

	Pazopanib	Sunitinib	Cabozantinib	Axitinib	Lenvatinib	Everolimus
Behandelschema	1dd 600 mg met ontbijt Alleen indien patiënt niet in staat is de tabletten in te nemen met voedsel, kan overwogen worden: 1dd 800 mg nuchter <i>(tabletten 200 en 400 mg)</i> Eventueel lagere startdosering bij lagere performance status en/of hoge leeftijd, en/of lagere dosering bij eerdere TKI	Bij voorkeur intermitterend dmv: 6-weekse cyclus 4-2 schema óf 3-weekse cyclus 2-1 schema, 50 mg. Eventueel continu 37,5 mg <i>(tabletten 12,5, 25 en 50 mg)</i> Eventueel lagere startdosering bij lagere performance status en/of hoge leeftijd, en/of lagere dosering bij eerdere TKI	Start advies 1 dd 40 mg, Bij goede tolerantie en indien er sprake is van een te lage dalspiegel, kan de dosering opgehoogd worden. Alleen wanneer het noodzakelijk is om snel op een adequate spiegel te zitten, wordt er gestart met 1d60mg met afbouw naar 1d40mg na één week. Indien cabozantinib in eerste lijn gegeven wordt in combinatie met nivolumab, is de standaarddosering sowieso 1d40mg. <i>(tabletten 20, 40 en 60 mg). *</i> Eventueel lagere startdosering bij lagere performance status en/of hoge leeftijd, en/of lagere dosering bij eerdere TKI	Start 5 mg 2dd. Na 2 weken zonder bijwerkingen NCI CTCAE > klasse 2 en met een bloeddruk RR $\leq 150/90$ mmHg zonder anti-hypertensiva, eventueel de dosering ophogen naar 7 mg 2 dd. Na nogmaals 2 weken zonder bijwerkingen NCI CTCAE > klasse 2 en met een bloeddruk RR $\leq 150/90$ mmHg zonder antihypertensiva, eventueel de dosering verhogen naar 10 mg 2dd (= maximale dosering). In combinatie met pembrolizumab bij een eventuele dosisverhoging een tussenperiode van min. 6 weken aanhouden. <i>(tabletten 1,5 en 7 mg)</i>	Lenvatinib (let op dat hier Kisplyx wordt voorgeschreven) 1 dd 18 mg in combinatie met everolimus 1 dd 5 mg (zie separate informatie everolimus). 1 dd 20 mg in combinatie met pembrolizumab 200mg elke 3 weken OF 400mg elke 6 weken <i>(lenvatinib, tabletten 4 en 10 mg)</i> Eventueel lagere startdosering bij lagere performance status en/of hoge leeftijd, en/of lagere dosering bij eerdere TKI	Als monotherapie: 1 dd 10 mg. In combinatie: 1 dd 5 mg in combinatie met 1 dd 18mg lenvatinib <i>(tabletten 2,5, 5 en 10 mg)</i> Eventueel lagere startdosering bij lagere performance status en/of hoge leeftijd, en/of lagere dosering bij eerdere TKI

Inname	Vast tijdstip, zonder kauwen, heel innemen. Met ½ glas water. Indien braken of tablet missen, geen nieuwe tablet innemen. NIET met grapefruitsap Inname mét voedsel: Voedsel resulteert in 57% hogere blootstelling. Indien <i>Nuchter</i> : 1 uur vóór of 2 uur ná de maaltijd.	Vast tijdstip, zonder kauwen, heel innemen. Met ½ glas water. Indien braken of tablet missen, geen nieuwe tablet innemen. NIET met grapefruitsap	<i>Nuchter</i> : 1 uur vóór of 2 uur ná de maaltijd. Voedsel resulteert in 57% hogere blootstelling. Vast tijdstip, zonder kauwen, heel innemen. Met ½ glas water. Indien braken of tablet missen, geen nieuwe tablet innemen. NIET met grapefruitsap	2 dd met 12 uur tussentijd. Vast tijdstip, zonder kauwen, heel innemen. Met ½ glas water. Indien braken of tablet missen, geen nieuwe tablet innemen. NIET met grapefruitsap	Vast tijdstip, zonder kauwen, heel innemen. Met ½ glas water. Indien braken of tablet missen, geen nieuwe tablet innemen.	Vast tijdstip, zonder kauwen, heel innemen. Met ½ glas water. Indien braken of tablet missen, geen nieuwe tablet innemen. NIET met grapefruitsap
Zuurremmers	Absorptie neemt fors af bij gelijktijdig gebruik met PPI's . 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.	Geen interactie	Geen interactie	Geen interactie	Geen interactie	Geen interactie
RR	RR wekelijks, door patiënt zelf of bij HA. Advies aan patiënt om te meten voor het opstaan. Indien stabiele dosis is bereikt en RR is goed → RR a 3 weken**	RR wekelijks, door patiënt zelf of bij HA. Advies aan patiënt om te meten voor het opstaan. Indien stabiele dosis is bereikt en RR is goed → RR a 3 weken**	RR wekelijks, door patiënt zelf of bij HA. Advies aan patiënt om te meten voor het opstaan. Indien stabiele dosis is	RR wekelijks, door patiënt zelf of bij HA. Advies aan patiënt om te meten voor het opstaan. Indien stabiele dosis is bereikt	RR wekelijks, door patiënt zelf of bij HA. Advies aan patiënt om te meten voor het opstaan. Indien stabiele dosis is	RR wekelijks, door patiënt zelf of bij HA. Advies aan patiënt om te meten voor het opstaan. Indien stabiele dosis is bereikt en RR is goed → RR a 3 weken**

			bereikt en RR is goed → RR a 3 weken**	en RR is goed → RR a 3 weken**	bereikt en RR is goed → RR a 3 weken**	
Controles	Lab en controle na 2 en 4 weken, daarna elke 4 weken. Indien het goed gaat vanaf 12 weken interval uitbreiden. Attentie proteïnurie. 1 X per 3 mnd vit B12, foliumzuur, TSH en FT4. (Cave immunotox indien eerder immuuntherapie)	Lab en controle: 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. Indien goed gaat vanaf 12 weken interval uitbreiden Attentie proteïnurie. 1 X per 3 mnd vit B12, foliumzuur, TSH en FT4. (Cave immunotox indien eerder immuuntherapie)	Lab en controle na 2 en 4 weken, daarna elke 4 weken. Indien het goed gaat vanaf 12 weken interval uitbreiden. Attentie proteïnurie. 1 X per 3 mnd vit B12, foliumzuur, TSH en FT4. (Cave immunotox indien eerder immuuntherapie)	Lab en controle na 2 en 3 weken, daarna à 3 weken (gelijk met controle voor pembrolizumab) Attentie proteïnurie. 1 X per 3 mnd vit B12, foliumzuur, TSH en FT4. (Cave immunotox indien eerder immuuntherapie of indien gecombineerd met pembrolizumab)	Lab en controle na 2 en 4 weken, daarna elke 4 weken. Indien het goed gaat vanaf 12 weken interval uitbreiden. Attentie proteïnurie. 1 X per 3 mnd vit B12, foliumzuur, TSH en FT4. (Cave immunotox indien eerder immuuntherapie of indien gecombineerd met pembrolizumab)	Lab en controle na 2 en 4 weken, daarna elke 4 weken. Indien het goed gaat vanaf 12 weken interval uitbreiden. Attentie proteïnurie. 1 X per 3 mnd vit B12, foliumzuur, TSH en FT4. (Cave immunotox indien eerder immuuntherapie)
Dalspiegel	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. Afname: bij voorkeur ~24 uur na inname, in ieder geval >12 uur na inname	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 dosisaan-passing na 2-4 weken (afhankelijk van schema) opnieuw spiegelbepaling. Afname: bij voorkeur ~24 uur na inname, in ieder geval >12 uur na inname	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. Halfwaardetijd cabozantinib zodanig dat steady-state pas na 4 weken wordt bereikt Afname: bij voorkeur ~24 uur na inname, in	Indien Axitinib in combinatie met pembrolizumab alleen bij toxiciteit of uitblijven effect. Niet routinematig. Indien monotherapie: na 4 en 12 weken. Na dosisaanpassing na 4 weken opnieuw spiegelbepaling. Afname: bij voorkeur 12 uur na inname.	Na 4 en 12 weken Eventueel controle spiegel elke 12 weken herhalen. Na dosisaanpassing na 4 weken opnieuw spiegelbepaling. Steady-state bereikt na 1 week. Er is nog geen streefwaarde bekend voor de lenvatinib spiegel Afname: bij voorkeur ~24 uur na inname, in	Na 4 en 12 weken Eventueel controle spiegel elke 12 weken herhalen. Na dosisaanpassing na 4 weken opnieuw spiegelbepaling. Steady-state bereikt na 1 week Afname: bij voorkeur ~24 uur na inname, in ieder geval >12 uur na inname

	Bepaling in het <i>RadboudUMC</i> : in de oneven weken, uiterlijk woe-ochtend afname en donderdag bepaald.	Bepaling in het <i>RadboudUMC</i> : in de oneven weken, uiterlijk woe-ochtend afname en donderdag bepaald.	ieder geval >12 uur na inname Bepaling in het <i>RadboudUMC</i> : in de even weken bepaald, uiterlijk di-ochtend afname en woensdag bepaald	Spiegel wordt bepaald in AVL.	ieder geval >12 uur na inname Bepaling in het <i>RadboudUMC</i> : wordt in de even weken bepaald, maandag afname en dinsdag bepaald	Bepaling in <i>UMC+</i> : Dagelijks ; maandag t/m vrijdag, doorlooptijd 3 dagen
Streefdalspiegel	>20,5 mg/l	intermitterende > 50µg/L continu gebruik > 37,5ug/L	rond de ~600 µg/L	>5 microgram/l	≥ 38.5 µg/L	> 14 ng/ml
						Attentie -Bij corticosteroiden (alle doseringen) profylactische cotrimoxazol ivm risico op PJP -Bij DM cave ontregeling/hyperglycemie -Infecties, cave pneumonitis - Stomatitis , meest frequent < 8 weken na start behandeling. Geef upfront trimacinolon mond pasta 1 mg/g mee, welke patient kan smeren als er afters in de mond/op tong ontstaan. Ook profylactisch dexamethason mondspoeling kan overwogen worden.

*Attentie tabletten van 20 mg even duur als 40 en 60 mg. Cabozantinib kan bij dosisverlaging ook om de dag worden gegeven ivm hoge halfwaardetijd, daarmee bespaart men de helft van het geld

** 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 RR boven de 150/100 mm Hg komt RR bijsturen. *Attentie RR bij stopweken of onderbreken kuur, tijdens de behandeling gestarte antihypertensiva kunnen dan afgebouwd worden*