

TDM bij tyrosinekinaseremmers?

André Wieringa

Er bestaat steeds meer bewijs dat *therapeutic drug monitoring* (TDM) nuttig kan zijn bij de behandeling van kanker met tyrosinekinaseremmers (TKR's). In dit overzichtsartikel worden de relaties tussen blootstelling en respons (effectiviteit/toxiciteit) van TKR's beschreven en worden voorstellen gedaan voor dosisaanpassingen. Alle TKR's zijn meegenomen die tot en met 28 februari 2013 door zowel de FDA als de EMA zijn geregistreerd.

Voor bijvoorbeeld imatinib, sunitinib en pazopanib zijn de minimale concentraties voor effectiviteit vastgesteld op 1000, 50 en 20.000 ng/mL voor geselecteerde indicaties. Dosisaanpassing op basis van farmacokinetische streefwaarden kan de effectiviteit van therapie verhogen en de duur ervan verlengen. Bovendien kunnen met de gedefinieerde farmacokinetische streefwaarden (ernstige) bijwerkingen worden voorkomen door van de vastedosisstrategie af te wijken.

De overheveling van orale oncolytica naar ziekenhuizen

zorgt voor een concentratie van deze zorg en geeft betere mogelijkheden voor ziekenhuis- en poliklinische apothekers om afspraken te maken met oncologen over TDM bij verschillende TKR's. De TDM bij TKR's staat nog in de kinderschoenen, maar voor sommige zijn er mogelijkheden (imatinib, sunitinib en pazopanib). Dit geldt zeker als er sprake is van aanvullende factoren die kunnen zorgen voor veranderingen in blootstelling aan TKR's, zoals eventuele therapie-ontrouw van patiënten of het optreden van geneesmiddelinteracties.

- Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet.* 2014 apr;53(4):305-25.

Wieringa A. TDM bij tyrosinekinaseremmers? *PW Wetenschappelijk Platform.* 2014;8:e1416.

Alternatieve geneesmiddelen, een factor van belang bij chemotherapie

Bob Wilffert

De behandeling van kankerpatiënten vertoont vaak een grote interindividuele variabiliteit. Naast genetische factoren kan het gebruik van alternatieve geneesmiddelen hierbij een belangrijke rol spelen, zoals Goey e.a. beschrijven. Het gebruik van deze alternatieve geneesmiddelen (inclusief kruidensupplementen) door kankerpatiënten is de afgelopen decennia sterk toegenomen; schattingen variëren van 10 tot 95%.

Vaak wordt het gebruik hiervan als veilig en niet toxisch beschouwd. Diverse kruidensupplementen kunnen echter cytochroom-P450-enzymen en geneesmiddeltransporters beïnvloeden, zoals P-glycoproteïne en BCRP. Voor sint-janskruid zijn gegevens bekend over interactie met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals docetaxel en imatinib. Verder is er wat onderzoek gedaan met mariadistel (*milk thistle*) bij irinotecan en met *Echinacea purpurea* en knoflook bij docetaxel. Bij deze studies werden geen negatieve effecten waargenomen,

ondanks in-vitro-studies waarbij significante effecten op CYP-enzymen werden gevonden.

Goey e.a. beschrijven diverse factoren die het extrapoleren van in vitro naar in vivo compliceren. Zij signaleren een grote behoefte aan interactiestudies bij kruidenmiddelen; zolang die er niet zijn hoort in ieder geval steeds bij de patiënt te worden gevraagd naar het gebruik van kruidensupplementen voor de start van chemotherapie. Indien er geen studies met oncolytica beschikbaar zijn, kan eventueel ook gekeken worden naar studies met specifieke substraten voor CYP (bijvoorbeeld midazolam voor CYP3A4) of geneesmiddeltransporters (bijvoorbeeld fexofenadine voor P-glycoproteïne).

- Goey AK, Beijnen JH, Schellens JH. Herb-drug interactions in oncology. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 apr;95(4):354-5.

Wilffert B. Alternatieve geneesmiddelen, een factor van belang bij chemotherapie. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2014;8:e1420.