

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: ganciclovir

ABW, Adjusted Body Weight; BMI, body mass index; BSA, gestandaardiseerd lichaamsoppervlak; CMV, cytomegalovirus-infectie; IBW, Ideal Body Weight; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; TBW, Total Body Weight; TDM, Therapeutic Drug Monitoring.

Conclusie

Er zijn beperkte gegevens over de toepassing van ganciclovir bij patiënten met obesitas met een BMI ≥ 40 kg/m². De werkgroep constateert bij de inductiebehandeling een risico op overdosering en toxiciteit wanneer de standaarddosering (mg/kg op basis van totaal lichaamsgewicht (TBW)) wordt toegepast op patiënten vanaf 100 kg. Daarom zijn bij de standaarddosering aanvullende maatregelen nodig, zoals monitoring van effectiviteit (door het meten van de virale load), toxiciteit (door bloedbeeldcontrole) en plasmaconcentratie (via therapeutisch drug monitoring (TDM)). Omdat de dosering ook afhankelijk is van de nierfunctie, is het belangrijk dat deze nauwkeurig wordt geschat met de CKD-EPI-formule (ml/min/1,73 m²) op basis van TBW. Voor de onderhoudsbehandeling wordt geen toxiciteitsrisico verwacht.

Aanvullende opmerkingen

Een studie vond geen significante verschillen in veiligheid en effectiviteit van ganciclovir tussen doseringen op basis van totaal lichaamsgewicht (TBW) en aangepast lichaamsgewicht (ABW) bij patiënten met overgewicht en obesitas (Miller et al.).

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Ja	23-09-2024

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
-			

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Miller W, January S, Klaus J, Neuner E, Pande A, Krekel T. Safety and efficacy of weight-based ganciclovir dosing strategies in overweight/obese patients. <i>Transpl Infect Dis.</i> 2023 Oct;25(5):e14134.	Veiligheid: TBW BMI: 31 (29-35) kg/m ² Lichaams gewicht: 91 (77-101) kg	Een retrospectieve studie onderzocht het verschil in toxiciteit en effectiviteit tussen ganciclovir-doseringsstrategieën op basis van totaal lichaamsgewicht (TBW) en aangepast lichaamsgewicht (ABW) bij patiënten met overgewicht of obesitas. Patiënten met een TBW van meer dan 120% van hun ideaal lichaamsgewicht (IBW) en een minimale behandelduur van 72 uur werden geïnccludeerd. Patiënten van wie de dosering gedurende meer dan 20% van de behandelingsduur buiten de gespecificeerde nierdoseringparameters (zie	De gemiddelde BMI-waarden in de groepen zijn laag, waardoor de resultaten niet goed te extrapoleren zijn naar de populatie met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² . Interstitiële longziekte is een risicofactor voor het ontwikkelen van een cytomegalovirus (CMV)-infectie. Hoewel de ABW-groep in de veiligheidsanalyse meer patiënten met interstitiële longziekte had dan de TBW-groep, beïnvloedde dit
Retrospectieve studie	ABW BMI: 33 (29-37) kg/m ²		

	Lichaams gewicht: 97 (84-109) kg. Effectiviteit: TBW BMI: 30 (28-34) kg/m² Lichaams gewicht: 89 (77-99) kg. ABW BMI: 33 (29-40) kg/m² Lichaams gewicht: 97 (84-106) kg.	appendix/bijlage artikel) viel, werden uitgesloten. Er werd een aparte veiligheids- en effectiviteitsanalyse uitgevoerd. Patiënten werden ingedeeld in ABW- (veiligheid: n=46; effectiviteit: n=20) of TBW-doseringsgroepen (veiligheid: n=207; effectiviteit: n=42). De primaire veiligheidsuitkomstmaat was de incidentie van neutropenie (ANC <1000 cellen/μL) en de primaire - effectiviteitsuitkomstmaat was een afname van 2 log in CMV-PCR binnen 4 weken. Subgroepanalyses werden uitgevoerd op basis van nierfunctie, BMI, transplantatiestatus en HIV-status. Veiligheidsanalyse: Geen verschillen in patiëntkenmerken tussen de groepen, behalve meer interstitiële longziekte (ABW: 9% vs. TBW: 1%, p=0,02) en chronische nierziekte in de ABW-groep (ABW: 44% vs. TBW: 29%, p=0,05). Er was geen significant verschil in neutropenie (ABW: 17,4% vs. TBW: 13,5%, p=0,50). Effectiviteitsanalyse: Geen significante verschillen in patiëntkenmerken of de primaire uitkomst van een afname van 2 log in CMV-PCR binnen 4 weken (ABW: 60% vs. TBW: 45,2%, p=0,28). Zowel de veiligheids- als effectiviteitsanalyse toonden geen verschillen in de op gewicht-gebaseerde dosering tussen de groepen, en subgroepanalyses lieten geen significante verschillen in primaire uitkomstmaten zien. Conclusie auteurs Doseren op basis van ABW kan geschikt zijn voor obesitas-patiënten, vooral voor die met zeer hoge lichaamsgewichten, ouderen, patiënten met een lage ernst van infectie, of wachtend op neutrofielherstel. Jongere patiënten of degenen met een hoge ernst van	de effectiviteit van ganciclovir niet.
--	--	--	---

		infectie kunnen beter baat hebben bij een TBW-dosering.	
Tran Y., Bernard S., Stevens R., Myhre L., Razonable R. Ganciclovir Therapeutic Drug Monitoring in Obese Adults Patients - Opportunity for Clinical Utility AJT, 2021. Volume 21 Supplement 3. Abstract	BMI, gemiddeld = 41.7 kg/m ² (range 34.7-55.0 kg/m ²) Lichaams gewicht, gemiddeld = 121 kg (range 96-155 kg)	Dit betreft een retrospectieve, multicentrische dossierreview naar de rol van therapeutic drug monitoring (TDM) bij langdurig gebruik van ganciclovir. 23 patiënten met obesitas (BMI ≥ 40 kg/m ² en/of actueel lichaamsgewicht ≥ 120 kg) werden met ganciclovir behandeld voor CMV-viremie, CMV-syndroom, vermoedelijke of door biopsie bewezen CMV-invasieve ziekte, of andere virussen. De ganciclovir-dosering werd bepaald op basis van TBW of ABW. Onder de 18 patiënten met een therapieduur van ≥ 14 dagen werd TDM uitgevoerd bij 3 patiënten, waarbij de tijd vanaf de start van de behandeling tot TDM varieerde van 21 tot 186 dagen. Van deze 3 patiënten lag de dalconcentratie ganciclovir bij 1 patiënt binnen de therapeutische range van 1,0-3,0 mcg/ml (patiënt 1: 1,2 mcg/ml), bij patiënt 2 eronder (patiënt 2: < 1,0 mcg/ml) en bij patiënt 3 erboven (patiënt 3: 7,7 mcg/ml). Bij patiënt 1 was de piekconcentratie binnen de therapeutische range van 3,0-12,5 mcg/ml (patiënt 1: 6,6 mcg/ml), bij de andere twee patiënten zijn geen metingen bekend.	Bij de 3 patiënten waarbij TDM werd uitgevoerd, is niet bekend bij wie de dosering op basis van TBW of ABW was vastgesteld.
SmPC Cymeveene en ganciclovir sandoz		Geen informatie beschikbaar over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² .	
Ganciclovir (tdm-monografie.org) (2020)		Geen informatie beschikbaar over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² .	

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Ganciclovir
C(omparison / Control)	Patiënten zonder obesitas (BMI 18,5-25 kg/m ²)
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum: 01-08-2024

Search #	Zoektermen
#1	(ganciclovir OR gancyclovir) AND (obes* OR "extrem* obes*" OR "morbid* obes*" OR overweight* OR "overweight " [MeSH] OR "extremely overweight")

Embase

Datum: 01-08-2024

Search #	Zoektermen
#1	('ganciclovir'/exp OR ganciclovir OR 'gancyclovir'/exp OR gancyclovir) AND (obes* OR 'obesity'/exp OR 'extreme obesity'/exp OR 'extrem* obes*' OR 'morbid obesity'/exp OR 'morbid* obes*' OR 'overweight'/exp OR overweight* OR 'extremely overweight')