

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	<i>Aanvraagformulier en adres</i> Klik hier

Bepaling	Stabiliteitsgegevens
<i>Bepalingmethode/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 \geq 200 ng/mL (gebaseerd op geobserveerde gemiddelde dalspiegel)
Farmacologische aspecten	
<p>Gefitinib was de eerste tyrosine kinaseremmer (TKI) tegen de epidermale groeifactor receptor (EGFR) en is geregistreerd voor niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). NSCLC is verantwoordelijk voor ongeveer 85% van alle soorten longkanker. Wanneer NSCLC in een vroeg stadium gediagnosticeerd wordt is de prognose goed. Helaas is de 5-jaars overleving laag wanneer de ziekte zich in een vergevorderd stadium bevindt. De behandeling van NSCLC en pancreascarcinoom is sterk verbeterd sinds de introductie van erlotinib en andere TKI's. Door binding aan het TKI deel van de EGFR zorgt gefitinib voor remming van meerdere pathways, met remming van de tumorgroei als gevolg.(1) Mutaties in het gen dat codeert voor de EGFR zijn geassocieerd met een hogere gevoeligheid voor gefitinib bij patiënten met NSCLC.(2)</p> <p>De behandeling met gefitinib bestaat op dit moment uit een continu doseerregime van 250 mg per dag.(3) De blootstelling van gefitinib wordt gekarakteriseerd door een zeer grote variabiliteit. Deze variabiliteit kan een grote invloed hebben op de effectiviteit van de behandeling en is tot op heden nog niet volledig opgehelderd.</p> <p>Eerder onderzoek is tegenstrijdig in de resultaten over de relatie tussen response en de gefitinib blootstelling. Eén onderzoek laat geen relatie zien tussen blootstelling en progressie vrije overleving, en een ander onderzoek laat juist een relatie zien tussen gefitinib blootstelling en verlengde overall survival bij dalspiegels boven de \geq 200 ng/mL. Dit target is gebaseerd op de gemiddelde dalspiegels tijdens gebruik van de standaard dosis uit eerder onderzoek, en kan gebruikt worden als exploratieve referentiewaarde.(4-7) Een hogere dalspiegel was</p>	

daarnaast ook geassocieerd met een hogere kans op bijwerkingen, zoals interstitiële longziekten en diarree, echter is hier nog geen drempelwaarde voor gedefinieerd.(7)

Wegens deze onzekerheid wordt routinematig bij dit geneesmiddel niet geadviseerd, maar 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. Minguet J, Smith KH, Bramlage P. Targeted therapies for treatment of non-small cell lung cancer-Recent advances and future perspectives. *Int J Cancer*. 2016 Jun 1;138(11):2549–61.
2. Nakamura Y, Sano K, Soda H, Takatani H, Fukuda M, Nagashima S, et al. Pharmacokinetics of Gefitinib Predicts Antitumor Activity for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1404–9.
3. Iressa (INN-gefitinib) product information [Summary of Product Characteristics]. Sodertälje, Sweden: AstraZeneca AB; 2009.
4. Zhao Y-Y, Li S, Zhang Y, Zhao H-Y, Liao H, Guo Y, et al. The relationship between drug exposure and clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Med Oncol*. 2011 Sep 11;28(3):697–702.
5. Xin S, Zhao Y, Wang X, Huang Y, Zhang J, Guo Y, et al. The dissociation of gefitinib trough concentration and clinical outcome in NSCLC patients EGFR sensitive mutations. *Sci Rep*. 2015;5:12675.
6. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: Focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(4):305–25.
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. doi: 10.1007/s40262-023-01293-9. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37584840; PMCID: PMC10519871.