

	Axitinib (in combinatie met pembrolizumab)	Cabozantinib	Sunitinib	Pazopanib
Behandelschema	<p>Start 2 dd 5 mg Na 2 weken indien mogelijk ophogen naar 2 dd 7 mg, daarna naar 2 dd 10 mg (zie advies ***)</p> <p><i>(tabletten 1,5 en 7 mg)</i></p> <p>Evt lagere startdosering bij lagere performance status en/of hoge leeftijd, en/of lagere dosis eerdere TKI</p>	<p>1 dd 60mg (zeer laagdrempelig start op 1 dd 40 mg) bij monotherapie**** Indien eerste lijn in combinatie met nivolumab, dan start op 1d40mg</p> <p><i>(tabletten 20, 40 en 60 mg)</i> <i>Att tabl van 20 mg even duur als 40 en 60 mg</i></p> <p>Evt lagere startdosering bij lagere performance status en/of hoge leeftijd en/of lagere dosis eerdere TKI</p>	<p>Bij voorkeur intermitterend dmv: 6-weekse cyclus 4 - 2 schema óf 3-weekse cyclus 2 – 1 schema, 50 mg Eventueel continu 37,5 mg</p> <p><i>(tabletten 12,5, 25 en 50 mg)</i></p> <p>Evt lagere startdosering bij lagere performance status en/of hoge leeftijd en/of lagere dosis eerdere TKI</p>	<p>1.1dd 600 mg met ontbijt 2.1dd 800 mg nuchter</p> <p><i>(tabletten 200 en 400 mg)</i></p> <p>Evt lagere startdosering bij lagere performance status en/of hoge leeftijd en/of lagere dosis eerdere TKI</p>
Inname	<p>Vast tijdstip Zonder kauwen, heel innemen Met ½ glas water 12 uur tussentijd</p> <p>Indien braken of tablet missen, geen nieuwe tablet innemen NIET met grapefruitsap</p>	<p>Vast tijdstip Zonder kauwen, heel innemen. Met ½ glas water Nuchter: 1 uur vóór of 2 uur ná de maaltijd.*</p> <p>Indien braken of tablet missen, geen nieuwe tablet innemen NIET met grapefruitsap</p>	<p>Vast tijdstip Zonder kauwen, heel innemen Met ½ glas water/eten.</p> <p>Indien braken of tablet missen, geen nieuwe tablet innemen NIET met grapefruitsap</p>	<p>Vast tijdstip Zonder kauwen, heel innemen Met ½ glas water Indien Nuchter: 1 uur vóór of 2 uur ná de maaltijd.</p> <p>Indien braken of tablet missen, geen nieuwe tablet innemen NIET met grapefruitsap</p>
Zuurremmers	Geen interactie	Geen interactie	Geen interactie	Absorptie neemt fors af bij gelijktijdig gebruik met PPI's **

<p>RR</p>	<p>RR wekelijks Patiënt zelf of bij HA Indien stabiele dosis is bereikt en RR is goed → RR a 3 weken</p> <p>RR vóór start van de behandeling is de referentie waarde. Als de diastolische bloeddruk tijdens behandeling ≥ 20 mm Hg stijgt én systole boven de 90 mm Hg komt of als de bloeddruk boven de 150/100 mm Hg komt RR bijsturen</p> <p>Attentie RR bij onderbreken kuur</p>	<p>RR wekelijks Patiënt zelf of bij HA Indien stabiele dosis is bereikt en RR is goed → RR a 4 weken</p> <p>RR vóór start van de behandeling is de referentie waarde. Als de diastolische bloeddruk tijdens behandeling ≥ 20 mm Hg stijgt én systole boven de 90 mm Hg komt of als de bloeddruk boven de 150/100 mm Hg komt RR bijsturen</p> <p>Attentie RR bij onderbreken kuur</p>	<p>RR wekelijks Patiënt zelf of bij HA Indien stabiele dosis is bereikt en RR is goed → RR a 4 weken</p> <p>RR vóór start van de behandeling is de referentie waarde. Als de diastolische bloeddruk tijdens behandeling ≥ 20 mm Hg stijgt én systole boven de 90 mm Hg komt of als de bloeddruk boven de 150/100 mm Hg komt RR bijsturen</p> <p>Attentie RR bij <u>stopweken</u> en onderbreken kuur</p>	<p>RR wekelijks Patiënt zelf of bij HA Indien stabiele dosis is bereikt en RR is goed → RR a 4 weken</p> <p>RR vóór start van de behandeling is de referentie waarde. Als de diastolische bloeddruk tijdens behandeling ≥ 20 mm Hg stijgt én systole boven de 90 mm Hg komt of als de bloeddruk boven de 150/100 mm Hg komt RR bijsturen</p> <p>Attentie RR bij onderbreken kuur</p>
<p>Controles</p>	<p>Lab en co na 2 en 3 weken, daarna à 3 weken</p> <p>Att proteïnurie 1 X per 3 mnd vit B12, foliumzuur, TSH en FT4 (Cave immunotox ?)</p>	<p>Lab en co na 2 en 4 weken, daarna elke 4 weken. Indien goed gaat vanaf 12 weken interval uitbreiden</p> <p>Att proteïnurie 1 X per 3 mnd vit B12, foliumzuur, TSH en FT4 (Cave immunotox ?)</p>	<p>Lab en co 4-2 schema: na 2, 4 en 6 weken, daarna (indien stabiel) elke 6 weken. 2-1 schema: na 2 en 3 weken, daarna elke 3 weken. Bij continu gebruik: na 2 en 4 weken, daarna elke 4 weken.</p> <p>Indien goed gaat vanaf 12 weken interval uitbreiden</p> <p>Att proteïnurie 1 X per 3 mnd vit B12, foliumzuur, TSH en FT4 (Cave immunotox ?)</p>	<p>Lab en co na 2 en 4 weken, daarna elke 4 weken. Indien goed gaat vanaf 12 weken interval uitbreiden</p> <p>Att proteïnurie 1 X per 3 mnd vit B12, foliumzuur, TSH en FT4 (Cave immunotox ?)</p>

Tumorevaluatie	CT na 3 kuren pembrolizumab	Elke 3 maanden	Elke 3 maanden	Elke 3 maanden
Dalspiegel	<p>Indien Axitinib icm IO alleen bij toxiciteit/bijwerkingen of uit-blijven effect. Niet routinematig.</p> <p>Indien monotherapie: na 4 en 12 weken. Na dosisaanpassing na 4 weken opnieuw spiegelbepaling.</p> <p>Afname: bij voorkeur 12 uur na inname</p> <p>Spiegel wordt bepaald in AVL</p>	<p>Na 4 en 12 weken Eventueel controle spiegel elke 12 weken herhalen. Na dosisaanpassing na 4 weken opnieuw spiegelbepaling.</p> <p><i>Halfwaardetijd cabozantinib zodanig dat steady-state pas na 4 weken wordt bereikt</i></p> <p>Afname: bij voorkeur ~24 uur na inname, in ieder geval >12 uur na inname</p> <p><i>RadboudUMC: wordt in de even weken bepaald, uiterlijk di-ochtend afname en woensdag bepaald</i></p>	<p>Bij intermitterend gebruik: Spiegel afnemen vóór rustweken 4-2 schema, na 4 weken 2-1 schema na 2 weken Bij continu gebruik: Na 4 en 12 weken. Eventueel controle spiegel elke 12 weken herhalen. Na dosisaanpassing na 2-4 weken (afhankelijk van schema) opnieuw spiegelbepaling.</p> <p>Afname: bij voorkeur ~24 uur na inname, in ieder geval >12 uur na inname</p> <p><i>RadboudUMC: wordt in de oneven weken bepaald, uiterlijk woe-ochtend afname en donderdag bepaald</i></p>	<p>Na 4 en 12 weken (in eerste 3 maanden kan blootstelling zakken) Eventueel controle spiegels elke 12 weken herhalen. Na dosisaanpassing na 4 weken opnieuw spiegelbepaling.</p> <p>Afname: bij voorkeur ~24 uur na inname, in ieder geval >12 uur na inname</p> <p><i>RadboudUMC: wordt in de oneven weken bepaald, uiterlijk woe-ochtend afname en donderdag bepaald</i></p>
Streefdalspiegel	>5 microgram/l	rond de ~600 µg/L	intermitterende > 50 µg/L continu gebruik > 37,5 ug/L	>20,5 mg/l
Casemanager	<p>Kennismaking Informatiemateriaal Voorlichtingsgesprek TC 1 week na start en co RR Indien nodig extra begeleiding</p>	<p>Kennismaking Informatiemateriaal Voorlichtingsgesprek TC 1 week na start en co RR Indien nodig extra begeleiding</p>	<p>Kennismaking Informatiemateriaal Voorlichtingsgesprek TC 1 week na start en co RR Indien nodig extra begeleiding</p>	<p>Kennismaking Informatiemateriaal Voorlichtingsgesprek TC 1 week na start en co RR Indien nodig extra begeleiding</p>

* Voedsel resulteert in 57% hogere blootstelling.

**Bij inname pazopanib met PPI wordt 40% lagere blootstelling gezien. Advies zou zijn om na te gaan of PPI gestopt kan worden.

Als er een indicatie voor een PPI is dan heeft mogelijk pantoprazol de voorkeur. Advies dan gelijktijdige inname van PPI en pazopanib.

Bij gelijktijdig gebruik PPI en pazopanib altijd TDM afnemen ter controle juiste instelling na ~1 maand therapie.

*** aanbevolen begindosering is 5 mg 2×/dag. Na 2 weken zonder bijwerkingen NCI CTCAE > klasse 2 en met een bloeddruk RR ≤ 150/90 mmHg zonder antihypertensiva, eventueel de dosering verhogen naar 7 mg 2×/dag. Na nogmaals 2 weken zonder bijwerkingen NCI CTCAE > klasse 2 en met een bloeddruk RR ≤ 150/90 mmHg zonder antihypertensiva, eventueel de dosering verhogen naar 10 mg 2×/dag (= maximale dosering). In combinatie met pembrolizumab bij een eventuele dosisverhoging een tussenperiode van min. 6 weken aanhouden.

***Cabozantinib kan bij dosisverlaging ook om de dag worden gegeven ivm hoge halfwaardetijd.