

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: carboplatine

⁵¹Cr-EDTA, klaring van ⁵¹Cr-ethylenediaminotetraacetic acid; ^{99m}Tc-DTPA, klaring van ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid; aHR, adjusted hazard ratio; aOR, adjusted odds ratio; ASCO, American Society of Clinical Oncology; AUC, area under the concentration-time curve; ABW, adjusted body weight; BI, betrouwbaarheidsinterval; BMI, body mass index; BSA, lichaamsoppervlak; CG, Cockcroft-Gault; Cl, klaring; Cl_{cr}, creatinineklaring; EPO, erytropoïetine; G-CSF, Granulocyte Colony-Stimulating Factor; GFR, glomerulaire filtratiesnelheid; HR, hazard ratio; IBW, ideal body weight; LBM, lean body mass; MAPE, gemiddelde absolute procentuele fout; mCrCl, gemeten creatinineklaring; MPE, gemiddelde procentuele fout; NSCLC, niet-kleincellige longkanker; NW, normaal gewicht; OB, obees/obesitas; OFV, objective function value; OS, algehele overleving; OW, overgewicht; PD, farmacodynamie; PFS, progressievrije overleving; PK, farmacokinetiek; PNWT, voorspeld normaal gewicht; PRBC, Packed Red Blood Cells (geconcentreerde rode bloedcellen); RDI, relatieve dosisintensiteit; SCr, serumcreatinine; TBW, totaal lichaamsgewicht; Vss, verdelingsvolume.

Conclusie

Om de carboplatinedosering te berekenen, wordt gebruik gemaakt van de Calvert-formule. Deze luidt: dosis in mg = gewenste AUC x (GFR + 25). Bij obese patiënten dient volgens de ASCO-guideline een maximale GFR van 125 ml/min gehanteerd te worden (Griggs et al).

Aanvullende opmerkingen

De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) in ml/min dient idealiter te worden bepaald met behulp van de [51Cr] EDTA-methode. Indien deze methode wordt gebruikt, lieten Barrett et al zien dat er geen verschil is in algehele overleving of progressievrije overleving tussen patiënten met een normaal gewicht en patiënten met obesitas. Omdat [51Cr] EDTA-methode duur en niet overal uitvoerbaar is, wordt veelal de creatinineklaring gebruikt. Deze wordt geschat op basis van het serumcreatinine. Voor deze schatting zijn verschillende formules beschikbaar, zoals de Cockcroft-Gault (CG) of CKD-EPI. Deze formules maken gebruik van het lichaamsgewicht als maat voor spiermassa.

Als bij CG het totaal lichaamsgewicht (TBW) wordt ingevuld, resulteert dit in een overschatting van de creatinineklaring en een te hoge carboplatinedosering (Kaag et al, Eckhart et al, Sparreboom et al). Wanneer op deze manier wordt gedoseerd, is in retrospectieve onderzoeken meer toxiciteit gezien (Kicken et al, Gutierrez et al, maar niet in Bandera et al).

Wright et al lieten daarentegen zien dat als patiënten met obesitas dezelfde dosering krijgen als patiënten met een normaal gewicht, dat obese patiënten minder vaak toxiciteit ervoeren. Er was daarnaast een trend naar minder progressievrije overleving voor obese patiënten, mogelijk vanwege een te lage dosering. Dit was echter niet het geval in Barrett et al, die in plaats van de geschatte GFR de gemeten GFR gebruikten en zou volgens de Calvert-formule ook niet het geval moeten zijn voor carboplatine. Bij Wright et al is dus het probleem dat voor berekening van de GFR een formule is gebruikt, waarvan bekend is dat deze de GFR bij obese patiënten onderschat.

Gebruik van de CG-formule met het adjusted bodyweight (ABW) lijkt tot een vrij goede schatting van de carboplatinedosering te leiden (Kaag et al, Eckhart et al, Sparreboom et al). Eckhart et al en Sparreboom et al lieten daarnaast zien dat een vaste dosering gebaseerd op populatiekinetiek ook tot een goede schatting leidt bij patiënten met een adequate nierfunctie.

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Ja	19-05-2025

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Kicken MP et al. The association of body mass index with safety and effectiveness of first-line carboplatin-based chemotherapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer. Cancer Treat. Res. Commun. 2023;34:100676 Retrospectief cohortonderzoek Effectiviteits- (en veiligheids)studie Bewijs 3	OB: N = 51 BMI 34±4,3 kg/m² Gewicht: 97±14 kg OW: N = 174 BMI 27,4±1,3 kg/m² Gewicht: 82±9 kg NW: N = 268 BMI 22,0±2,0 kg/m² Gewicht: 66±9 kg	In dit Nederlandse retrospectieve onderzoek werden patiënten geïnccludeerd die met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) zijn gediagnosticeerd tussen 2008-2014 en eerstelijnsbehandeling met carboplatine ontvingen. De streefwaarde voor carboplatine was een AUC van 5 of 6 mg.min/ml (afhankelijk van de andere oncolytica in de kuur). De dosering werd berekend m.b.v. de Calvert-formule, waarbij de creatinine-klaring (Cl_{cr}) werd geschat o.b.v. Cockroft-Gault (CG) met totaal lichaamsgewicht (TBW). Patiënten werden onderverdeeld in ondergewicht/normaal gewicht (NW; BMI <25 kg/m²), overgewicht (OW; BMI 25-29,9 kg/m²) of obesitas (OB; BMI ≥ 30 kg/m²). Uitkomstmaten waren algehele overleving (OS), progressievrije overleving (PFS), graad ≥3 trombocytopenie en ziekenhuisopname t.g.v. bijwerkingen. Daarnaast werd gekeken naar de relatieve dosisintensiteit (RDI). De laatste datum van follow-up was november 2019 voor de effectiviteitsparameters. Dosering en bijwerkingen waren bekend voor de eerste 3 cycli van 3 weken. Resultaten De groepen verschilden significant in geslacht (verhouding), leeftijd, gewicht, BMI, GFR, streefwaarde AUC en co-medicatie met andere oncolytica. De mediane follow-up was 7 (0,03-127) maanden. Voor de OW-groep werd in de gecorrigeerde multivariate analyse een significante associatie gezien voor OS (aHR 0,72; 95%BI 0,59-0,89; p = 0,002) en PFS (aHR 0,74; 95%BI 0,61-0,90; p = 0,003) t.o.v. NW. Voor de OB-groep werd deze associatie t.o.v. NW niet gezien voor OS (aHR 0,84; 95%BI	- De BMI-range was 15,8-52,7 kg/m². Er zijn dus patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² geïnccludeerd in dit onderzoek. Onbekend is hoeveel patiënten dit zijn. - Er waren geen standaard afkapwaarden voor de carboplatinedosering. De lage RDI in cyclus 1 voor obese patiënten wijst er op dat dosisafkapping wel werd toegepast.

		0,62-1,14; $p = 0,26$) of PFS (0,90; 95%BI 0,66-1,22; $p = 0,49$). OB-patiënten hadden in cyclus 1 een lagere RDI ($p = 0,01$), vaker een RDI $<80\%$ ($p = 0,004$ in cyclus 1 en $p = 0,02$ in cycli 1-3) en vaker trombocytopenie graad 3-4 in cycli 1-3 ($p < 0,001$). Daarnaast hadden OB-patiënten vaker een lagere dalspiegel van trombocyten in cycli 1-3 (hieronder uitgedrukt in $\times 10^9/l$; median (interkwartiel range)) ($p < 0,001$). <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>NW</th><th>OW</th><th>OB</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RDI cyclus 1</td><td>94$\pm$16%</td><td>92$\pm$19%</td><td>84$\pm$18%</td></tr> <tr> <td>RDI $< 80\%$ cyclus 1-3</td><td>29%</td><td>34%</td><td>47%</td></tr> <tr> <td>Trombocytopenie</td><td>20%</td><td>28%</td><td>49%</td></tr> <tr> <td>Trombocyten dalspiegel</td><td>121 (60-184)</td><td>95 (46-150)</td><td>50 (18-124)</td></tr> </tbody> </table> Ook in de multivariate logistische regressie was OB significant geassocieerd met trombocytopenie graad 3-4 (aOR 3,47; 95%BI 1,75-6,90; $p < 0,001$). Er werd geen verschil gezien in ziekenhuisopname t.g.v. bijwerkingen. Opmerkingen auteurs BMI is significant geassocieerd met overlevings- en toxiciteitsuitkomsten bij behandeling met carboplatine. Cockcroft-Gault moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij obese patiënten. De auteurs adviseren een lagere startdosering van carboplatine gevolgd door dosisaanpassingen op geleide van trombocytopenie.		NW	OW	OB	RDI cyclus 1	94 $\pm$ 16%	92 $\pm$ 19%	84 $\pm$ 18%	RDI $< 80\%$ cyclus 1-3	29%	34%	47%	Trombocytopenie	20%	28%	49%	Trombocyten dalspiegel	121 (60-184)	95 (46-150)	50 (18-124)	
	NW	OW	OB																				
RDI cyclus 1	94 $\pm$ 16%	92 $\pm$ 19%	84 $\pm$ 18%																				
RDI $< 80\%$ cyclus 1-3	29%	34%	47%																				
Trombocytopenie	20%	28%	49%																				
Trombocyten dalspiegel	121 (60-184)	95 (46-150)	50 (18-124)																				
Gutierrez F. Hematological toxicity of carboplatin for gynecological cancer according to body mass index. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2016;72(9):1083-1089	OW: N = 21 BMI: 32,8 kg/m² NW: N = 31 BMI: 23,1 kg/m²	Retrospectief onderzoek naar de invloed van TBW in de Cockcroft-Gault formule om de carboplatinedosering te berekenen m.b.v. de Calvert-formule op de toxiciteit van de behandeling bij patiënten met overgewicht (OW) of normaal gewicht (NW). Alle patiënten hadden gynaecologische kanker en ontvingen carboplatine (streefwaarde AUC 5 tot 6 mg.min/ml) en paclitaxel. OW was gedefinieerd als	- De BMI-range was 15,1-44,8 kg/m². Er zijn dus patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² geïnccludeerd in dit onderzoek. Onbekend is hoeveel patiënten dit zijn. - Er was geen afkapwaarde voor de carboplatinedosering. - In deze studie zijn alleen vrouwen geïnccludeerd,																				

Retrospectief cohortonderzoek Bewijs 3	BMI ≥ 27 kg/m² en NW als BMI < 27 kg/m². Toxiciteit werd gezien als graad 3/4 trombocytopenie, neutropenie en/of anemie. Daarnaast werd gekeken naar uitstel van behandeling (≥ 7 dagen), dosisreductie en gebruik van filgrastim, erytropoïetine (EPO) of rode bloedcellen (PRBC) om neutropenie/anemie te behandelen. De studieduur was 2 jaar. Resultaten De gemiddelde dosis carboplatine verschilde niet tussen OW (775 mg; range 414-1500 mg) en NW (739 mg; range 363-1300 mg). Hieronder staan de percentages OW vs. NW en odds ratio's (OR) in de univariate analyse voor verschillende uitkomstmaten opgesomd: Hematologische toxiciteit graad 3/4: 52,4 vs. 32,3%; OR 2,31, 95% BI 0,74-7,3; p = 0,15 - Trombocytopenie: 42,9 vs. 12,9%; OR 5,06, 95% BI 1,30 to 19,72; p < 0,02 - Neutropenie: 38,1 vs. 29,0%; OR 1,50, 95% BI 0,47-4,86; p = 0,49 - Anemie: 28,6 vs. 9,7%; OR 3,73, 95% BI 0,82-17,10; p = 0,08 Aanpassing van behandeling: 76,2 vs. 38,7%; OR 5,07, 95% BI 1,47-17,46; p < 0,01 - Dosisaanpassing: 38,1 vs. 16,1%; OR 3,20, 95% BI 0,87-11,75; p = 0,07 - Uitstel behandeling: 71,4 vs. 38,7%; OR 3,96, 95% BI 1,20-13,03; p = 0,02 - Stoppen behandeling: 23,8 vs. 6,5%; OR 4,53, 95% BI 0,79-26,07; p = 0,07 Gebruik van bloedgroeifactoren: 57,1 vs 29,0%; OR 3,26, 95% BI 1,02-10,41; p = 0,04 - Filgrastim: 47,6 vs. 19,4%; OR 3,79, 95% BI 1,10-13,04; p = 0,03 - EPO/PRBC: 38,1 vs. 16,1%; OR 3,2, 95% BI 0,87-11,75; p = 0,07 Na controle voor leeftijd en Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, werd een significant	vanwege de gynaecologische vormen van kanker. • Het aantal patiënten in dit onderzoek was laag, maar de berekende power was 80% bij inclusie van minimaal 45 patiënten.
--	---	--

		hoger risico op anemie (OR 5,96, 95% BI 1,06-33,63; $p < 0,05$) en dosisreductie (OR 5,44, 95% BI 1,18-25,04, $p < 0,03$) gezien. De overige uitkomstmaten waren onveranderd. Opmerkingen auteurs Doseran van carboplatine o.b.v. de Calvert-formule met TBW in patiënten met gynaecologische vormen van kanker, resulteert in meer toxiciteit in OW-patiënten. Er werd voornamelijk meer trombocytopenie gezien. Hierdoor waren er meer veranderingen in het behandelingschema nodig, voornamelijk uitstel van behandeling. Lager doseren om toxiciteit te voorkomen, kan resulteren in verminderde effectiviteit. Er moet worden onderzocht of een andere gewichtsmaat geschikt is voor OW-patiënten.	
Bandera EV et al. Impact of chemotherapy dosing on ovarian cancer survival according to body mass index. JAMA Oncol. 2015;1(6):737-745 Retrospectief cohortonderzoek Bewijs 3	BMI < 18,5 kg/m² N = 20 (2,5%) BMI 18,5-24,99 kg/m² N = 297 (36,8%) BMI 25-29,99 kg/m² N = 248 (30,8%) BMI 30-34,99 kg/m² N = 134 (16,6%) BMI 35-39,99 kg/m² N = 70 (8,7%) BMI ≥ 40 kg/m²	In dit retrospectieve cohortonderzoek werden 806 patiënten met ovariumkanker geïnccludeerd, die carboplatine/paclitaxel als eerstelijns adjuvante therapie ontvingen. De associatie tussen BMI en chemotherapiedosering, effectiviteit en toxiciteit werd onderzocht. Uitkomstmaten waren RDI, waarbij de verwachte dosering werd berekend m.b.v. de Calvert-formule, waarbij de creatinine-klaring (Cl_{cr}) werd geschat o.b.v. Cockcroft-Gault (CG) met totaal lichaamsgewicht (TBW) en met een gewenste AUC van 6 mg.min/ml in 75% van de vrouwen en van 5 mg.min/ml in 21% van de vrouwen. Daarnaast dosisverlaging (RDI van kleiner dan 85%), vroegtijdig stoppen (minder dan 6 of 4 cycli), uitstel van de behandeling (>7 dagen uitstel), ernstige neutropenie en trombocytopenie, neuropathie, gebruik van G-CSF, overlijden en overlijden door ovariumkanker. De mediane follow-up was 52,5 maanden. Resultaten Dosisreductie van carboplatine (RDI < 85%) kwam significant vaker voor bij obese vrouwen, zeker bij BMI vanaf 35 kg/m² ($p < 0,001$). Een BMI vanaf 40 kg/m² was een sterke voorspeller voor	• Er is niet beschreven of er een dosisafkapping werd toegepast bij het voorschrijven van carboplatine. • Mogelijk werd er juist vanwege de lage RDI bij obese patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² minder vaak neutropenie en gebruik van G-CSF ter voorkoming van neutropenie gezien. • Ondanks de afname van de RDI in obese vrouwen en de toename van het overlijdensrisico met een RDI < 70% voor carboplatine en paclitaxel, waren de percentages overleden patiënten bij obesitas met BMI < 40 kg/m² numeriek lager dan bij normaal gewicht en was er geen associatie van gewichtsklasse met overlijden.

N = 37
(4,6%)

dosisreductie (OR 13,41; 95%BI 4,62-38,87), ook voor carboplatine en paclitaxel gecombineerd (OR 19,85; 95%BI 7,21-54,65).

	BMI 18-25	BMI ≥ 40
RDI (cyclus 1)	93,01±13,66	66,28±16,16
RDI (alle cycli)	85,32±15,64	65,06±19,49
RDI < 85%	46,80%	86,49%
Neutropenie	36,70%	24,32%
Gebruik G-CSF	28,62%	18,92%
Trombocytopenie	8,08%	5,41%

Er was geen significant verschil in het aantal cycli, uitstel van behandeling of vroegtijdig stoppen tussen de verschillende groepen. Neutropenie ($p = 0,01$) en gebruik van G-CSF ($p = 0,02$) kwam significant vaker voor bij patiënten met normaal gewicht dan bij obese patiënten. Er was geen verschil in trombocytopenie en neuropathie.

Een gemiddelde RDI voor carboplatine/paclitaxel <70% was geassocieerd met een verhoogde mortaliteit (HR 1,62; 95%BI 1,10–2,37) en overlijden door ovariumkanker (HR 1,69; 95%BI 1,12–2,55), maar er was geen associatie van gewichtsklasse met een verhoogde mortaliteit ($p = 0,20$) en overlijden door ovariumkanker ($p = 0,16$). In alle gewichtsklassen leek dosisreductie gepaard te gaan met een hogere mortaliteit, maar alleen in vrouwen met een normaal gewicht was dit significant.

Opmerkingen auteurs

- Dosisreductie van paclitaxel en carboplatine was geassocieerd met lagere overlevingskansen bij ovariumkanker. Deze associatie met lagere overlevingskansen was onafhankelijk van gewichtsklasse, met het sterkste effect bij patiënten met normaal gewicht. Patiënten met een hoger BMI hadden een grotere kans op dosisreductie, maar dit zou geen reden mogen zijn voor dosisverlaging.

		- In onze studie, was het effect van dosisreductie op overleving duidelijker voor paclitaxel dan voor carboplatine, waarvoor we geen duidelijke dosis-responsrelatie met overlijden vonden. - Omdat we TBW in plaats van IBW gebruikten, kan de verwachte carboplatinedosis in obese vrouwen zijn overschat, hetgeen zou leiden tot een onderschatting van de RDI.	
Barrett SV et al. Does body mass index affect progression-free or overall survival in patients with ovarian cancer? Results from SCOTROC I trial. Ann. Oncol. 2008;19(5):898–902 Posthoc-analyse van RCT Bewijs 3	BMI < 18,5 N=59 BMI 18,5-24,9 N=582 BMI 25-29,9 N=305 BMI > 30 N=129	Deze posthoc-analyse van een RCT onderzocht de invloed van BMI op de PFS en OS bij patiënten met ovariumkanker die werden behandeld met docetaxel+carboplatine of paclitaxel+carboplatine. Daarnaast werd de dosisintensiteit per BMI-klasse bepaald. De carboplatinedosering werd berekend o.b.v. de Calvert-formule met AUC 5 mg.min/ml. De GFR werd bepaald door de klaring van ⁵¹Cr-EDTA (n = 456) of ^{99m}Tc-DTPA (n = 159) te bepalen. Bij de resterende patiënten werd de 24-uursklaring bepaald (n = 460). De taxanen werden gedoseerd in mg/m². Resultaten: Er was geen verschil tussen de BMI-groepen in PFS (log-rank test statistic 2,31; P = 0,51) of OS (log-rank test statistic 6,33; P = 0,10). Ook was er geen verschil in dosisintensiteit van zowel de taxanen (P = 0,120) als carboplatine (P = 0,578). Tenslotte was er geen verschil in totale geplande dosis voor zowel de taxanen (P = 0,217) als carboplatine (P = 0,722). De gemiddelde RDI van de totale dosis lag voor zowel taxanen als carboplatine voor alle BMI-groepen rond de 100%. Opmerkingen auteurs: Obese patiënten met ovariumkanker hebben geen slechtere prognose, mits zij een optimale dosering chemotherapie krijgen. In deze studie werd de GFR gemeten (niet geschat) en was er geen afkapwaarde voor de dosering van de taxanen. De auteurs gaven aan dat er geen verschil in uitkomsten was tussen docetaxel+carboplatine en paclitaxel+carboplatine in de uitgevoerde RCT.	• Er is niet aangegeven of er patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² zijn geïnccludeerd in dit onderzoek. Van de 1076 patiënten met bekende BMI in de volledige trial waren er maar 9 met BMI ≥ 40 kg/m². • Omdat de taxanen werden gedoseerd in mg/m² en lichaamsoppervlakte verschilt tussen BMI-groepen, zou je bij de taxanen wel een verschil in totale geplande dosis tussen de BMI-groepen verwachten. Het ontbreken van een verschil voor carboplatine zegt daarom niet zo veel.

Wright JD et al. Carboplatin dosing in obese women with ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. Oncol. 2008;109(3):353-358 Retrospectief cohortonderzoek o.b.v. RCT Bewijs 3	NW: BMI <25 N=194 (50,1%) OW: BMI 25-29,9 N=122 (31,5%) OB: BMI≥30 N=71 (18,4%)	Dit retrospectief onderzoek gebruikte data van vrouwen met ovariumcarcinoom die werden behandeld in de GOG-158 fase III studie. Hierin werden vrouwen gerandomiseerd naar behandeling met paclitaxel+cisplatine of paclitaxel+carboplatine. In dit onderzoek zijn alleen vrouwen die met carboplatine werden behandeld geïnccludeerd (n = 387) en gestratificeerd naar BMI-klasse. De carboplatinedosering werd bepaald met de Calvert-formule, waarin de Jelliffe-formule werd gebruikt als schatting voor GFR ($98 - [0,8 \times (\text{leeftijd} - 20)] / \text{creatinine}$). De streefwaarde voor AUC was 7,5. Uitkomstmaten waren toxiciteit, dosisaanpassingen en overleving. Resultaten: In de eerste cyclus verschilde de gemiddelde dosering niet tussen de drie groepen (NW 840 mg, OW 818 mg, OB 851 mg). OB-patiënten hadden in de eerste cyclus een significant lagere daling in bloedplaatjes dan NW-patiënten (-25,2% vs. -61,0%; p = 0,01). Ook werd er in OB vs. NW minder graad 2-4 trombocytopenie (17% vs. 28%, p = 0,008), daling van hemoglobine (p = 0,006) en hematocriet (p = 0,002) gezien. Er was geen verschil in daling van witte bloedcellen of neutrofielen. Cumulatief gezien over de 6 cycli was er ook geen verschil in dosering en werd er minder toxiciteit, minder dosisreductie en minder uitstel van behandeling gezien bij OB-patiënten dan bij NW-patiënten (zie tabel). <table><tr><th></th><th>NW</th><th>OW</th><th>OB</th><th>p</th></tr><tr><td>Cum. dosis (mg)</td><td>4432</td><td>4528</td><td>4418</td><td>0,739</td></tr><tr><td>Dosisreductie</td><td>34,0%</td><td>14,8%</td><td>21,1%</td><td>0,004</td></tr><tr><td>Uitstel van cyclus</td><td>69,1%</td><td>54,1%</td><td>40,9%</td><td><0,0001</td></tr><tr><td>Trombocytopenie (graad 3/4)</td><td>49,5%</td><td>32,0%</td><td>26,8%</td><td>0,0004</td></tr><tr><td>Leukopenie (graad 3/4)</td><td>70,1%</td><td>51,6%</td><td>43,7%</td><td><0,0001</td></tr><tr><td>Granulocytopenie (graad 3/4)</td><td>93,3%</td><td>91,8%</td><td>81,7%</td><td>0,01</td></tr></table> De PFS en OS waren 21.2 en 57.1		NW	OW	OB	p	Cum. dosis (mg)	4432	4528	4418	0,739	Dosisreductie	34,0%	14,8%	21,1%	0,004	Uitstel van cyclus	69,1%	54,1%	40,9%	<0,0001	Trombocytopenie (graad 3/4)	49,5%	32,0%	26,8%	0,0004	Leukopenie (graad 3/4)	70,1%	51,6%	43,7%	<0,0001	Granulocytopenie (graad 3/4)	93,3%	91,8%	81,7%	0,01	• Er is niet aangegeven of er patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² zijn geïnccludeerd in dit onderzoek. • De auteurs geven aan dat o.b.v. de Kaplan-Meier plots een trend richting verminderde PFS voor OB-patiënten werd gezien.
	NW	OW	OB	p																																		
Cum. dosis (mg)	4432	4528	4418	0,739																																		
Dosisreductie	34,0%	14,8%	21,1%	0,004																																		
Uitstel van cyclus	69,1%	54,1%	40,9%	<0,0001																																		
Trombocytopenie (graad 3/4)	49,5%	32,0%	26,8%	0,0004																																		
Leukopenie (graad 3/4)	70,1%	51,6%	43,7%	<0,0001																																		
Granulocytopenie (graad 3/4)	93,3%	91,8%	81,7%	0,01																																		

		maanden, en verschilden niet tussen de BMI-klassen ($p = 0,12$ en $p = 0,41$ voor PFS en OS). Het relatief risico voor progressie was 1,25 (95%BI 0,93-1,69) voor OB vs. NW, na controle voor confounders. Opmerkingen auteurs: - OB-patiënten ervoeren minder toxiciteit dan NW-patiënten, mogelijk doordat ze een suboptimale dosis ontvingen. Dit vanwege het feit dat gewicht en lichaamsoppervlak niet wordt meegenomen in de Jelliffe-formule en bij berekening van de AUC dus niet voor gewicht en lichaamsoppervlak gecorrigeerd werd. - De Jelliffe-formule voor GFR is de enige methode, die geen lichaamsoppervlak of lichaamsgewicht gebruikt en waarvoor daarom een overschatting van de carboplatineklaring in patiënten met een klein lichaamsoppervlak en een onderschatting in patiënten met een groot lichaamsoppervlak werd gevonden.	
--	--	--	--

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Kaag D. Carboplatin dose calculation in lung cancer patients with low serum creatinine concentrations using CKD-EPI and Cockcroft-Gault with different weight descriptors. Lung Cancer 2013;79(1):54-58 Retrospectief cohortonderzoek	1. BMI < 18.5 kg/m², n = 8 2. 18.5 ≤ BMI < 25 kg/m², n = 73 3. 25 ≤ BMI < 30 kg/m², n = 32 4. BMI ≥ 30 kg/m², n = 15	Dit retrospectieve onderzoek vergeleek verschillende manieren om de nierfunctie te schatten en de hieruit resulterende carboplatinedosering. Patiënten met longkanker werden geïncludeerd als ze een serumcreatinine (SCr) <0,8 mg/dl hadden. Daarnaast moest de SCr op dezelfde dag bepaald zijn als een 24-uursklaring (mCrCl). CrCl werd geschat met Cockcroft-Gault op basis van TBW, adjusted bodyweight (ABW) en voorspeld normaal gewicht (PNWT). Glomerulaire filtratiesnelheid werd geschat met CKD-EPI, gecorrigeerd voor lichaamsoppervlak (BSA). De carboplatinedosering werd berekend met de Calvert-formule en de verschillende schattingen van nierfunctie. Bias werd beoordeeld middels de gemiddelde procentuele fout (MPE), waarbij een positief getal een overschatting en een negatief getal een onderschatting was t.o.v. de	• De range aan BMI's in dit onderzoek was 13,6-40,4 kg/m². Het aantal patiënten met een BMI ≥40 kg/m² was waarschijnlijk zeer beperkt. • Dit onderzoek beschreef alleen patiënten met een zeer laag SCr (<0,8 mg/dl). Het is onbekend of deze resultaten te extrapoleren zijn naar patiënten met hogere SCr-waarden.

		berekende dosering met mCrCl. Precisie werd uitgedrukt in gemiddelde absolute procentuele fout (MAPE). Resultaten Er werden 128 patiënten geïncludeerd met een leeftijd tussen 35 en 80 jaar, waarvan 56% vrouw. In onderstaande tabel zijn de MPE/MAPE in % weergegeven voor de verschillende gewichtscategorieën. <table><tr><th></th><th>CG-TBW</th><th>CG-ABW</th><th>CG-PNWT</th><th>CKD-EPI-BSA</th></tr><tr><td>1</td><td>-11/22</td><td>-1/22</td><td>-7/23</td><td>-8/27</td></tr><tr><td>2</td><td>-8/20</td><td>-9/19</td><td>-7/19</td><td>-6/18</td></tr><tr><td>3</td><td>24/36</td><td>10/29</td><td>16/31</td><td>15/29</td></tr><tr><td>4</td><td>25/33</td><td>4/25</td><td>9/26</td><td>8/25</td></tr></table> Schatten van de CrCl met CG-TBW leidde tot een 24-25% overschatting van de carboplatinedosering in patiënten met overgewicht en obesitas (BMI ≥ 25 kg/m²). Er was een trend voor significantie van deze overschatting in deze studie (p = 0,073 en 0,078). Opmerkingen auteurs Vervangen van CG-TBW door CG-ABW verbeterde de bias (MPE), zonder in te leveren op precisie (MAPE). Ook de andere methoden (CG-PNWT en CKD-EPI-BSA) presteerden beter dan CG-TBW.		CG-TBW	CG-ABW	CG-PNWT	CKD-EPI-BSA	1	-11/22	-1/22	-7/23	-8/27	2	-8/20	-9/19	-7/19	-6/18	3	24/36	10/29	16/31	15/29	4	25/33	4/25	9/26	8/25	
	CG-TBW	CG-ABW	CG-PNWT	CKD-EPI-BSA																								
1	-11/22	-1/22	-7/23	-8/27																								
2	-8/20	-9/19	-7/19	-6/18																								
3	24/36	10/29	16/31	15/29																								
4	25/33	4/25	9/26	8/25																								
Eckhart C et al. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? Cancer Chemother. Pharmacol. 2009;64(1):115-122 Retrospectieve farmacokinetiekstudie	1. BMI < 18.5 kg/m², n = 7 2. 18.5 ≤ BMI < 25 kg/m², n = 146 3. 25 ≤ BMI < 30 kg/m², n = 72 4. BMI ≥ 30 kg/m², n = 15	Farmacokinetische data van 240 patiënten (380 kuren, 4.478 bepalingen) uit verschillende eerdere onderzoeken werden gebruikt om te bepalen welke invloed verschillende gewichtsmaten in de CG-formule hebben op de berekende carboplatinedosering. De carboplatineconcentraties werden geplot in een twee-compartimentenmodel. M.b.v. NONMEM werd de carboplatineklaring bepaald (CL_{ind}). Ook werd de carboplatineklaring geschat (CL_{est}) m.b.v. de Calvertformule met CG-formule en verschillende gewichtsmaten en uitgezet tegen CL_{ind}. Bias werd uitgedrukt in MPE en precisie in MAPE. Ook werd een populatiemodel ontwikkeld (twee-compartimenten met 1^e orde eliminatie vanuit centrale compartiment). De correlatie tussen gewichtsmaten en carboplatineklaring	De range aan BMI's in dit onderzoek was 16-46 kg/m². Het aantal patiënten met een BMI ≥40 kg/m² was waarschijnlijk beperkt. Drie patiënten hadden TBW > 120 kg, waarvan 2 TBW > 140 kg hadden.																									

		werd geschat m.b.v. een allometrische coëfficiënt. De significantie van inbouwen van deze coëfficiënt werd beoordeeld met de objective function value (OFV). Een verschil van 6,63 werd significant beschouwd. Resultaten: In patiënten met ondergewicht resulteerden TBW, ideal bodyweight (IBW), ABW tot overschatting van de carboplatineklaring. Ook in patiënten met een normaal gewicht leidden deze parameters tot een overschatting, maar in mindere mate. In patiënten met overgewicht en obesitas leidde IBW juist tot onderschatting, terwijl TBW en ABW de carboplatineklaring overschatte. Vooral bij obesen was er een grote overschatting bij TBW. De best passende gewichtsmaat bij overgewicht en obesitas was ABW. Een vaste dosering o.b.v. carboplatineklaring in de populatie (140 ml/min) gaf echter de beste schatting. Daarnaast bleek dat een allometrische coëfficiënt voor gewicht het populatiemodel voor carboplatine niet significant verbeterde. Er werd ook geen duidelijke correlatie tussen gewicht en carboplatineklaring gevonden. In onderstaande tabel zijn de MPE/MAPE in % weergegeven voor de verschillende gewichtscategorieën. <table><tr><th></th><th>CG-TBW</th><th>CG-ABW</th><th>CG-IBW</th><th>vaste dosis</th></tr><tr><td>1</td><td>14/28</td><td>30/38</td><td>40/46</td><td>-2/9</td></tr><tr><td>2</td><td>15/27</td><td>14/27</td><td>13/27</td><td>4/18</td></tr><tr><td>3</td><td>14/24</td><td>2/20</td><td>-5/20</td><td>1/16</td></tr><tr><td>4</td><td>35/37</td><td>7/21</td><td>-11/20</td><td>-1/19</td></tr></table> Conclusie auteurs: In patiënten met normale nierfunctie, moet een vaste dosering (berekend met Calvert-formule o.b.v. een carboplatineklaring van 140 ml/min) worden gegeven.		CG-TBW	CG-ABW	CG-IBW	vaste dosis	1	14/28	30/38	40/46	-2/9	2	15/27	14/27	13/27	4/18	3	14/24	2/20	-5/20	1/16	4	35/37	7/21	-11/20	-1/19	
	CG-TBW	CG-ABW	CG-IBW	vaste dosis																								
1	14/28	30/38	40/46	-2/9																								
2	15/27	14/27	13/27	4/18																								
3	14/24	2/20	-5/20	1/16																								
4	35/37	7/21	-11/20	-1/19																								
Sparreboom A et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anti-cancer drugs in the obese. J. Clin.	BMI ≤ 25 kg/m², n = 64 BMI ≥ 30 kg/m², n = 14	In dit onderzoek werd de invloed van obesitas op blootstelling van verschillende oncolytica onderzocht. Hieronder staan alleen de resultaten voor carboplatine weergegeven. Patiënten werden ingedeeld op basis van BMI in slank (BMI ≤ 25 kg/m²) of obees (BMI	Het is onbekend of er patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² werden geïnccludeerd in dit onderzoek. Alleen patiënten met adequate nierfunctie werden geïnccludeerd.																									

Oncol.
2007;25(30):4707-4713

Retrospectieve farmacokinetiek-studie

$\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Op basis van plasmaconcentratie-tijdcurves werd de klaring (Cl), het verdelingsvolume (Vss) en de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) bepaald. Vervolgens werd de AUC berekend door de dosis (genormaliseerd naar BSA) te delen door de klaring. BSA werd berekend door gewicht/lengte, waarbij het gewicht bij de obesen in verschillende gewichtsmaten werd uitgedrukt. De $AUC_{\text{obees}}/AUC_{\text{slank}}$ werd vervolgens berekend voor de verschillende gewichtsmaten.

Resultaten:

Hieronder staan de PK-parameters weergegeven in gemiddelde (95% BI). Deze verschilden niet tussen slanke en obese patiënten.

	BMI ≤ 25	BMI ≥ 30	P
Cl (L/uur)	5,88 (5,36-6,46)	6,48 (5,41-7,77)	0,37
Cl (L/uur/m ²)	3,49 (3,20-3,80)	3,20 (2,67-3,83)	0,39
Vss (L)	15,5 (14,6-16,5)	17,5 (14,9-20,6)	0,11
T _{1/2} (uur)	1,83 (1,66-2,01)	1,87 (1,50-2,33)	0,34

Er was ook geen verschil in de $AUC_{\text{obees}}/AUC_{\text{slank}}$ voor de verschillende gewichtsmaten (ratio (95% BI)). Hierbij is PNWT het voorspeld normaal gewicht en LBM de 'lean body mass'. De vaste dosis werd berekend o.b.v. de BSA in de populatie.

Gewichtsmaat	Ratio	P
TBW	1,09 (0,89-1,33)	0,39
PNWT	0,99 (0,82-1,22)	0,98
LBM	0,87 (0,71-1,07)	0,18
IBW	0,89 (0,73-1,09)	0,25
ABW	0,95 (0,77-1,16)	0,93
(TBW+IBW)/2	0,99 (0,82-1,22)	0,97
Afgekapt BSA 2 m ²	1,03 (0,77-1,38)	0,85
Vaste dosis	1,00 (0,82-1,22)	0,99

Conclusie auteurs:

		Het PNWT en het gemiddelde van IBW en TBW resulteerde in de beste voorspelling van blootstelling in obese patiënten.	
Griggs JJ et al. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Oncol Pract (2012);30(13):1553-61	Richtlijn	The Panel recommends consideration of fixed dosing only with a select group of agents. For example, carboplatin clearance depends on glomerular filtration rate (GFR), and doses are calculated best using the Calvert formula (total dose [mg] = [AUC (target area under the plasma concentration-time curve)] X [GFR + 25]) to achieve a targeted AUC. The GFR used in the Calvert formula to calculate AUC dosing should not exceed 125 mL/min. The maximum carboplatin dose should not exceed AUC (mg X min/mL) X 150 mL/min. Because carboplatin clearance is dictated by renal filtration, and GFR correlates with BSA, dosing of carboplatin in the obese patient with cancer based on GFR may be most reasonable.	Het is onbekend of er patiënten met BMI ≥ 40 kg/m ² werden geïnccludeerd in de onderzoeken waar deze richtlijn zich op baseert.

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Carboplatine
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
- Voldoet aan PICO, maar includeert patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²) i.p.v. uitsluitend patiënten met BMI ≥ 40 kg/m²

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies
- Geen vergelijking met patiënten met een normaal gewicht (BMI 18,5-25 kg/m²)
- Geen informatie gegeven over gebruikte dosering carboplatine

Zoektermen

Pubmed

Datum: 9-7-2024

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

Embase

Aangezien er voldoende relevante resultaten werden gevonden in Pubmed, is er niet gezocht in Embase.

