

Afname	Bewaren en opsturen
<i>Afnamebuis</i> K ₂ EDTA (paarse dop)	<i>Bewaren voor opsturen</i> -20°C
<i>Voorbewerking</i> Volbloed centrifugeren (10 min, 2500 g)	<i>Opstuurcondities</i> Kamertemperatuur
<i>Minimaal volume</i> 1.0 mL plasma	<i>Stabiliteit onder opstuurcondities</i> Minimaal 48 uur (plasma)
<i>Afname tijd</i> Voor de dosis (dalspiegel) of 2 uur na inname (topspiegel)	<i>Aanvraagformulier en adres</i> Klik hier

Bepaling	Stabiliteitsgegevens
<i>Bepalingsmethode/validatie</i> LC-MS/MS	Plasma: minimaal 48 uur bij kamertemperatuur en 1 maand bij -20 °C
<i>Bepalingsfrequentie</i> 1x per week	

Farmacologie	
Referentiewaarden	Dalspiegel < 2.5 ng/mL Topspiegel of C ₂ > 50 ng/mL
Farmacologische aspecten	
<p>Dasatinib is een tyrosine kinase remmer (TKI) gericht tegen BCR-ABL1 en is geregistreerd voor de behandeling Philadelphia chromosoom-positieve chronische myeloïde leukemie (Ph+ CML) en Philadelphia chromosoom-positieve acute lymfatische leukemie (Ph+ ALL). Het BCR-ABL1 oncogen codeert voor het BCR-ABL1 eiwit dat zorgt voor de activatie van meerdere signaaltransductie route die invloed hebben op celgroei en overleving van de cel.(1,2)</p> <p>Het primaire doel van TDM bij dasatinib is het voorkomen van toxiciteit, hiervoor kunnen dalspiegels gemeten worden. Wang et al. rapporteert dat pleurale effusie significant geassocieerd is met hoge dalspiegels. Voor elke stijging van de dalspiegel met 1 ng/mL, neemt de HR 1.22 maal toe. Een dalspiegel hoger dan 2.5 ng/mL geeft een verhoogde kans op pleurale effusie, deze waarde wordt als referentiewaarde aangehouden. (1, 3-5)</p> <p>Bij een dasatinib behandeling kunnen BCR-ABL puntmutaties (BCR-ABL T315I) ontwikkeld worden, dit zorgt voor resistentie. Takashi <i>et al.</i> rapporteert dat de plasmaconcentratie 2 uur na inname (C₂), de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de Area Under the Curve (AUC) van dasatinib significant lager waren bij Ph+ ALL patiënten met een T315I mutatie dan bij patiënten die deze mutatie niet ontwikkeld hadden. Voor effectiviteit of het voorkomen van resistentie kan dus een C_{max} (of plasmaconcentratie 2 uur na inname) aangehouden worden van 50 ng/mL.(4,6,7)</p>	

Routinematig TDM wordt bij dit geneesmiddel geadviseerd en TDM kan een toegevoegde waarde hebben op individuele basis, omdat de blootstelling door verschillende factoren kan verschillen tussen patiënten. Voorbeelden van momenten dat het toegevoegde waarde kan hebben zijn: geneesmiddelinteracties, voedselinteracties, bij vermoeden van verminderde absorptie (zoals bariatrische chirurgie), bij opvallende toxiciteit en/of bij vermoeden van therapieontrouw zijn.

Referenties

1. Wang X, Roy A, Hochhaus A, Kantarjian HM, Chen T-T, Shah NP. Differential effects of dosing regimens on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure-response analysis of a Phase III study. *Clin Pharmacol.* 2013;5:85–97.
2. Sprycel (INN-dasatinib) product information [Summary of Product Characteristics]. Uxbridge, United Kingdom: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; 2006.
3. Wang X, Hochhaus A, Kantarjian HM, Agrawal S, Roy A, Pfister M, et al. Dasatinib pharmacokinetics and exposure-response (E-R): Relationship to safety and efficacy in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML). *J. Clin. Oncol.* 2008 26:15_suppl, 3590-3590
4. Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. *Biol Pharm Bull*, 2015. 38(5): p. 645-54
5. 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.*, 53, 305-325 (2014).
6. Takahashi N, Miura M, Scott SA, Niioka T, Sawada K. Pharmacokinetics of dasatinib for Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia with acquired T3151 mutation. *J. Hematol. Oncol.*, 5, 23. (2012)
7. van der Kleij MBA, Guchelaar NAD, Mathijssen RHJ, Versluis J, Huitema ADR, Koolen SLW, Steeghs N. Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacokinet.* 2023 Oct;62(10):1333-1364.