwikkeling van farmacologische verbindingen die gericht zijn op het NO-systeem.

Allyliso thiocynaat (AITC), ook bekend als 'mosterdolie', is een tijdelijke receptor potentiaal kationkanaal-A1-agonist (TRPA1) die wordt gebruikt in pijnmodellen in preklinische onderzoeken. Eerdere preklinische studies hebben aangetoond dat AITC een significante toename van de lokale huidperfusie induceert, zoals gemeten met behulp van laser speckle contrast imaging (LSCI). In preklinische studies wordt deze vasodilatatie gemedieerd door activering van het TRPA1-kanaal, wat  $\text{Ca}^{2+}$ -instroom en productie van stikstofmonoxide (NO) door stikstofoxidesynthase (NOS) veroorzaakt. In deze studie zal LSCI-beoordeling van AITC-geïnduceerde vasodilatatie worden gecombineerd met een challenge voor het hele lichaam door hittestress (WBHS). De WBHS-respons is gedeeltelijk afhankelijk van nNOS. Daarnaast kan de productie van nitraat, nitriet en peroxy nitriet (reactieproducten van NO) in het bloed worden gemeten. De combinatie van de challenges en metingen maakt een gerichte beoordeling van NO-routes mogelijk. De huidige studie is gericht op het ontwikkelen van NOS-isovormspecifieke metingen en het valideren van het AITC-Challengemodel voor verder gebruik bij de ontwikkeling van medicinale verbindingen.

Naast het gebruik in preklinische context, wordt AITC ook toegediend in experimentele pijnstudies in mensen om pijn, sensibilisatie en neurogene ontsteking te induceren door activering van TRPA1. Uitlezingen in eerdere studies voltooid door andere onderzoeksgroepen omvatten thermische pijn (warmte en koude allodynie) en mechanische pijn. Om het gebruik van AITC als pijnmodel bij CHDR te valideren, zal pijn worden beoordeeld met behulp van de warmte- en koude pijnparadigma's (met behulp van het QSense TSAII-apparaat) en mechanisch pijnparadigma (met behulp van het AlgoMed-apparaat) na toepassing van AITC op aangewezen 3x3 cm gebied op de bovenrug. Een niet-gestimuleerd gebied

contralateraal aan dat van de applicatie zal dienen als controle. De reproduceerbaarheid van de resultaten zal worden geëvalueerd door proefpersonen te laten rapporteren aan de klinische afdeling voor twee identieke onderzoeksperioden die door ten minste één week worden gescheiden.

## **Doel van het onderzoek**

### Hoofddoel

Om het mechanisme van AITC-geïnduceerde vasodilatatie te onderzoeken

### Secundaire doelstellingen

Om de verdraagbaarheid van lokale AITC-administratie te onderzoeken

Om het effect van lichaamswarmte op de vorming van NO te onderzoeken

Om het effect van AITC en lichaamswarmte op visuele erytheem en huidcolorimetrie te onderzoeken

Om het effect van AITC op pijndrempels bij hitte, koude pijndrempels en mechanische (druk)pijndrempels te onderzoeken

## **Onderzoeksopzet**

Interventionele, open-label studie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Challenge drug 25 >L 15% allylisothiocyanaatoplossing in minerale olie topisch op de huid aangebracht in een O-ring of met behulp van een vierkante siliconen mal (3x3 cm, voor toepassingen op de rug) gedurende 30 seconden.

## **Inschatting van belasting en risico**

AITC zal naar verwachting pijn veroorzaken op de toedieningsplaats. Symptomen zoals roodheid, pijn, zwelling en ontsteking zijn ook verwachte bijwerkingen.

AITC is eerder bij mensen gebruikt als een middel voor het opwekken van ontstekingen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8

Leiden 2333CL

NL

## Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8

Leiden 2333CL

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. Gezonde mannelijke proefpersonen 18 en \* 65 jaar.
2. Ondertekende geïnformeerde toestemming vóór studiehandelingen.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die zou kunnen interfereren met, of waarvan de behandeling zou kunnen interfereren met, de uitvoering van het onderzoek, of die naar de mening van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de proefpersoon (volgens een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)). Kleine afwijkingen binnen het normale bereik kunnen worden geaccepteerd, indien de onderzoeker oordeelt dat deze niet klinisch relevant zijn.

2. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, vóór randomisatie worden herhaald om de geschiktheid te bevestigen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor gezonde proefpersonen.
3. Systolische bloeddruk (SBP) hoger dan 140 of lager dan 90 mm Hg en diastolische bloeddruk (DBP) hoger dan 90 of lager dan 50 mm Hg bij screening.
4. Gebruik van medicijnen (op recept of zonder recept [OTC]), binnen 14 dagen na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat langer is). Paracetamol (tot 4 g/dag) en ibuprofen (tot 1 g/dag) zijn niet toegestaan \*\*binnen 2 dagen vóór de screening en vóór elke toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de motivering duidelijk is gedocumenteerd door de onderzoeker.
5. Gebruik van vitamine-, mineraal-, kruiden- en voedingssupplementen binnen 7 dagen na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat langer is). Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de motivering duidelijk is gedocumenteerd door de onderzoeker.
6. Deelname aan ander onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen voor onderzoek (laatste dosering van vorig onderzoek was binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosering van dit onderzoek of >3 keer gedoseerd in het jaar voorafgaand aan de eerste dosering van dit onderzoek).
7. Voorgeschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale middelen) of huidig \*\*gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatige gebruiker van kalmerende middelen, slaapmiddelen, kalmerende middelen of een ander verslavend middel
8. Positieve test op drugsmisbruik bij screening.
9. Alcohol is niet toegestaan \*\*vanaf 24 uur voor screening- of studiedagen.
10. Roken (d.w.z. roken van sigaretten binnen 3 maanden voor deelname aan het onderzoek). Kleine afwijkingen kunnen worden geaccepteerd als ze door de onderzoeker niet klinisch relevant zijn.
11. Overmatige consumptie van cafeïne (meer dan acht koppen koffie of equivalent per dag)
12. Bekende allergie voor mosterdolie, of elke bevestigde significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) op een geneesmiddel of voedsel ingrediënt, of allergieën voor meerdere geneesmiddelen (inactieve hooikoorts is acceptabel), of (geschiedenis van) contactallergieën, of voorgeschiedenis van atopische dermatitis of een voorgeschiedenis van voedselallergieën
13. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan screening of het voornemen om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.
14. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het studiegedrag of de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren, zoals drugs- of alcoholafhankelijkheid of psychiatrische aandoeningen.
15. Elke huidaandoening, overmatige haargroei, tatoeages of andere fysieke kenmerken op de onderarmen of rug die de studieuitvoer kunnen verstoren.

16. Elke huidige, klinisch significante, bekende medische aandoening die de gevoeligheid voor koude (zoals atherosclerose, de ziekte van Raynaud, urticaria, hypothyreoïdie) of pijn (d.w.z. ziekte die pijn veroorzaakt, hypesthesie, hyperalgesie, allodynie, paresthesie, neuropathie) zou kunnen beïnvloeden.
17. Deelnemers die bij screening aangeven dat pijntests ondraaglijk zijn.
18. Geschiedenis of aanwezigheid van post-inflammatoire hyperpigmentatie
19. Deelnemer kan niet minimaal 20 minuten in een warmwaterbad van 40°C blijven

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 23-11-2021            |
| Aantal proefpersonen:   | 12                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 16-11-2021                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |

## 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     | NL79322.056.21 |