



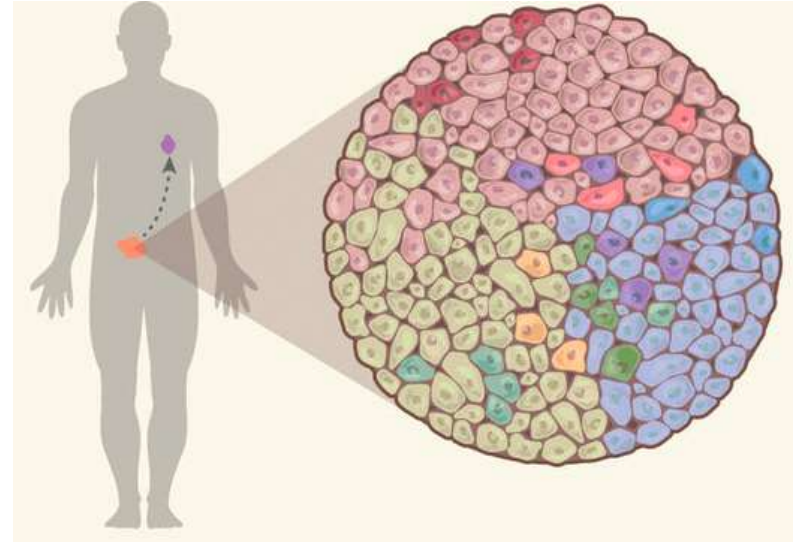
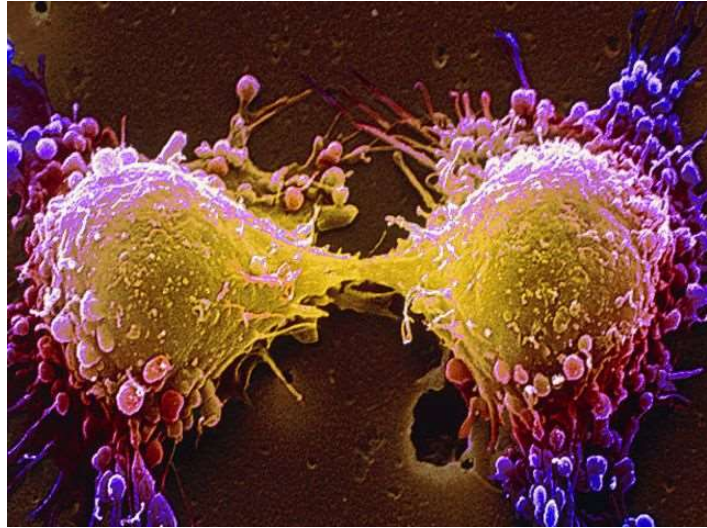
# **Wetenschappelijk onderzoek in de medische oncologie**

Gerry Sieling, onderzoeksmedewerker  
Hilde Jalving, internist-oncoloog

# Waar gaan we het over hebben...

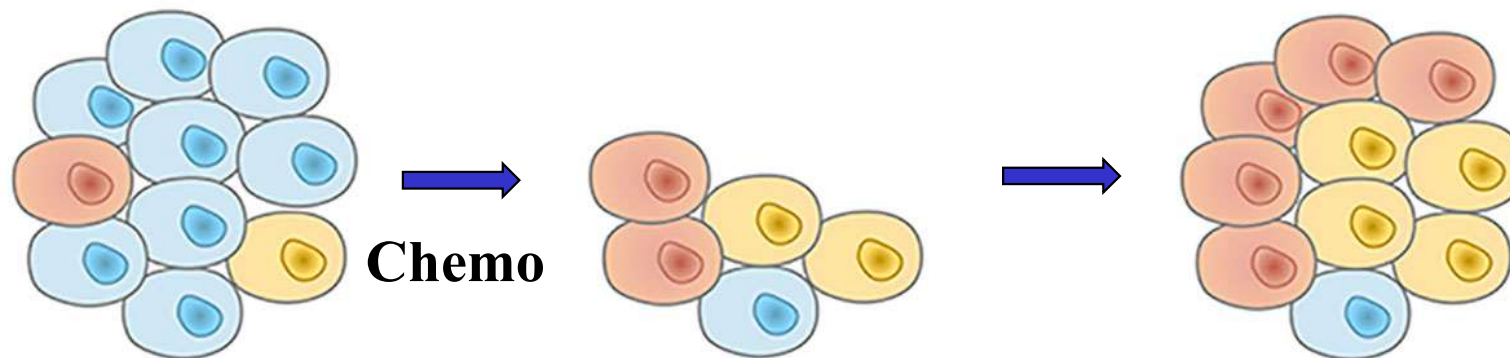
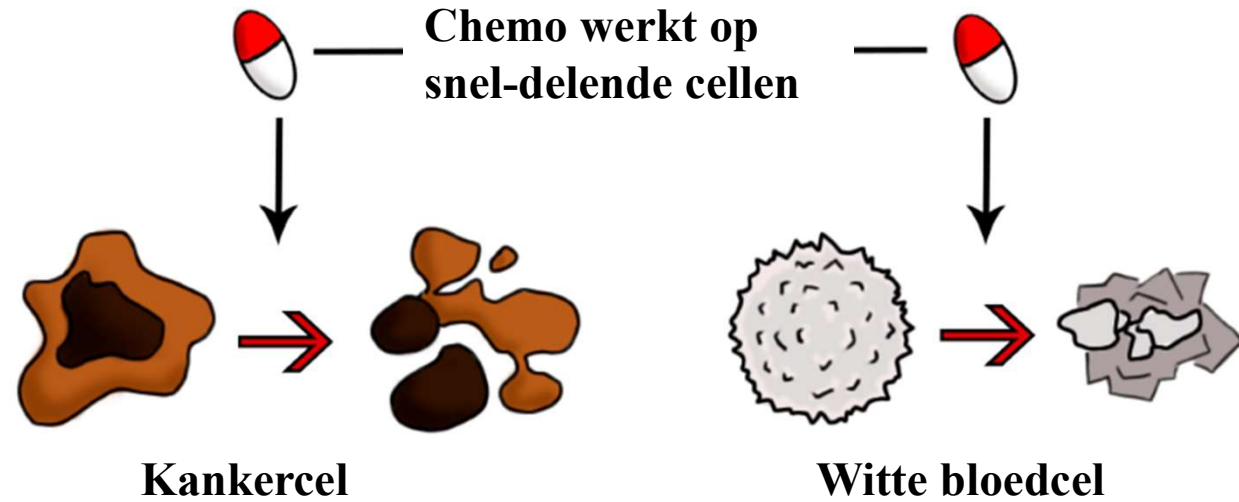
- Klinisch onderzoek in de oncologie
- Van het lab naar de patient...hoe gaat dat?
- Onderzoek en patient
  - fase 1-3 klinisch onderzoek
  - cohort onderzoek

# Het probleem bij kanker...



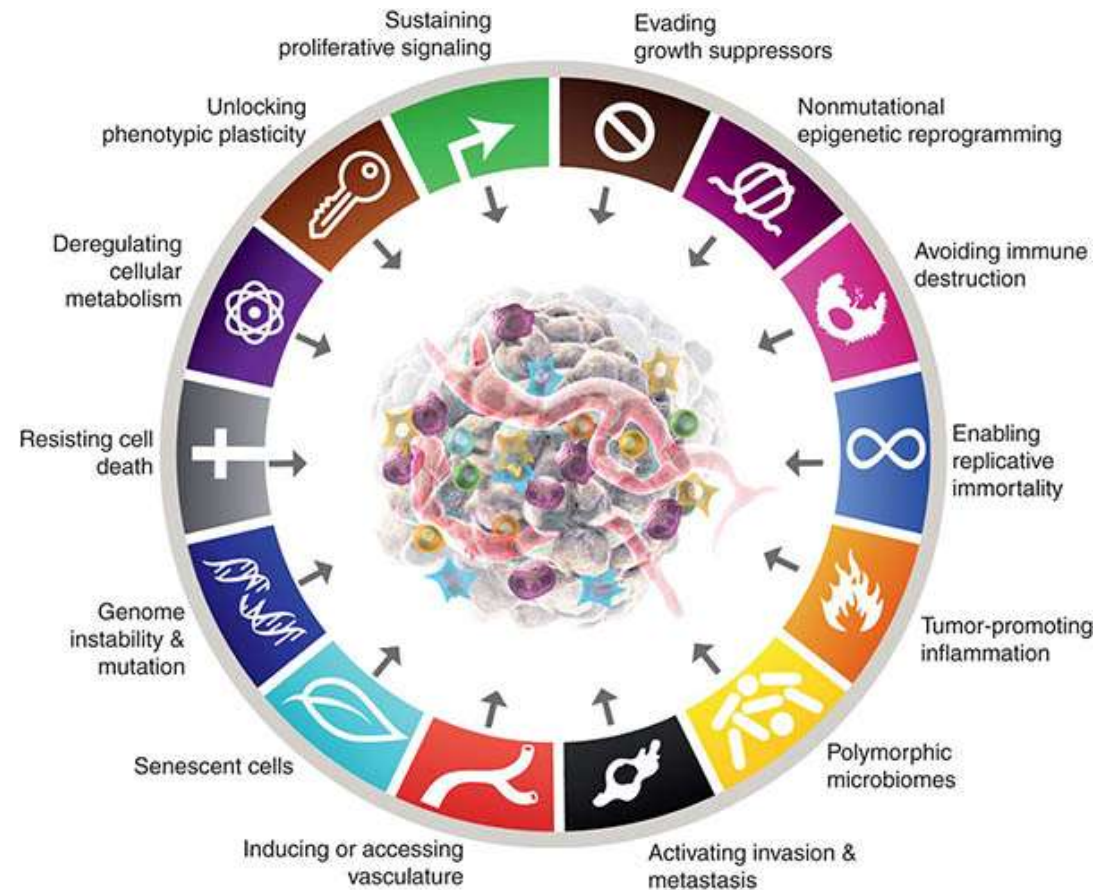
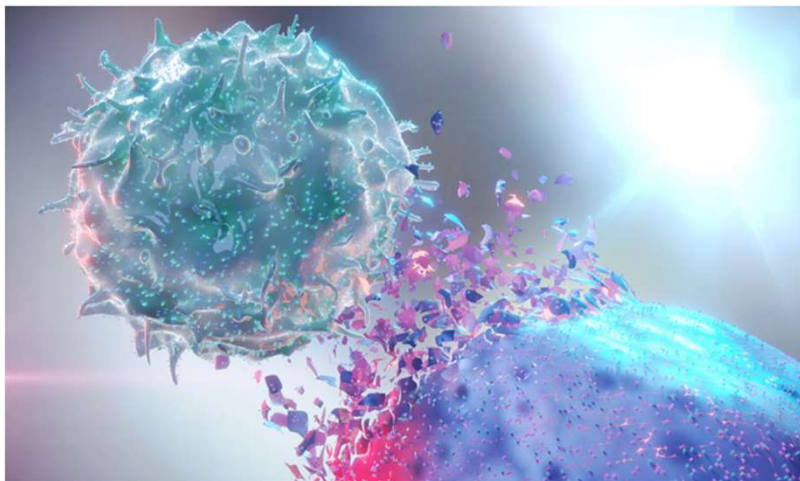
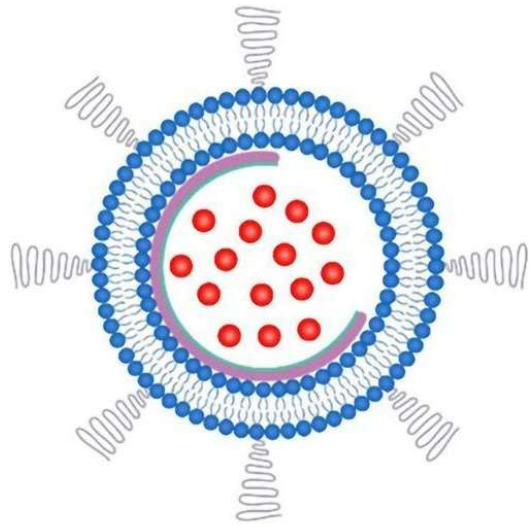
# De uitdaging bij kankerbehandeling

## Bijwerkingen



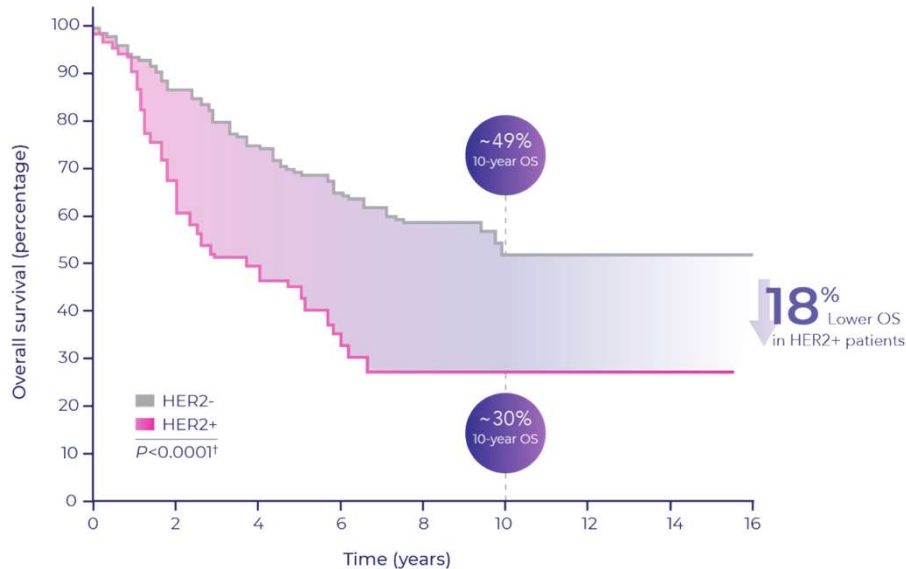
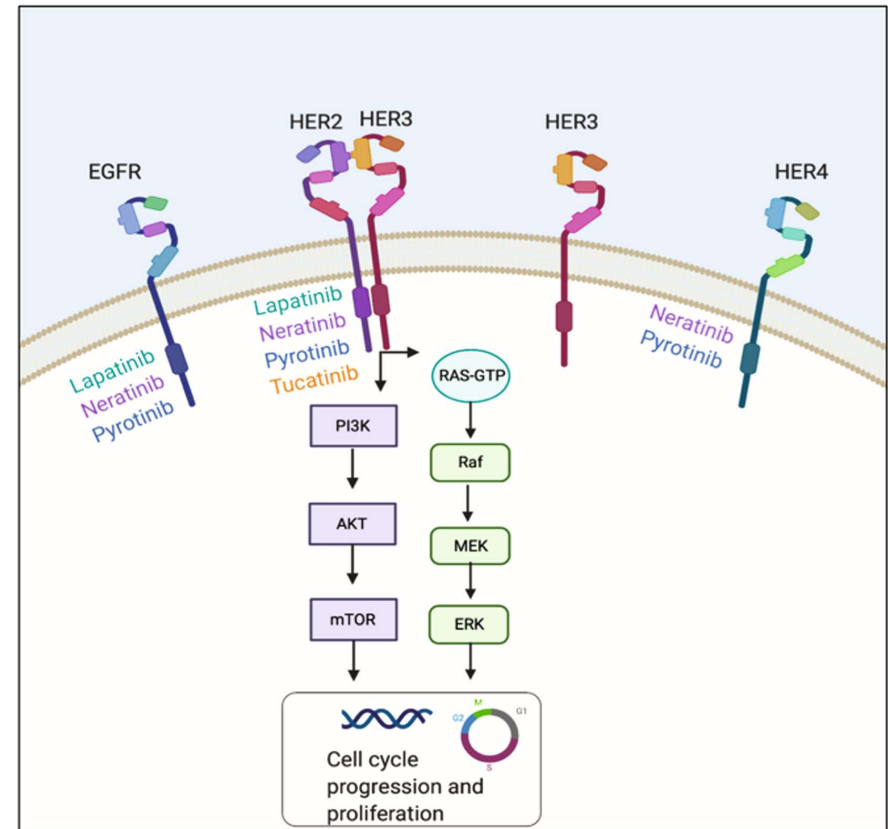
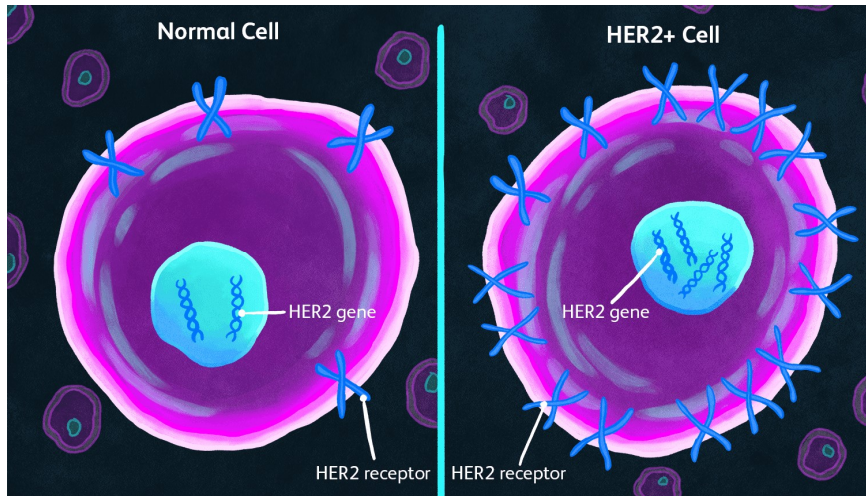
## Resistentie

# Waar liggen de ontwikkelingen....





# Een mogelijke oplossing vinden....

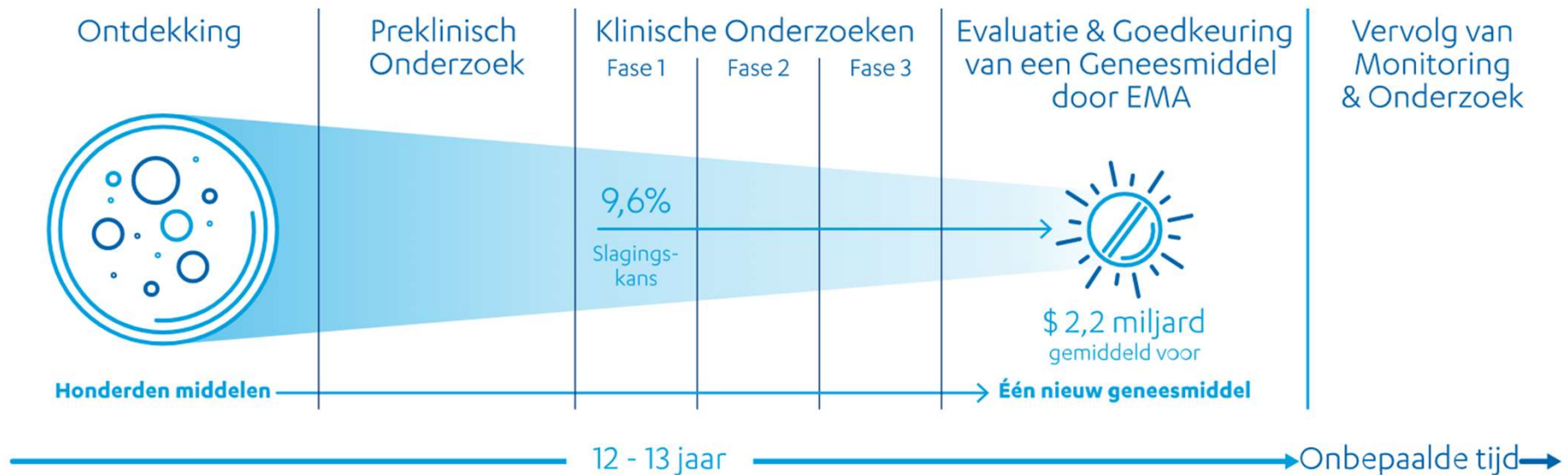


# Dan naar de patient...

- 1747: Britse Marine, mariniers met scheurbuik
- Hypothese
  - Ontbinding, te voorkomen door zuur
- 12 mariniers, 6 groepen
  - Groot glas cider
  - 25 druppels zwavelzuur
  - 6 lepels azijn
  - Groot glas zeewater
  - 2 sinasappels en een citroen
  - Groot glas gerst-drank

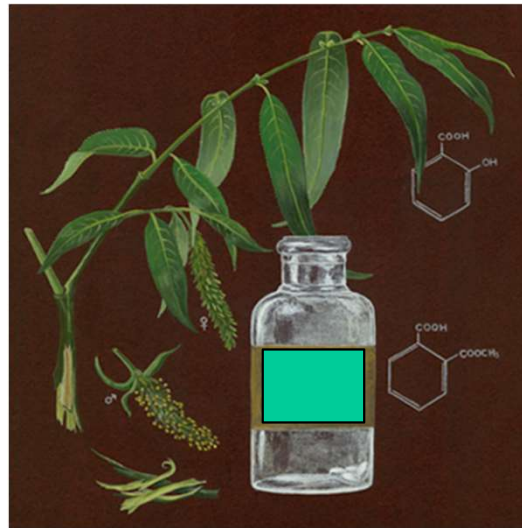


# Geneesmiddelontwikkeling

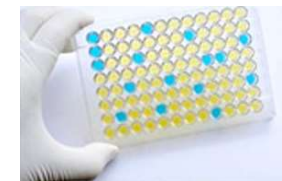
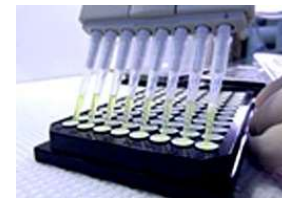
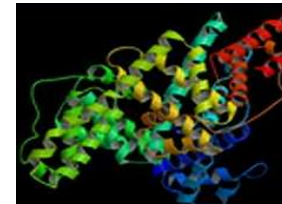




# Ontdekking



**Vroeger**



**Nu**

# Preklinisch onderzoek



**Werkt het in modellen?**



**Opschalen productie**

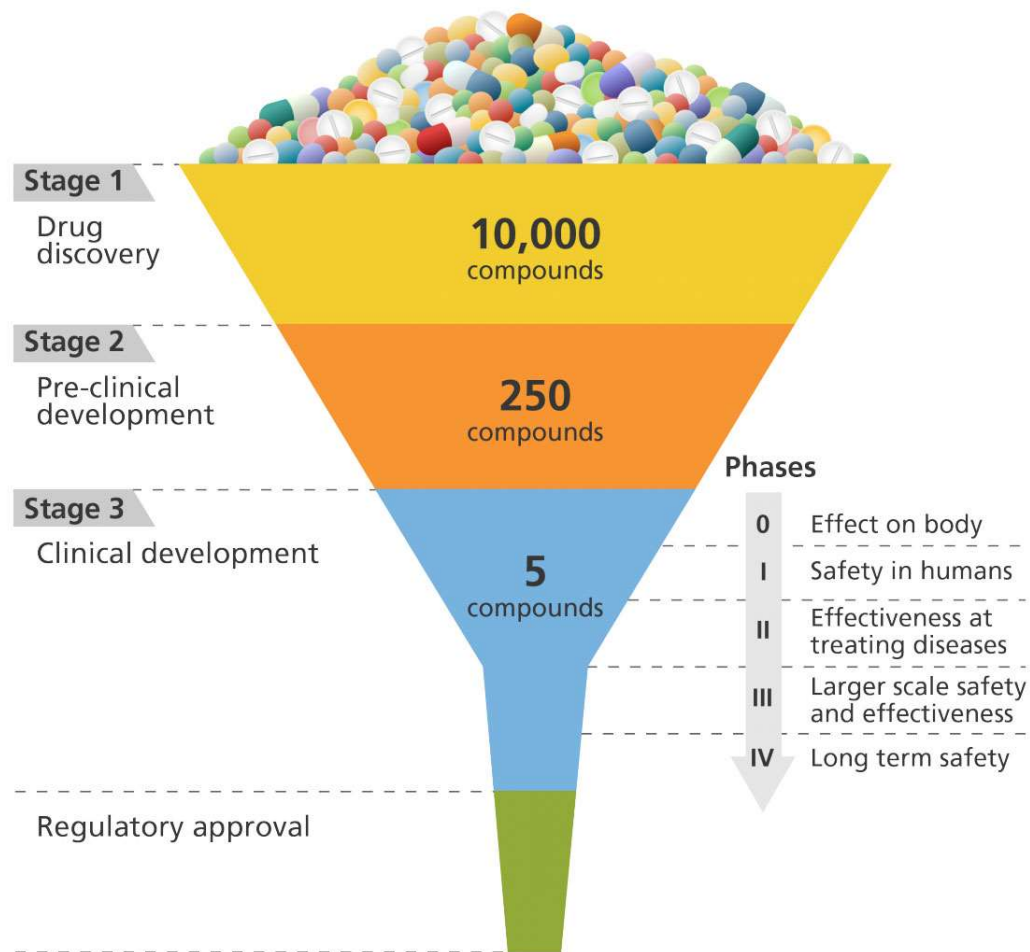


**Veiligheid?**



**Formulering?**

# Niet makkelijk...



# Regelgeving

- Elk studieprotocol wordt beoordeeld door METC en CCMO
- Interne commissie om te beoordelen of we het wenselijk vinden

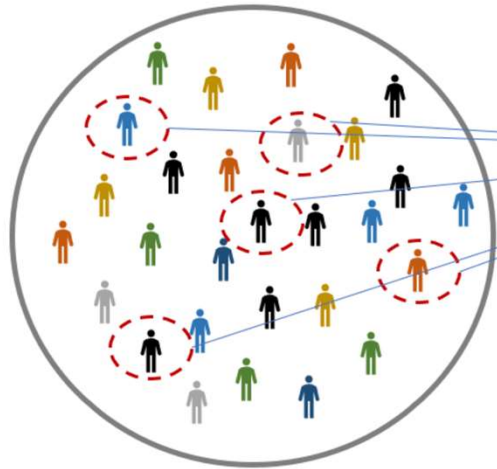
# Informeren van patient

- Elke potentiële studie patiënt begint met informierend gesprek
- Krijgt uitgebreide informatie op papier mee
  - rationale studie
  - logistiek en tijdsinvestering, onderzoeken, opnames
  - realistische uitleg wat te verwachten en wat niet
- Dan verplichte nadenk tijd
- Dan pas “consent” of toestemming
  - dan pas start studiehandelingen (screening, enz)
  - mag altijd stoppen

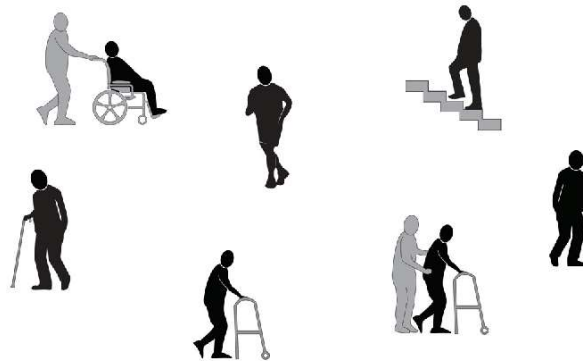
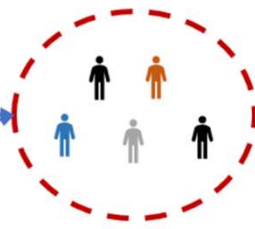


# In- en exclusie criteria

Alle patiënten



Studie  
populatie



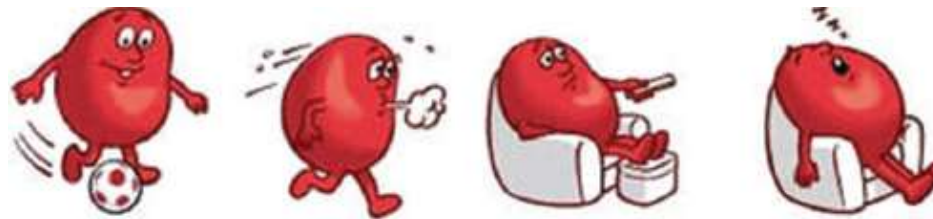
# Klinisch onderzoek: fase 1

- Vaak in patiënten waarvoor geen standaard behandeling meer beschikbaar is
- Doel is meestal vaststellen van veilige dosis
  - hele lage dosering in 1e patiënten
  - kleine patiënten aantallen per dosisstap
- Welke bijwerkingen?
- Veel metingen om te begrijpen wat er gebeurt
- Veel controles voor veiligheid



# Bijwerking (Adverse event, AE)

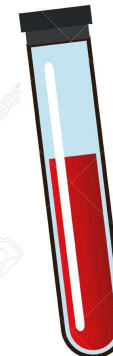
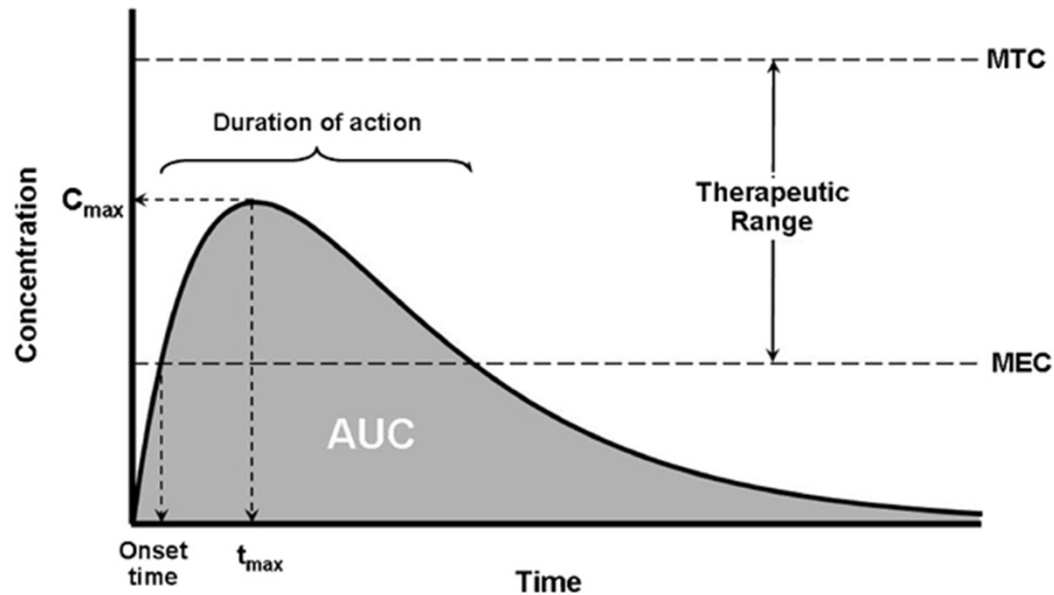
- Elke bijwerking wordt genoteerd
- CTCAE systematiek



- Serious adverse event (SAE)
- Suspected unexpected serious adverse event (SUSAR)

# Farmacokinetiek (PK)

- Opname van het geneesmiddel
  - invloed van eten
- Verdeling over lichaam
- Hoe wordt het afgebroken
- Hoe wordt het uitgescheiden?



# Fase 1 in de praktijk

- Intensieve studies
  - voor patiënt, familie, verpleegkundigen, artsen
  - je leert elkaar heel goed kennen
- Vaak laatste levensfase
  - hoop / vrees / angst / tijd
- Zeer veel aandacht voor bijwerkingen / klachten
- Veel metingen / afnames komen zeer precies
- Intensieve samenwerking
  - research team en team op afdeling / dagcentrum
  - apotheek
  - keuken / diëtist
  - administratie / planningsteam



# Fase 1 in de praktijk

- Rol verpleegkundige
  - observatie
  - controles
  - bloedafnames
  - signalering
- Rol research team
  - coördinatie en uitleg
  - controles
  - bloedafnames
  - farmacokinetiek
  - adverse events noteren
  - signalering
  - invoer en communicatie sponsor

Datum: [redacted] [redacted]  
 start- en stoptijden medicatie:  
 Starttijd [redacted] 3:30 uur      Stoptijd [redacted] 3:30 uur  
 Starttijd [redacted] 11:20 uur      Stoptijd [redacted] 12:25 uur

\*\*Controles na minimaal 5 minuten achteroverliggend in rust en binnen 30 min starten met infusie:

|  | Tijdstip invullen | RR     | Pols | AH<br>1 x vóór infuus | Temp<br>1 x vóór infuus | Bloedafname | Paraaf |
|--|-------------------|--------|------|-----------------------|-------------------------|-------------|--------|
| **Vooraf                                     | 10.40             | 142/77 | 63   | 16                    | 37.2                    | 10.50       | BGP    |
| 30 min na start<br>[redacted]                | 11.50             | 140/61 | 56   |                       |                         |             | M      |
| Na inloop infusie                            | 12.30             | 157/98 | 58   |                       |                         | 12.30       | M      |
| Na observatie<br>(en voerster)<br>[redacted] | 13.25             | 134/62 | 63   |                       |                         |             | B      |
| 30 min na start<br>[redacted]                | 14.10             | 129/53 | 63   |                       |                         |             | U      |
| Na inloop infusie                            | 14.30             | 145/52 | 61   |                       |                         | 14.40       | B      |
| Na observatie                                | 15.30             | 143/55 | 61   |                       |                         |             | S      |

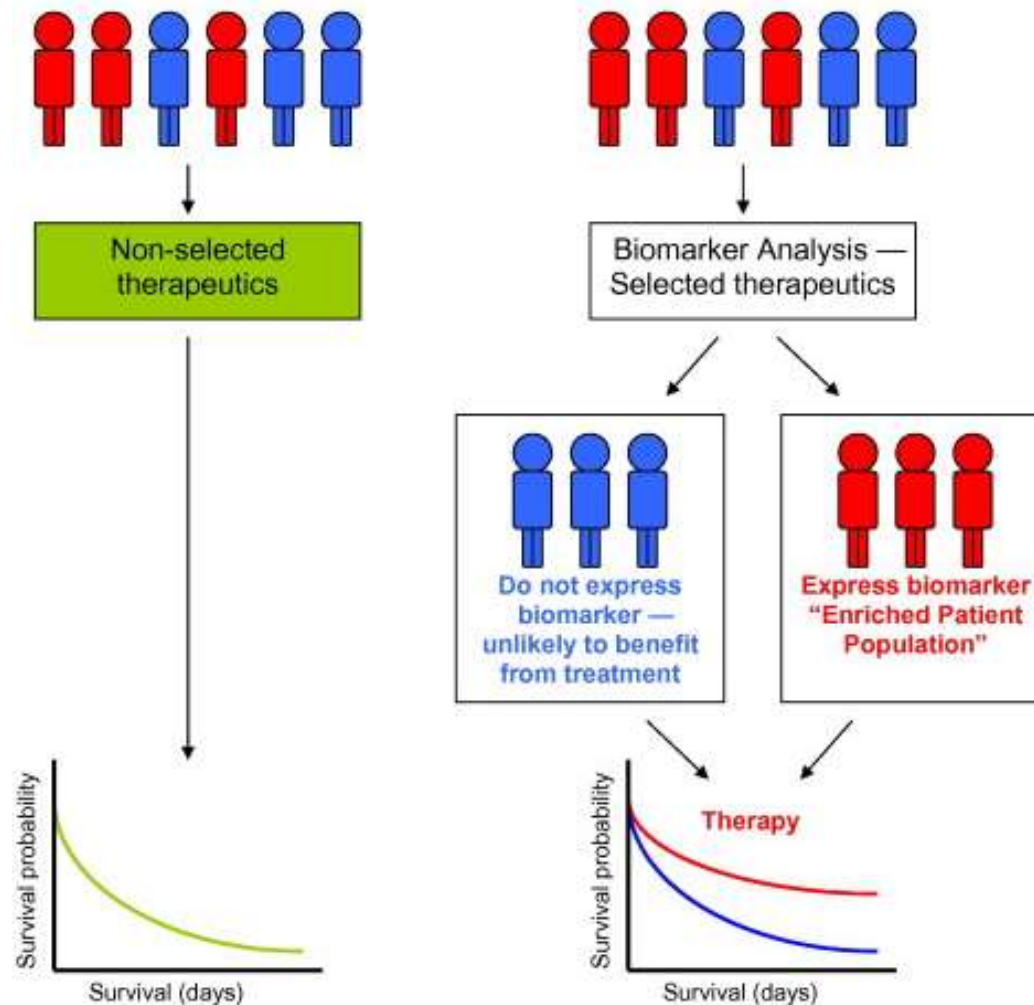
Bijzonderheden:

nu voelt zich goed,  
 geen problemen geweest tijdens toediening

# Klinisch onderzoek: fase 2

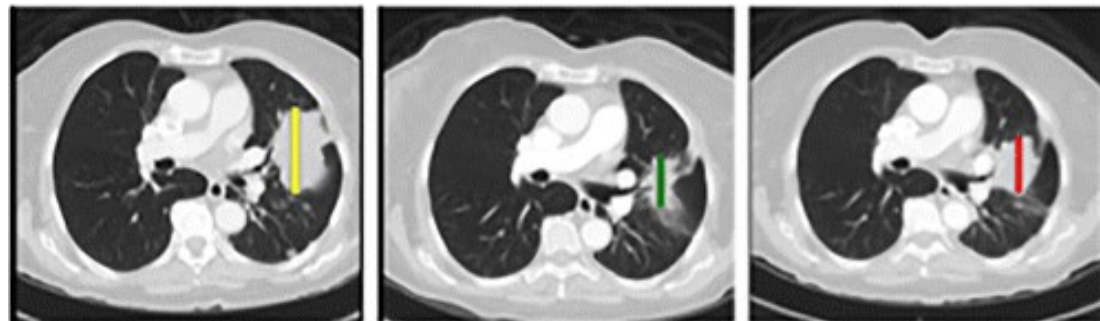
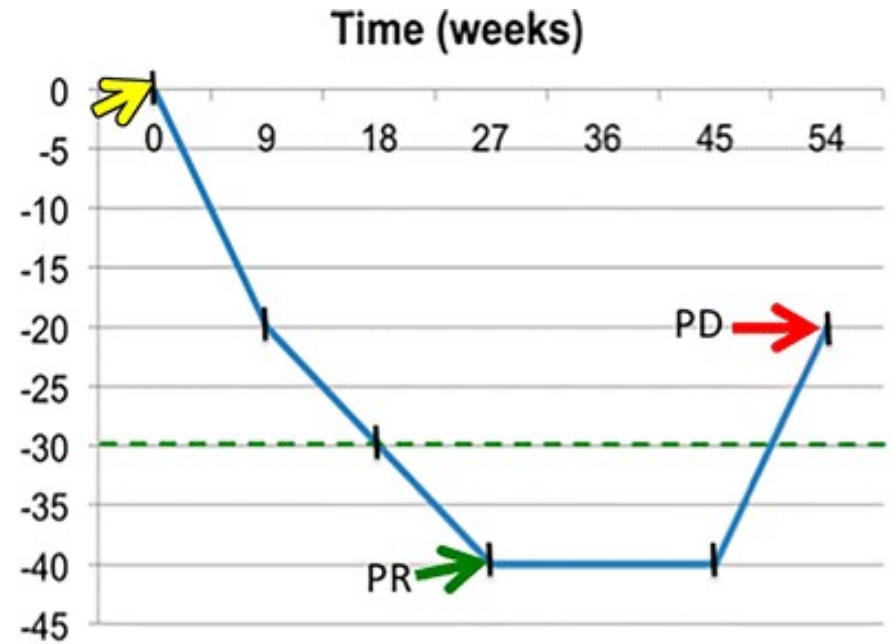
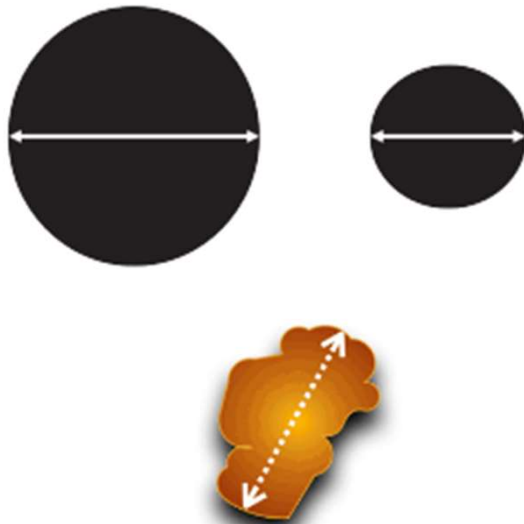
- Wat is effect van behandeling
  - bij dosering vastgesteld in fase 1
  - in specifieke patiëntengroep
  - vaak 20-40 patiënten per groep
- Nog steeds veel aandacht voor bijwerkingen
- Extra metingen om werking te begrijpen

# Selecteren van patiënten voor fase 2



# Meten van tumor response

- RECIST



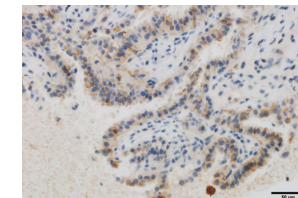
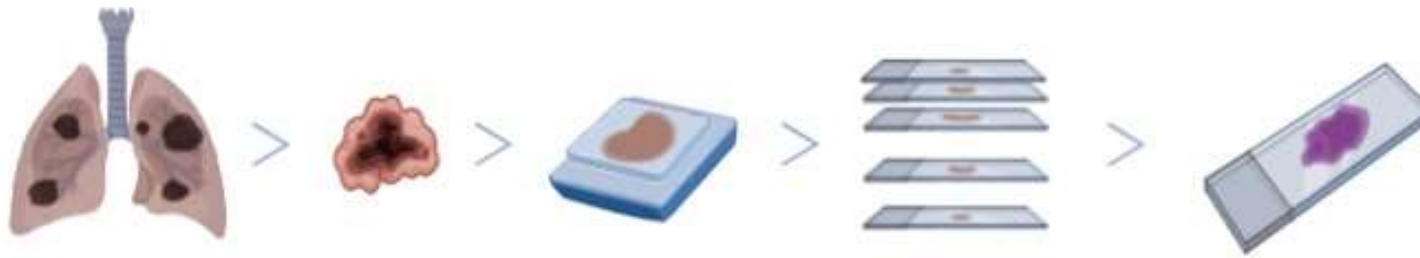
Baseline  
(Week 0)

Nadir  
(week 27)

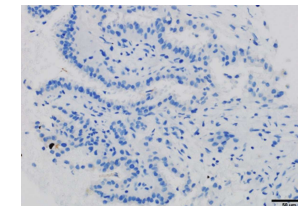
Progression  
(week 54)

# Farmacodynamiek (PD)

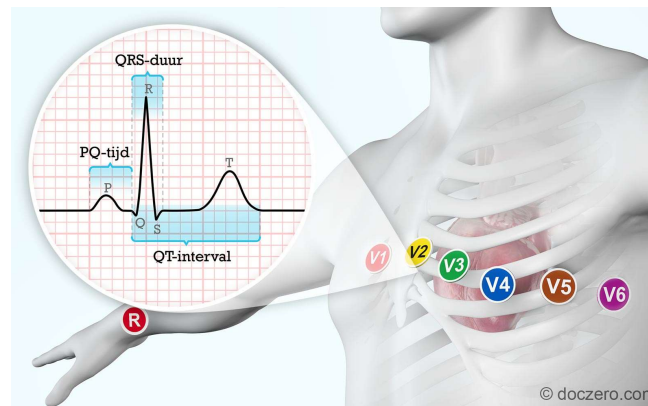
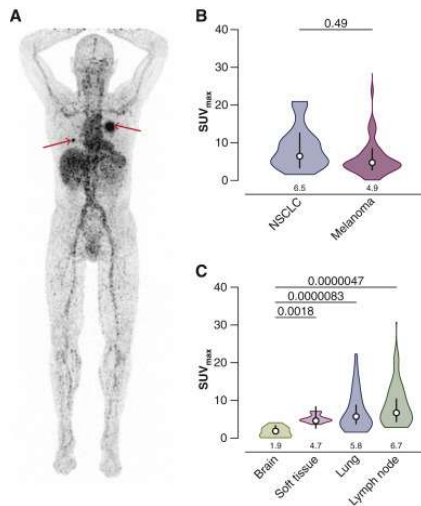
- Wat voor effect heeft het geneesmiddel op de patient?



**voor**

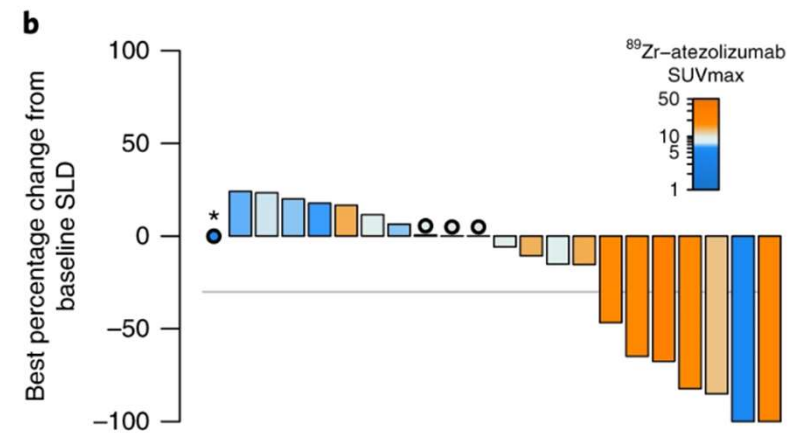
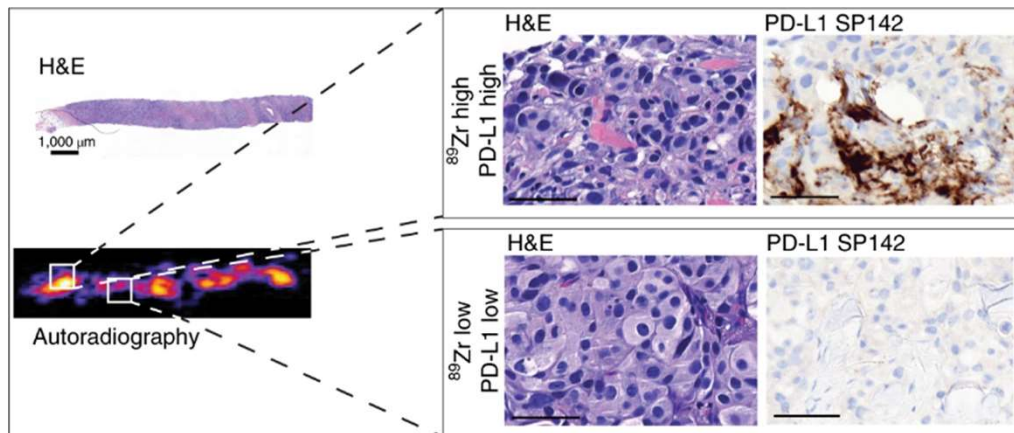
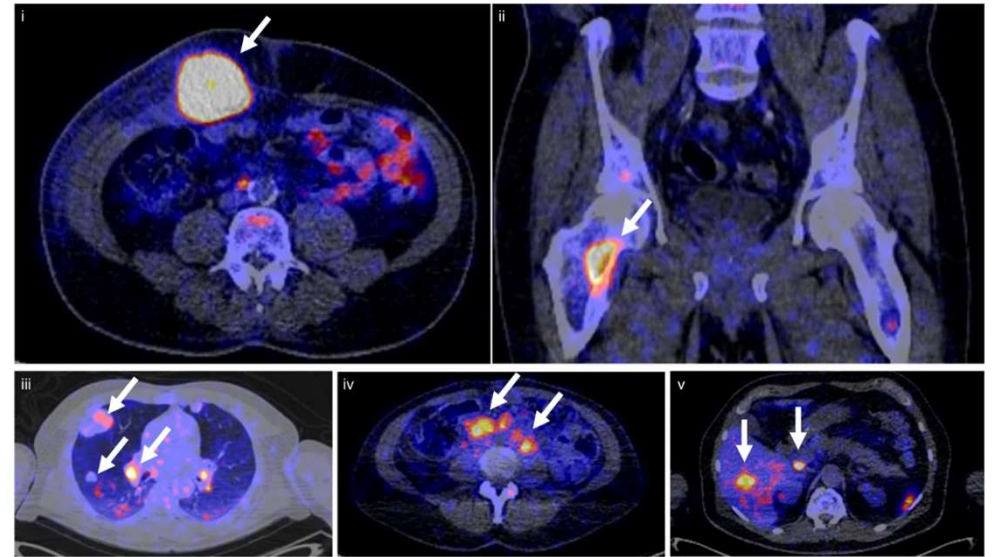
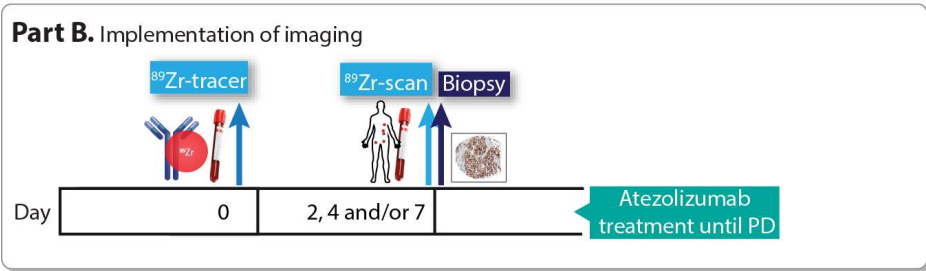
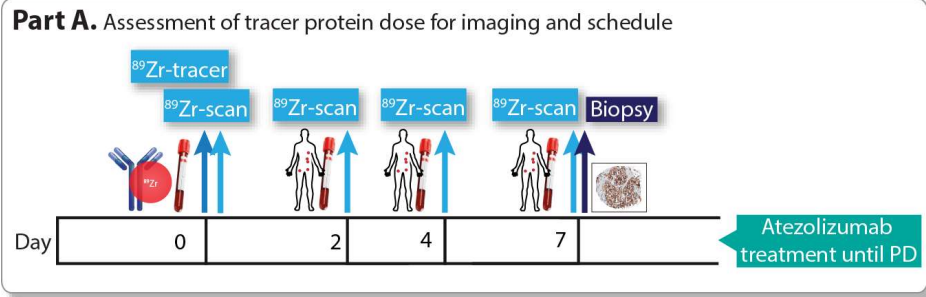


**na**





# Imaging in fase 2

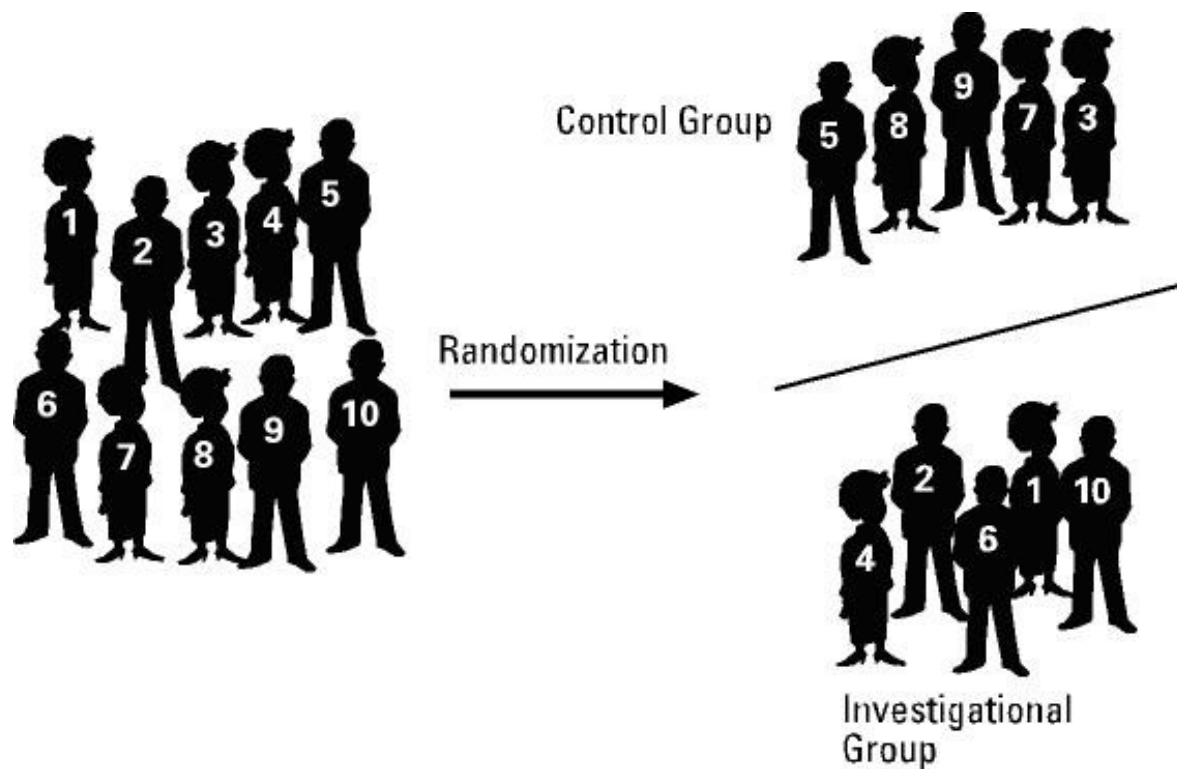


# Fase 2 in de praktijk

- Veelal vergelijkbare aspecten als bij fase 1
- Meestal iets minder intensief tav veiligheids controles en lab
- Vaker toediening via dagcentrum ipv op klinische afdeling
- Kwaliteit van leven vragenlijsten
  - steeds belangrijker plaats in klinische studies
  - hoe worden deze gebruikt door het team?

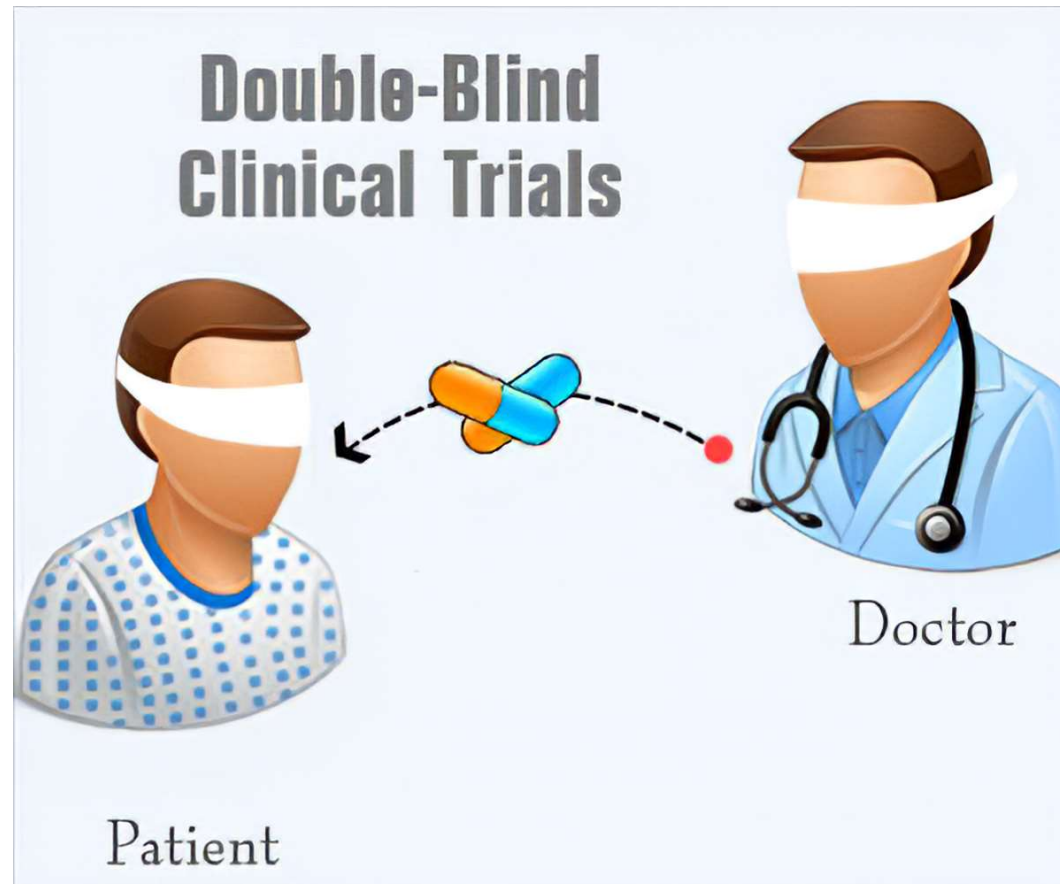
# Klinisch onderzoek: fase 3

- Is de nieuwe behandeling beter dan de standaard??
- Randomisatie

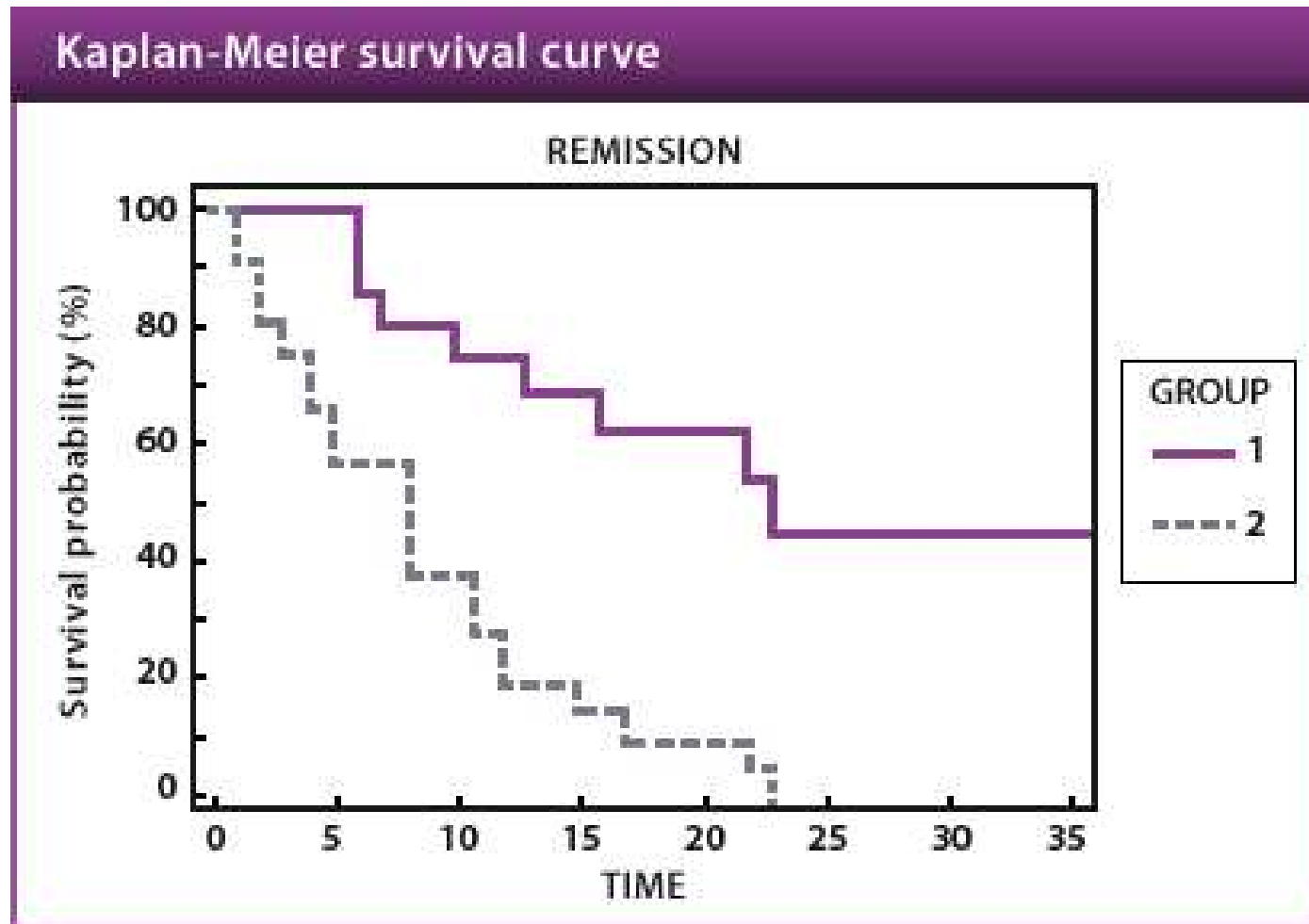


# Klinisch onderzoek: fase 3

- Placebo
- Dubbelblind



# Klinisch onderzoek: fase 3



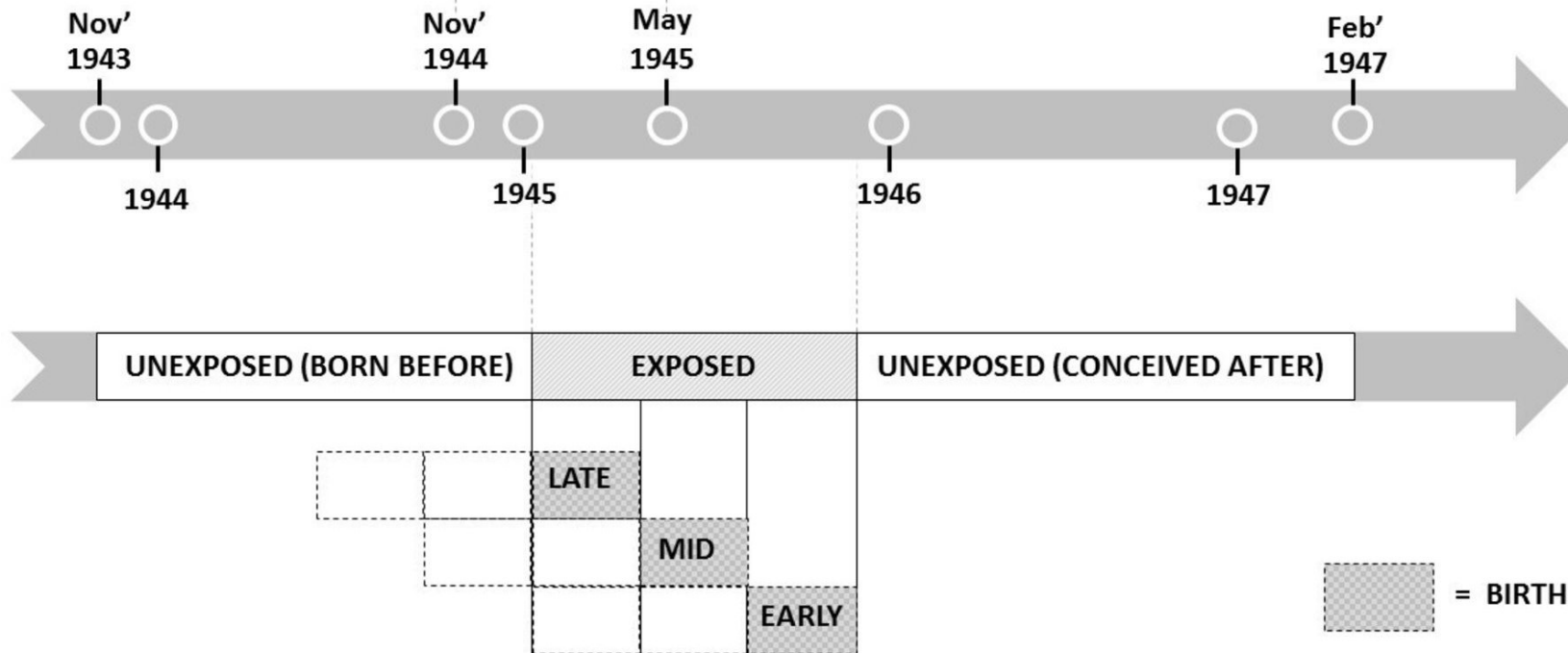


# Klinisch onderzoek in de praktijk

- Opname in een (ander) ziekenhuis
  - melden studieteam
- Per ongeluk afwijken van studieprotocol
  - melden en goed noteren
- Hoe weet u:
  - of patiënt participeert in studie?
  - wat de studie inhoudt → patiënteninformatie of vragen studieteam

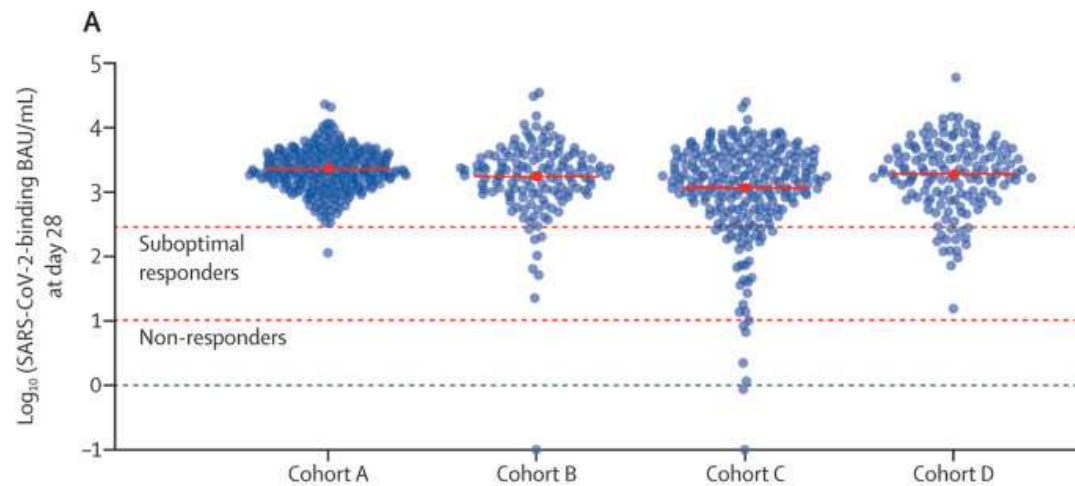
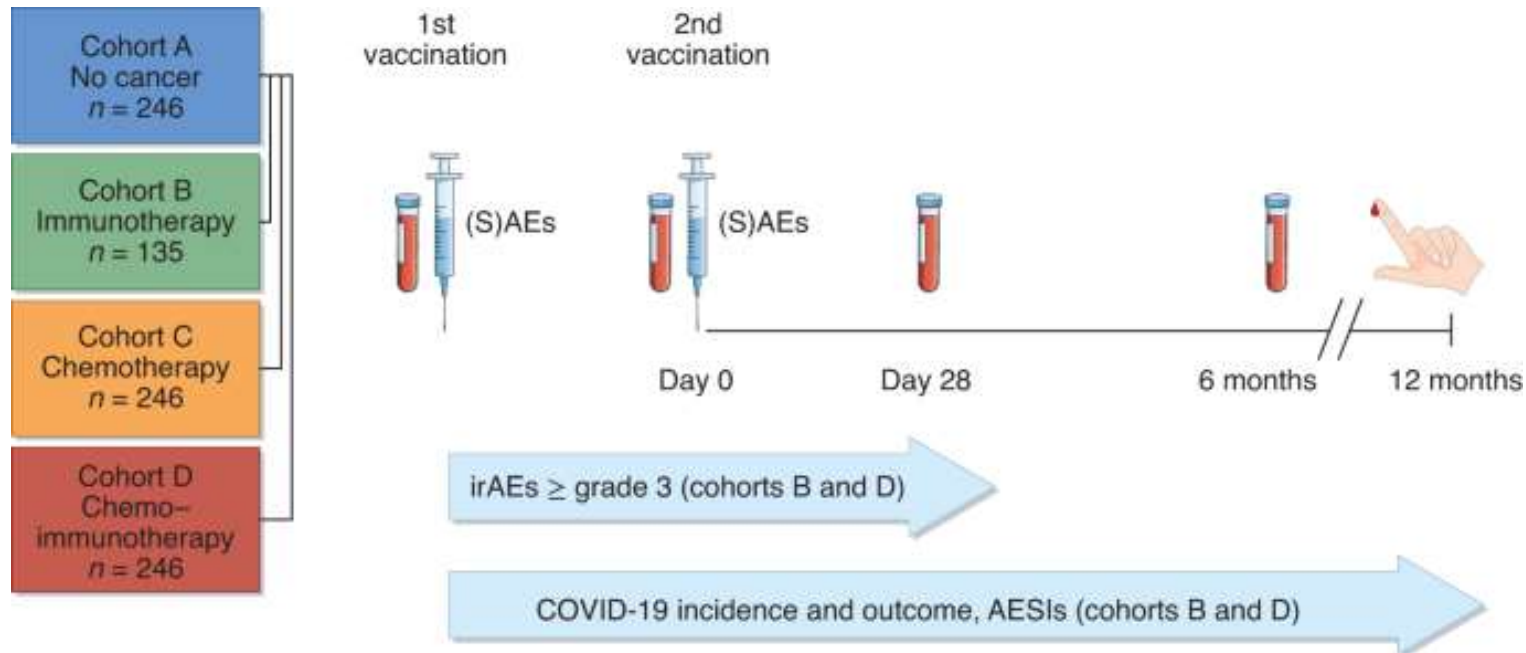
# Cohort studies

## Honger winter



- Life-Lines en Prevend zijn Groningse voorbeelden
- Oncolifes in UMCG voor oncologie patienten

# VOICE studie– covid19



# Take home messages

- Oncologie behandeling en onderzoek zijn verweven
  - het heeft hele mooie kanten
- Studies bieden kansen voor
  - patiënten, toegang tot nieuwe middelen
  - behandelaren / onderzoekers om te leren en zorg te verbeteren
- Studies kunnen zeer intensief zijn en lang duren
- Nauwkeurige verzameling gegevens essentieel
  - worden ingevoerd en gecontroleerd
- Samenwerking!!



**Vragen?**