

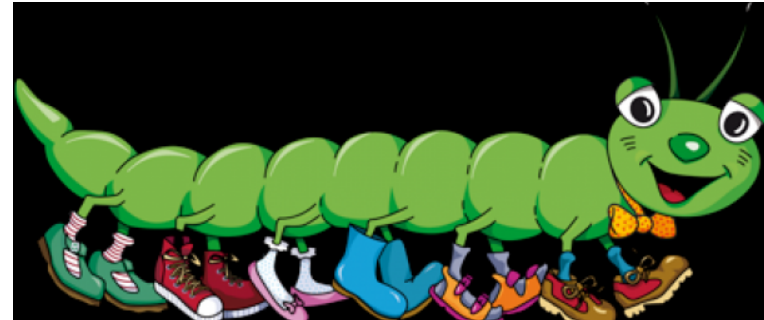


Farmacokinetiek in klinisch onderzoek

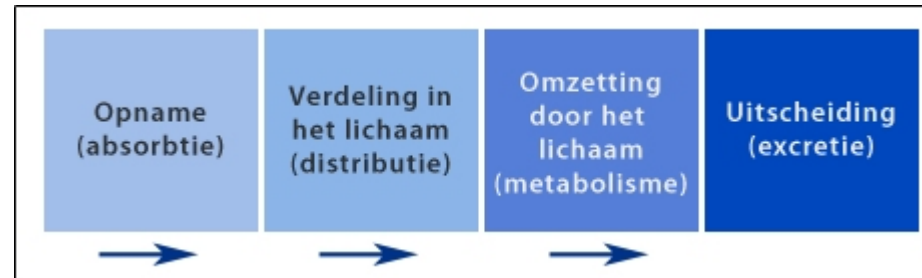
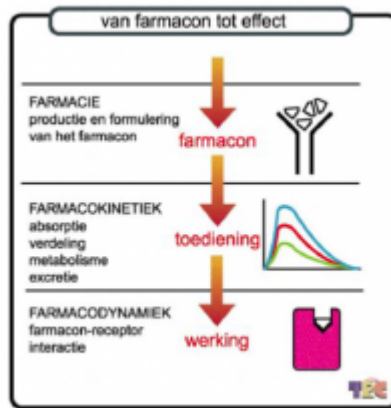
Dr. Floor van Rosse
Apotheek Erasmus MC

Even voorstellen...

- BSc Biomedische wetenschappen (UU)
- MSc Epidemiologie (UU)
 - O.a. klinische epidemiologie en farmaco-epidemiologie
- PhD (UvA/VU) (2009-2014)
 - Etnische verschillen in patientveiligheid
- Nu: Apotheek Erasmus MC
 - Onderwijs (Geneeskundestudenten, (research-)verpleegkundigen e.a.)
 - IMPD beoordelingen tbv METC



Farmacokinetiek...wat is dat ook alweer?



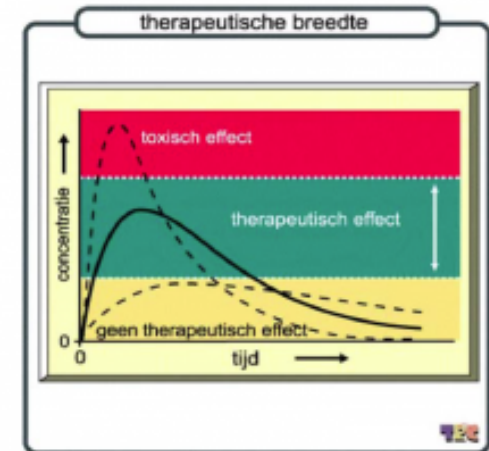
- **A**bsorptie (Biologische beschikbaarheid)
- **D**istributie (Verdelingsvolume)
- **M**etabolisme (Actieve en inactieve metabolieten)
- **E**liminatie / Excretie (Via urine)

Klinisch *geneesmiddelen*onderzoek

- Fase 1 – “First in human”
 - Doel: Vinden veilige dosis
 - Gezonde vrijwilligers
 - Bedenk je: alléén nog maar getest bij dieren!

- Fase 2 – “Dose finding”
 - Doel: Vinden optimale dosis
 - Patiënten

- Fase 3 – “Efficacy”
 - Hier wordt pas gekeken naar werkzaamheid!



En dan nu: PK in KGO

Een inventarisatie: Er zitten 180 researchprofessionals in de zaal....

Wie van jullie houdt zich bezig met geneesmiddelenonderzoek?

Wie van jullie houdt zich bezig met “first in human”
geneesmiddelenonderzoek? (Fase 1)

En dan nu: PK in KGO

- In alle fases
- Bijvoorbeeld:

Blood specimens for PK measurements will be collected from all subjects at the following time points:

- *2-4 hours post-dose at Day 1/Baseline,*
- *pre-dose on Days 7 and 14,*
- *and any time on Day 21.*

Een voorbeeld van een “PK protocol”

▪ **Sparse PK Sampling**

- Pharmacokinetic blood samples will be collected in all subjects at the following time points:
- One predose sample per visit on Days 8, 15 and 22: from Cycle 1 to Cycle 4.

▪ **Intensive PK Sampling**

- Participation in the intensive PK assessment will be selective. **In addition to the sparse PK sampling time points**, frequent collection of PK blood samples will be performed in approximately 2 subjects per dose level (a total of 8 subjects at minimum) at the following time points:
- Cycle 1/Day 15: 1, 2, 3, 4, 6, 8 hours and 24 hours after administration of XXX. At each time point, approximately 6 mL of blood will be collected. The XXX concentration in plasma will be determined

Een voorbeeld van een “PK protocol”

- During both hospital admissions **YYY** will be orally administered at any dose at exactly 10.00 AM.
- Blood samples for the analysis of **YYY** will be collected at time points: t=0 (before); 0.5h; 1h; 1.5h; 2h, 2.5h; 3h; 3.5h; 4h; 6h; 8h; 12h and 24h (13 samples/PK-day for all sequence groups) after **YYY** administration at 10.00 AM.
- Pharmacokinetic parameters to be determined will include clearance (CL), area under the plasma-concentration time curves (AUC), the maximum concentration (C_{max}) and time of C_{max} (t_{max}). Adjusted **YYY** doses will be corrected to 150 mg since **YYY** shows linear kinetics.

Extra venapuncties

E6. Welke extra (invasieve) ingrepen (anders dan bij de standaard behandeling) moeten de proefpersonen in het kader van het onderzoek ondergaan:

- | | | |
|---|---------|------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> venapunctie | 33 maal | 14 ml/keer |
| <input type="checkbox"/> arteriepunctie | | |
| <input type="checkbox"/> intraveneuze injectie | | |

Zomaar een voorbeeld uit een “ABR formulier”

De patiënt vraagt:

Waarom zoveel buisjes bloed?

De researchverpleegkundige antwoordt:

.....

Waarom zijn die precieze tijdstippen van bloedafname zo belangrijk?

Vroege fases onderzoek:

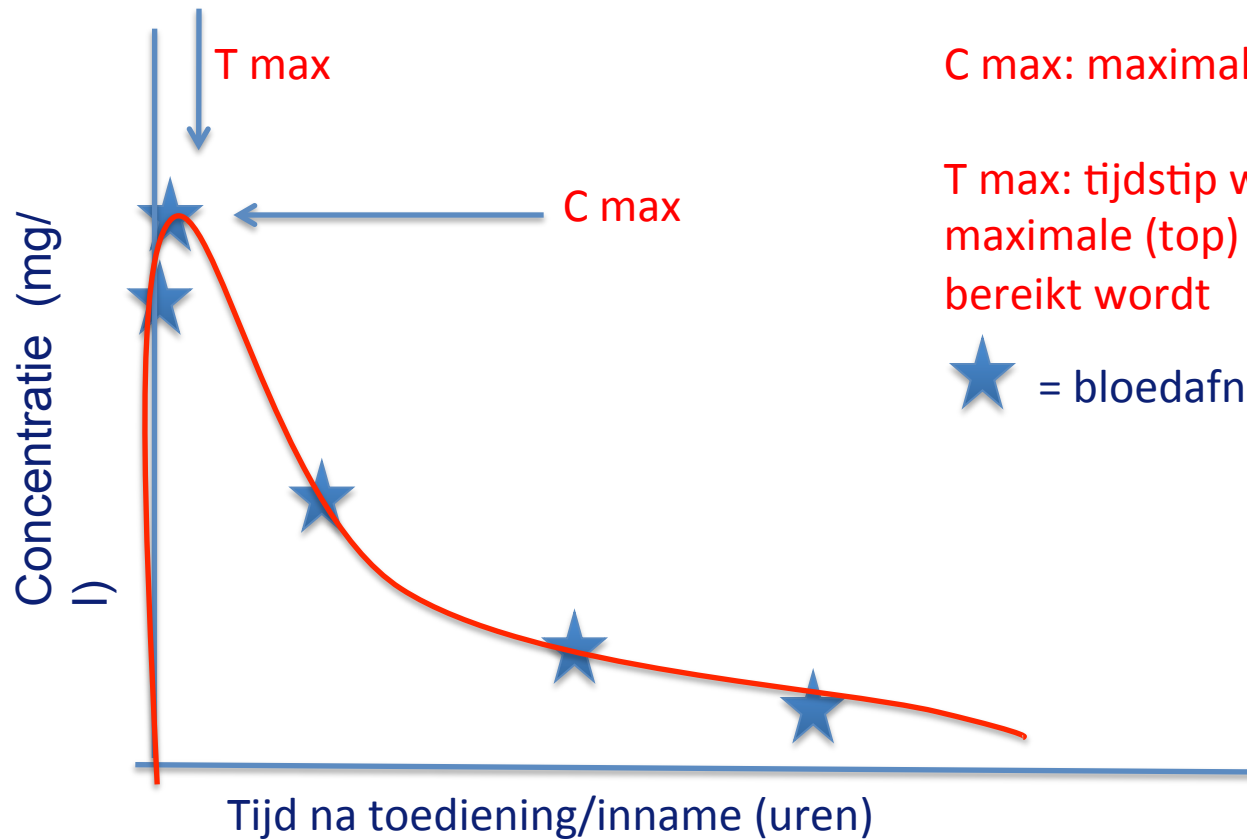
- Nog exploreren hoe FK überhaupt is

Latere fases onderzoek:

- Kijken of er grote inter-individuele verschillen zijn en deze evt verklaren

- 'topspiegel'
- 'dalspiegel'

Welke parameters?



C max: maximale concentratie

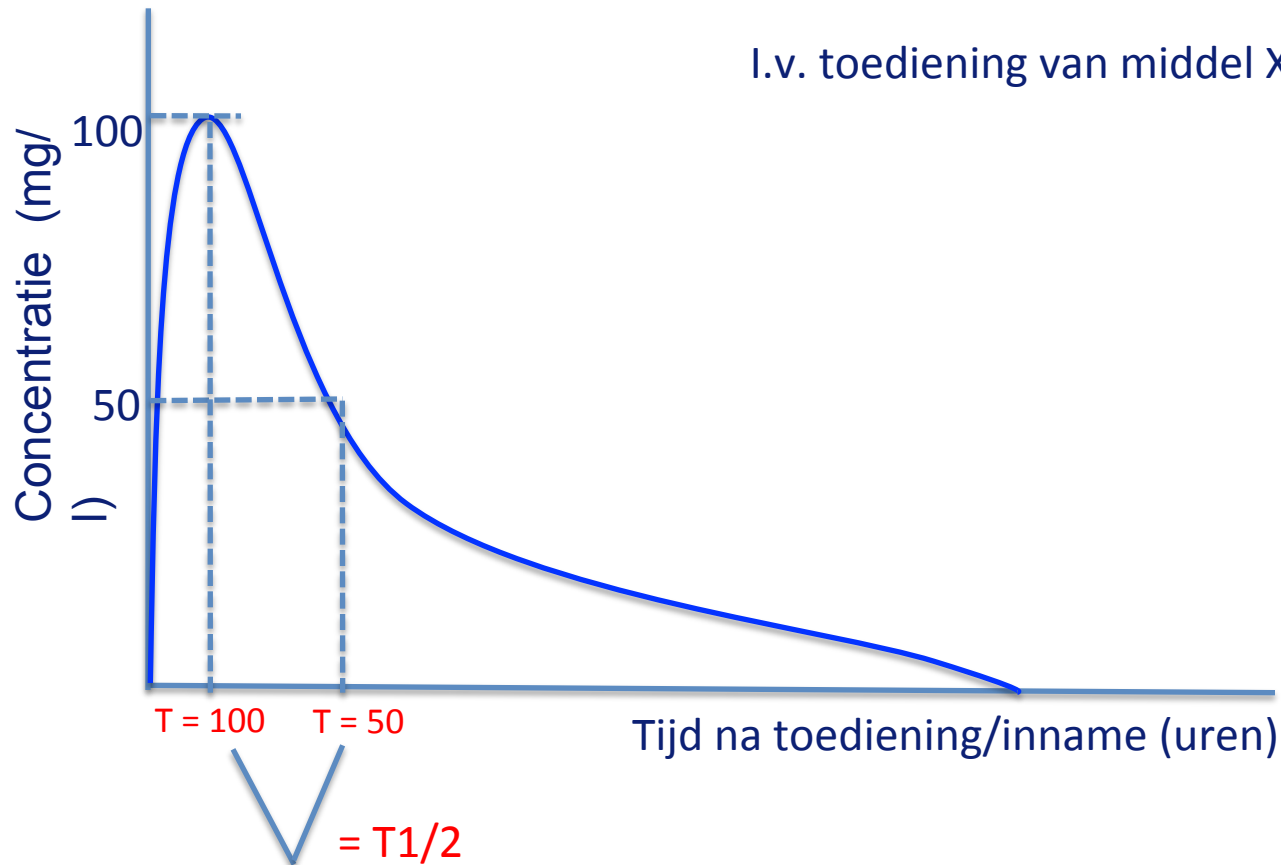
T max: tijdstip waarop
maximale (top) concentratie
bereikt wordt

★ = bloedafname

I.v. toediening van middel X, eenmalig

Welke parameters: halfwaardetijd

T_{1/2}: tijd die nodig is om de bloedconcentratie tot de helft te doen dalen



En er is meer dan buisjes bloed als je het hebt over farmacokinetiek in geneesmiddelenonderzoek...

- Ook urine, feces, liquor, moedermelk, zweet, oogbolvocht etc voor FK bepalingen.
 - Veel afbraakproducten in urine te vinden?
- Ook voeding
 - Effect van inname op nuchtere maag
 - Effect van inname met voedsel
 - Effect van inname met vet voedsel
 - Effect van inname met cola!

Dus:

- Waarom al die buisjes bloed voor farmacokinetiek?
 - Omdat we willen weten wat het lichaam doet met het geneesmiddel
 - Hoe snel na inname zit het geneesmiddel in het bloed?
 - Hoe lang na inname wordt de maximale concentratie bereikt?
 - Hoe lang duurt het voordat geneesmiddel weer uit het lichaam verdwenen is?
- Waarom die exacte tijdstippen van geneesmiddelinname en bloedafname?
 - Omdat we, als we dit niet doen, verkeerde en onveilige conclusies kunnen trekken!