

ROZVAHA NAD DAVKOVANIM CYTOSTATIK U OBÉZNÍCH NEMOCNÝCH

DISCRETION ON CYTOSTATIC DOSAGE IN OBESE PATIENTS

TOMIŠKA M., ADAM Z., KALOUS O., MAYER J.

Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

Souhrn: Standardní onkologickou praxí je individuální dávkování většiny cytostatik podle tělesné hmotnosti nebo podle velikosti tělesného povrchu. Protože však farmakokinetika cytostatik závisí na tělesné velikosti jen částečně, dochází při takovém způsobu dávkování k velkým rozdílům v expozici těmto lékům u jednotlivých nemocných. Pro dávkování cytostatik u obézních nemocných nejsou v současné době k dispozici žádná obecně přijatá doporučení. Zatímco farmakokinetické studie ukazují často vyšší expozici některým cytostatikům u nemocných s obezitou, pokud dostávají lék podle aktuální tělesné hmotnosti, klinické studie často nepotvrzují vyšší toxicitu takto dávkované léčby u obézních jedinců. Při nedostatku velkých klinických studií, které by hodnotily celkový výsledek léčby ve vztahu ke způsobu dávkování cytostatik, je možným přístupem zahajovat cytotoxickou léčbu u kurabilních onemocnění podle aktuální hmotnosti obézního pacienta, což sleduje podání vyšší celkové dávky. Možným způsobem redukce dávky u velmi obézních jedinců je použití střední hodnoty mezi aktuální a ideální tělesnou hmotností. V ostatních případech je moudré volit spíše dávku nižší a pokud v prvních dvou cyklech léčby nedojde k výskytu toxických projevů, je možno dávku zvyšovat o 10-20 % každý následující cyklus až do dosažení maximální tolerovatelné dávky. U vysokodávkované chemoterapie před transplantací krvetvorných buněk, kde dávky cytostatik jsou blízké hranici letální toxicity, používá většina transplantčních center dávkování v rozmezí mezi aktuální a ideální tělesnou hmotností, přičemž praxe jednotlivých center se mezi sebou značně liší.

Klíčová slova: obezita, protinádorová chemoterapie, farmakokinetika, adaptace dávky

Summary: Individual chemotherapy dosing by either body weight or body surface area has become the standard practice in oncology. As pharmacokinetics of many cytostatic drugs only partially depend on the size of the body, big differences in exposure to cytostatics occur among individual patients when body-size-based dosing is used. Currently, no guidelines exist for chemotherapy dosing calculations in obese patients. Despite of the fact that many pharmacokinetic studies show higher exposure to some cytostatics in obese patients when dosed by their actual weight, clinical studies have not confirmed greater toxicity. With the lack of studies evaluating clinical outcome in the relationship to chemotherapy dosing in obese patients it is possible to choose a dose based on actual weight, favoring increased dose intensity, when treating a patient with curable malignancy. The possible method for dose reduction in massively obese patients may be to use the mean of actual and ideal body weight. In other cases lower doses may be preferable at the beginning - with a gradual escalation of 10-20% per cycle up to the maximum tolerable level. In a high-dose chemotherapy with stem cell transplantation (doses close to lethal toxicity) most centers use dosing between ideal and actual body weight of obese patients - but clinical practice among centers differ significantly.

Key words: obesity, cancer chemotherapy, pharmacokinetics, dose adaptation

1. Úvod

Cytostatika patří mezi léky s relativně úzkým terapeutickým rozmezím, jejichž podávání může být provázeno závažnými toxickými účinky. Výskyt toxických účinků závisí významně na dávce léku, která je nemocnému podána. Individualizace dávkování cytotoxické léčby je proto standardní onkologickou praxí. V současné době je ve většině případů celková dávka cytostatika určována podle tělesné hmotnosti a nebo podle velikosti tělesného povrchu nemocného.

Pokud je nemocný obézní a dávku léku počítáme ze skutečné, aktuální tělesné hmotnosti (actual body weight, ABW), vede taková kalkulace k doporučení vyšší celkové dávky. U velmi obézních nemocných se pak často setkáváme s otázkou, zda nemáme takto vypočítanou dávku redukovat, abychom snížili nebezpečí nadměrné toxicity léku. Tento problém v posledních letech narůstá, protože při snaze o zvýšení protinádorového účinku se rozšiřuje užívání vysokých dávek cytostatik, často ve spojení s transplantací krvetvorných buněk. U obézních pacientů to dále zvyšuje nároky na určení potřebné dávky, která má být vysoce účinná, ale ještě tolerovatelná nemocným bez závažnějších toxických účinků.

Jedním ze způsobů, jak u obézního pacienta snížit dávku léku, která byla stanovena podle ABW, je vypočet pomocí ideální tělesné hmotnosti (ideal body weight, IBW). Přitom však je třeba

brát do úvahy fakt, že redukce dávky cytostatika sice snižuje jeho toxicitu, ale současně může být snížen i protinádorový efekt léku.

Sami jsme nedávno léčili autologní transplantací krvetvorných buněk obézního pacienta s mnohočetným myelomem, jehož aktuální tělesná hmotnost dosahovala 135kg, výška 188cm a index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) 38,2 kg/m² (m² = druhá mocnina výšky vyjádřená v metrech). Podání melfalanu v dávce 200mg/m² by znamenalo podle aktuálního tělesného povrchu celkovou dávku 512mg, zatímco podle ideálního tělesného povrchu pouze 404mg. Literatura rovněž uvádí kasuistiky nemocných s těžkým stupněm obezity, jejichž ideální tělesná hmotnost byla o více než 50 % nižší než hmotnost aktuální a jejichž ideální tělesný povrch byl až o 30 % nižší (17). V případě dávkování cytostatik podle ideálního místo aktuálního tělesné hmotnosti nebo tělesného povrchu může tedy jít o významné snížení celkové dávky cytotoxické léčby.

2. Původ dávkování cytostatik podle parametrů tělesné velikosti

Dávkování léků podle tělesné hmotnosti nebo podle velikosti tělesného povrchu je založeno na proporcionalitě řady fyziologických funkcí s tělesnou velikostí. Dlouhá léta je známo, že s tělesným povrchem dobře korelují bazální metabolismus, objem krve a glomerulární filtrace, ale také srdeční výdej, průtok

krve játry a průtok krve ledvinami. Velký tělesný rozsah nemusí však ještě znamenat větší velikost a lepší funkci vnitřních orgánů, které se účastní přeměny léků a jejich vylučování z organismu (2). Tělesný povrch tak nemusí být nejlepším základem pro dávkování cytostatik.

Pokud je cytotoxický lék vylučován převážně ledvinami, je rychlost jeho vylučování z organismu na tělesné velikosti alespoň částečně závislá. I v takovém případě je však farmakokinetika léku lépe charakterizována glomerulární filtrací než tělesným povrchem. Navíc je renální vylučování hlavním mechanismem eliminace léku z organismu pouze u několika málo cytostatik.

Mnoho cytotoxických léků je významně metabolizováno a vylučováno játry, spíše než ledvinami. Tělesný povrch však na rozdíl od renální eliminace nekoreluje s kapacitou jaterních funkcí. Gurney to ukazuje na příkladu epirubicinu, léku s převážující jaterní přeměnou. Při podání téže dávky 150 mg všem nemocným bez ohledu na jejich tělesnou velikost nebyla při kontinuální infúzi během 5 dnů shledána žádná korelace mezi tělesným povrchem nebo hmotností nemocných na straně jedné a farmakokinetikou nebo toxicitou léku na straně druhé. Zatímco dávky léku přepočtené na tělesný povrch se mezi jednotlivci lišily maximálně 1,5krát, byly rozdíly farmakokinetických ukazatelů u jednotlivých nemocných až osminásobné (10). Tyto velké rozdíly mohou souviset se známým faktem, že ve funkci jater jsou velké interindividuální rozdíly dokonce i mezi zdravými osobami (11). Dále je nutno počítat i s faktem, že funkce jater a také funkce ledvin postupně klesají s věkem. Vylučování epirubicinu tedy zdaleka nezávisí pouze na velikosti tělesného povrchu.

Dávkování léku podle tělesného povrchu má kořeny v padesátých letech a bylo později vytvořeno spíše jako konvence než jako výsledek vědeckého výzkumu. Původně vychází z pediatriké praxe a později se rozšířilo i na dospělé jedince. Tělesný povrch byl považován za vhodnější parametr k posouzení dávky než tělesná hmotnost. Shodou okolností byly tyto vztahy odvozeny na skupině cytostatik, z nichž většina je charakterizována převážujícím renálním typem vylučování, přičemž právě funkce ledvin do určité míry s tělesným povrchem koreluje (11). Aniž by byla studována farmakokinetika jednotlivých léků, stalo se dávkování cytostatik podle tělesného povrchu standardní klinickou praxí.

Dávkování podle tělesného povrchu bylo u většiny cytostatik odvozeno podle časných fází klinického zkoušení daného léku, přičemž většinou nebyla brána v úvahu farmakokinetika léku (11).

Farmakokinetické parametry, jako jsou plazmatická hladina cytostatika, jeho klírens nebo plocha pod křivkou koncentrace cytostatika v čase (area under curve, AUC) daleko více ovlivňují toxické účinky a terapeutickou odpověď, tedy **farmakodynamiku** léku, než samotná velikost podané dávky cytostatika. Hodnocení farmakodynamiky je o to složitější, že farmakodynamické účinky mají v klinické praxi často zpoždění i několika týdnů od samotné doby podání cytostatik.

Tolerance nemocného vůči cytostatikům závisí kromě tělesné velikosti na mnoha dalších faktorech, jako jsou funkce jater a ledvin, přidružené nemoci, dřívější chemoterapie a radioterapie a nebo vnitřní citlivost zdravých tkání k použitým lékům.

Ze všech výše uvedených důvodů je v poslední době užitečnost dávkování cytostatik podle tělesného povrchu dosti zpochybňována (2, 9, 11). Zdá se, že má poměrně malou klinickou cenu ve snaze dosáhnout konzistentní expozice nemocného potřebné dávce cytostatika. Grochow dokonce soudí, že léčba fixní dávkou cytostatika by nezvýšila podstatným způsobem interindividuální variabilitu v expozici léku (9). Podle některých autorů může být tato stále udržovaná klinická praxe určování dávek podle tělesného povrchu i škodlivá, protože vlastně odvádí pozornost lékařů od dalších a významnějších parametrů.

3. Dávkování cytostatik ve vztahu k farmakokinetice léku
Vzhledem k uvedeným problémům s dávkováním cytostatik podle tělesné velikosti vyvstává otázka farmakokinetiky těchto léků u obézních pacientů. Obezita může významným způsobem

měnit farmakokinetiku řady léků. Obezita je zpravidla sdružena s větší proporcí tukové tkáně. Změny tělesného složení u obézních nemocných mohou vést ke změnám v distribuci léků v závislosti na jejich rozpustnosti. Hydrofilní léky mohou mít omezenou distribuci do tukové tkáně a tím i relativně zmenšený distribuční prostor, zatímco lipofilní léky mohou významně pronikat do tukové tkáně obézních nemocných. Renální klírens mnoha léků může být u obézních jedinců zvýšena v důsledku zvýšené glomerulární filtrace (13). Naopak patofyziologické změny v játrech u obézních jedinců, charakterizované tukovou infiltrací jater a fibrózou, mohou vést ke snížení metabolické přeměny léků i ke zpomalené eliminaci těchto léků z organismu (13). Kardiální dysfunkce u obézních jedinců může vést ke snížení jaterního průtoku krve a snížené eliminaci léků, které jsou závislé na krevním průtoku játry.

Jedním ze základních farmakokinetických parametrů je celková klírens léku, na níž pak závisí celková expozice nemocného danému léku. Expozice organismu určitému léku je obvykle vyjadřována pomocí AUC. U jednotlivých cytostatik závisí jejich expozice na převážujícím způsobu přeměny a vylučování z organismu.

Doxorubicin je lékem, který v organismu podstupuje výraznou metabolickou přeměnu a následnou biliární eliminaci. V práci amerických autorů při dávkování doxorubicinu na čtverečný metr podle aktuální hmotnosti byla u obézních nemocných výrazně redukována klírens léku, poločas eliminace byl 1,6x prodloužen a expozice doxorubicinu, hodnocená podle AUC, byla 1,8x větší. Přitom distribuční prostor léku při ustálené koncentraci (steady state concentration, C_{ss}) se nelišil u obézních nemocných od nemocných s normální tělesnou hmotností (14). Odpovídá to dřívějším poznatkům, že doxorubicin je minimálně distribuován do tukové tkáně a výrazně proniká především do bohatě prokrvených tkání. Nezměněný distribuční prostor svědčí pro fakt, že příčinou prodloužené eliminace doxorubicinu z organismu u obézních pacientů je jeho snížená klírens. Klírens doxorubicinu byla ve zmíněné studii významně nepřímo závislá na procentu ideální tělesné hmotnosti, takže s narůstající obezitou byly patrné její snižující se hodnoty. Přitom podle pohlaví nebyly nalezeny žádné významné změny ani v klírens doxorubicinu ani v jeho distribučním prostoru (14).

Podobné změny farmakokinetiky doxorubicinu jako u obézních nemocných jsou nalézány i u nemocných s poruchou jaterních funkcí, tedy vyšší sérové koncentrace léku a prodloužený poločas eliminace. Tyto změny korelují se zvýšenými hladinami bilirubinu v séru, které byly také použity k vypracování empirického indexu pro úpravu dávkování doxorubicinu při poruše jaterních funkcí.

Také v již zmíněné práci s **epirubicinem** nebyla nalezena žádná závislost toxicity fixní dávky epirubicinu na tělesné velikosti (Spearmanův korelační koeficient mezi tělesným povrchem a hloubkou poklesu neutrofilů proti výchozí hodnotě byl pouze 0,4) a žádný z farmakokinetických ukazatelů nekoreloval ani s tělesným povrchem, ani s tělesnou hmotností.

Naopak byla shledána korelace hloubky poklesu neutrofilů s různými ukazateli jaterní funkce, například koagulačními testy nebo hladinou transferinu. Stejným způsobem na jaterních funkcích závisely i farmakokinetické parametry, jako plocha pod křivkou nebo ustálená koncentrace léku (10).

Za ideálních okolností by dávky těchto léků měly být přizpůsobeny pro každého jednotlivého pacienta tak, aby bylo dosaženo potenciálně léčebné, ale tolerovatelné expozice léku, vyjádřené pomocí AUC. Zatím však nejsou k dispozici žádná doporučení, která by upravovala dávkování u obézních pacientů a proto je nezbytnou součástí léčby klinické monitorování s titrací dávky v následujících cyklech léčby.

V jedné starší práci byla studována farmakokinetika **cyklofosfamid** u žen s nádory prsu. Při dávkování na aktuální tělesný povrch byla hlavním faktorem variability jednotlivých

ukazatelů tělesná hmotnost. S narůstající hmotností byly patrně snižené hodnoty klírens a prodloužený plazmatický poločas, při nezměněném distribučním objemu léku. Je zajímavé, že tyto změny nekorelovaly se stupněm obezity (podle indexu obezity ABW/IBW), ovšem při malém počtu pouze šestnácti nemocných. Značná variabilita farmakokinetických ukazatelů je patrná z rozptylu hodnot plazmatického eliminačního poločasu, který se pohyboval od 108 do 960 minut, stejně jako z hodnot celotělové klírens, od 35 do 200 ml/min. (13).

Farmakokinetika cytostatik je zvláště významná u vysokodávkovaných režimů před transplantací krvetvorných buněk, protože chemoterapie je podávána v maximálních tolerovatelných dávkách a toxicita léčby může být pro nemocného zcela limitující.

Nejvíce je v tomto smyslu studována farmakokinetika busulfanu, ale ani zde nebyla shledána korelace mezi tělesným povrchem nebo tělesnou hmotností na straně jedné a farmakokinetickými parametry nebo toxickými účinky na straně druhé (16).

Ze všech uvedených prací je zřejmé, že klírens léku závisí na parametrech tělesné velikosti a zejména na tělesném povrchu jenom zčásti. Znamená to, že pokud nemocnému podáváme dávku léku podle velikosti tělesného povrchu, dochází k velké variabilitě plazmatických hladin tohoto léku mezi jednotlivými nemocnými.

4. Klinické zkušenosti s dávkováním cytostatik u obézních pacientů

Standardní přístup k dávkování cytostatik u obézních pacientů však nemůže být odvozen z experimentu, ale musí být potvrzen klinickou studií. Je zajímavé, že při prohlédnutí odborné literatury z posledních dvou desetiletí se tomuto problému věnuje jen velmi omezený počet prací. Hodnocení výsledků klinických studií je navíc obtížné, protože obézní nemocní mohou mít již primárně horší celkový výsledek onkologické léčby než nemocní s hmotností blízkou ideální. Standardní učebnice onkologie také nenabízejí žádná doporučení pro dávkování cytostatik u obézních nemocných. Publikované práce se týkají především vysokodávkované chemoterapie před transplantací krvetvorných buněk, kdy používané dávky cytostatik mohou být tak vysoké, že se dostávají až na hranici únosné toxicity.

V souboru 322 alogenně transplantovaných pro převážně zhoubná hematologická onemocnění bylo celkem 91 nemocných klasifikováno jako obézní a dávky cytostatik byly redukovány na IBW. Celkové přežívání obézních nemocných bylo signifikantně horší, aniž by mortalita byla zřetelně způsobena relapsy základního onemocnění. Přesto autoři připouštějí, že se na zvýšené mortalitě alogenně transplantovaných obézních pacientů může podílet neefektivní metoda dávkování cytostatik přípravného režimu (5).

V již citované Stanfordské studii bylo hodnoceno 473 nemocných s autologní transplantací krvetvorných buněk pro hematologická maligní onemocnění. U obézních jedinců byly dávky cytostatik redukovány na 40 % rozdílu mezi aktuální a ideální tělesnou hmotností (upravená hmotnost = $IBW + 0,4 / ABW - IBW$). Bylo shledáno významně vyšší riziko pětileté mortality bez přítomnosti relapsu maligní choroby u obézních nemocných, aniž byly zjištěny rozdíly ve výskytu relapsu u obézních proti neobézním pacientům (4). V diskuzi obou těchto velkých studií autoři uvádějí, že redukování dávek cytostatik v rámci přípravného režimu mohou vést k poddávkování léčby a zvýšení rizika relapsu choroby, i když důvodů pro horší celkový výsledek transplantační léčby u obézních jedinců může být více. Nadváhu je také možno považovat za nezávislý rizikový faktor pro celkový výsledek léčby a způsob úpravy dávkování by měl být studován spolu s dalším nutričními ukazateli, zejména se stanovením netukové tělesné hmoty.

Jiné klinické práce, týkající se konvenční cytostatické léčby,

ukazují, že dávky cytotoxických léků u obézních jedinců není nutno redukovat vůbec.

V práci amerických autorů zhodnotil Georgiadis výskyt toxicity indukční protinádorové chemoterapie u 262 nemocných s malobuněčným karcinomem plic, přičemž všechny cytotoxické léky několika různých režimů (cyklofosfamid, etoposid, cisplatina) byly na počátku léčby dávkovány podle aktuální tělesné hmotnosti. Použitím patnácti různých parametrů toxicity a jejich rozsáhlým statistickým srovnáním s BMI nebyla u obézních nemocných zjištěna ani zvýšená toxicita léčby, ani zkrácené přežívání. Tato studie tedy nepodporuje empirickou redukci dávek cytostatik v úvodu chemoterapie u dosud neléčených pacientů (7).

Také další práce amerických autorů hodnotí toxicitu protinádorové chemoterapie CAF (cyklofosfamid, doxorubicin, fluorouracil ve trojím různém dávkování) u 1471 žen s karcinomem prsu. Podle BMI bylo 40 % žen klasifikováno jako obézní (BMI nad 27,3) a 17 % jako velmi obézní (BMI nad 32,3). Velká většina žen dostala všechny léky 1. cyklu chemoterapie v rozmezí 95-105 % dávek podle aktuální tělesné hmotnosti. Opět nebyl shledán žádný významný vztah mezi obezitou a rizikem závažné toxicity 3. a 4. stupně. Dokonce ani riziko hloubky poklesu počtu leukocytů pod $1,0 \times 10^9 / l$ nebylo vyšší u obézních žen, a to ani u velmi obézních s tělesnou hmotností vyšší než 140 % IBW, i když dostaly režim CAF s nejvyššími dávkami a podle aktuální tělesné hmotnosti. Zajímavým nálezem v této studii také byl fakt, že obézní ženy, které byly léčeny redukovanou dávkou cytostatik a obdržely méně než 95 % dávky podle své aktuální hmotnosti, měly kratší přežívání bez relapsu.

Nejen konvenční, ale i vysokodávkovaná chemoterapie je mnoha autory podávána neredukovaná. V práci australských autorů, kteří v roce 1996 zhodnotili dotazníkovou metodou klinickou praxi ve 36 světových centrech transplantace kostní dřeně, celá jedna čtvrtina pracovišť dákovala busulfan a cyklofosfamid v rámci přípravného cytostatického režimu vždy podle aktuální tělesné hmotnosti. Busulfan byl nejčastěji dávkován v rozmezí mezi aktuální a ideální tělesnou hmotností (54 % pracovišť), méně často vždy podle ideální tělesné hmotnosti (21 %) nebo vždy podle aktuální tělesné hmotnosti (24 %). Je překvapující, že ani v případě tohoto často používaného přípravného režimu nebyla mezi světovými transplantacími centry v letech 1992-96 žádná všeobecně přijatá metoda úpravy dávkování pro obézní jedince.

Na našem pracovišti vyšetřujeme hladiny busulfanu u nemocných s transplantací krvetvorných buněk od roku 1999. Předběžné zkušenosti u dvaceti nemocných ukazují, že AUC busulfanu se neliší významně u skupiny obézních nemocných (>130 % IBW) proti nemocným neobézním při dávkování podle aktuální tělesné hmotnosti. Srovnali jsme rozptyl hodnot AUC v celé skupině nemocných po přepočtu dávkování na tělesný povrch s rozptylem hodnot při původním dávkování. Zjišťujeme tak větší rozptyl hodnot AUC a tedy i větší rozdíly v expozici jednotlivých nemocných busulfanu, pokud bychom lék dávkovali podle tělesného povrchu (361 až $1950 \mu\text{mol}/l \cdot \text{min}^{-1}$) než při dávkování na kg tělesné hmotnosti (500 - $1626 \mu\text{mol}/l \cdot \text{min}^{-1}$) (nepublikované údaje).

Žádná studie dosud nehodnotila prospektivně rozdíly v kategoriích toxicity léčby nebo relapsů nádoru a přežívání nemocných po transplantaci, a to mezi plnou dávkou cytostatik podle aktuální tělesné hmotnosti a dávkou redukovanou. V nedávné studii ze Stanfordu byla chemoterapie před autologní transplantací u obézních jedinců redukována na ideální hmotnost zvýšenou o 40 % rozdílu proti hmotnosti aktuální, což představuje standardní postup u nemocných s autologní transplantací na tomto pracovišti. Při této redukci v dávce cytostatik nebyl u celkového počtu 473 nemocných shledán významně vyšší výskyt relapsů ani zkrácené přežívání bez relapsu. Tato práce tedy ukazuje, že používaná redukce dávek

cytostatik nebyla nepřiměřeně velká, aby snížila celkový efekt léčby. Transplantační mortalita do 100 dnů rovněž nebyla signifikantně vyšší u obézních nemocných (4). Přes tyto zprávy však v současné době není k dispozici žádná optimální metoda stanovení vhodné tělesné hmotnosti pro kalkulaci vysokodávkované chemoterapie.

5. Nové přístupy k dávkování cytostatik u obézních jedinců
Obecně můžeme pro optimalizaci dávkování cytostatik použít v zásadě tři různé strategie, z nichž žádná nezávisí na tělesném povrchu (2). Cílem je co nejvíce snížit variabilitu expozice cytostatikům mezi různými pacienty.

1. Stanovení dávky léku na základě charakteristiky nemocného a jeho choroby, tedy na základě faktorů, které významně ovlivňují plazmatické koncentrace léku nebo jiné farmakokinetické nebo farmakodynamické ukazatele. Podstatnými faktory nemocného jsou v tomto smyslu zejména funkce ledvin, funkce jater, věk, obezita a hladina albuminu. Mohou být zahrnuty také farmakogenetické faktory, například geneticky podmíněná změna metabolismu cytostatika u daného pacienta.
2. Adaptivní přizpůsobení dávky cytostatika v průběhu jeho opakovaného nebo kontinuálního podávání, kdy sledujeme farmakokinetiku léku, zejména plazmatickou koncentraci nebo expozici léku podle AUC cytostatika. Farmakokineticky řízené dávkování je založeno na zjištění, že jak toxická, tak terapeutická odpověď lépe koreluje s farmakokinetickými ukazateli než se samotnou dávkou podaného léku. Příkladem je kontinuální infuze fluorouracilu nebo etoposidu s úpravou dávky v tomtéž nebo příštím cyklu chemoterapie.
3. Adaptivní přizpůsobení dávky podle předem provedené farmakokinetické populační studie. Na počátku je nemocný léčen standardní dávkou, která je v průběhu léčby upravena porovnáním zjištěných farmakokinetických parametrů s hodnotami populačního modelu tak, aby bylo dosaženo požadovaného farmakodynamického efektu. Tento přístup je nejsložitější, může však být jedinou cestou k tomu, jak zajistit žádoucí přesnou expozici nemocného cytostatiku.

Příkladem prvního způsobu, stanovení dávky léku podle předem daných charakteristik nemocného, je schéma vypracované pro podávání karboplatiny. Vylučování karboplatiny je především renální, přičemž 65% dávky se objevuje během 24 hodin v moči, většinou jako nezměněná původní látka. Renální klírens karboplatiny je přímo závislá na glomerulární filtraci. Jako názorný příklad uvádíme stanovení klírens karboplatiny podle Chatelutovy formule. Vychází ze znalosti sérové hladiny kreatininu ($\mu\text{mol/l}$), tělesné hmotnosti (TH, kg), věku (roky) a pohlaví (muž = 0, žena = 1) nemocného (1,2):

$$\text{CL}_{\text{CARBO}} (\text{ml/min.}) = 0,134 \cdot \text{TH} + 218 \cdot \text{TH} \cdot (1 - 0,00457 \cdot \text{věk}) \cdot (1 - 0,314 \cdot \text{pohlaví})$$

kreatinin v séru

U obézních nemocných přitom vzniká otázka, s jakou hmotností je třeba počítat, zda s aktuální, či nějakým způsobem redukovanou hmotností. Při srovnání skutečně měřené klírens s předem vypočítanou hodnotou podle Chatelutovy formule bylo optimální předpovědi dosaženo použitím průměru mezi aktuální a ideální hmotností, tedy redukcí aktuální tělesné hmotnosti o polovinu rozdílu mezi hmotností aktuální a ideální (upravená hmotnost = $\text{IBW} + 0,512 \cdot (\text{ABW} - \text{IBW})$) (1). Limitující toxicitou karboplatiny je trombocytopenie. Hloubka poklesu počtu trombocytů dobře koreluje s AUC karboplatiny, nekoreluje však s podanou dávkou karboplatiny. Dávku karboplatiny potřebnou k dosažení určité hodnoty AUC a tím i požadovaného klinického efektu je opět možno zjistit z rovnice při znalosti hodnoty glomerulární filtrace (GF, ml/min.)

nemocného (2):

dávka karboplatiny (mg) = $\text{AUC} (\text{mg/ml.min.}) \cdot (GF + 25)$. Pokud je karboplatina použita samostatně a nemocný dosud nebyl léčen žádnou chemoterapií, je požadovaná hodnota AUC 7mg/ml.min. Pokud jde o kombinaci cytostatik, je požadovaná AUC karboplatiny redukována na 5, podobně jako u nemocných, kteří již byli cytostatiky léčeni.

Příkladem druhého způsobu, přizpůsobení dávky farmakokinetickým ukazatelům, je kontinuální podávání fluorouracilu intravenózní infúzí trvající několik dnů. Jak toxicita léku, především slizniční, tak odpověď nádorového onemocnění na léčbu, koreluje s AUC fluorouracilu, ale nikoliv s podanou dávkou (2). Proto AUC nebo i pouze koncentrace léku v plazmě, zjištěné uprostřed cyklu, mohou sloužit úpravě celkové dávky a zlepšení klinického efektu léčby.

Francouzští autoři publikovali v roce 1998 výsledky multicentrické studie s opakovaným bolusovým podáváním fluorouracilu jedenkrát týdně (1300 mg/m^2 v prvním cyklu) spolu s leukovorinem ($400 \text{ mg/m}^2/\text{týden}$) 152 nemocným s metastázujícím kolorektálním nádorem. Úpravou dávky od druhého cyklu na základě individuálního farmakokinetického monitorování bylo dosaženo vysoké odpovědi na léčbu i vysokého procenta celkového přežívání spolu s dobrou tolerancí léčby, když potřebné dávky fluorouracilu se pohybovaly v širokém rozmezí $950\text{--}3400 \text{ mg/m}^2/\text{týden}$. U 9% nemocných bylo nutno na základě změřených toxických plazmatických hladin fluorouracilu velmi záhy provést významnou redukci dávky, bez níž by u těchto nemocných pravděpodobně došlo k závažné toxicitě tohoto konvenčního režimu. Naopak u 38% nemocných bylo nutno dávku zvýšit nejméně o 50% proti původní dávce stanovené podle tělesného povrchu (6).

6. Současná praxe dávkování cytostatik u obézních jedinců

V současné době u většiny cytostatik nejsou k dispozici všeobecně přijaté postupy, které by při dávkování využívaly farmakokinetických parametrů. Je také obtížné určovat dávky cytostatika podle charakteristiky nemocného, protože cytostatika nejsou používána samostatně, ale v různých kombinacích u nemocných s různým stupněm předlěčenosti cytotoxickou terapií. V klinické praxi proto stále spoléháme především na dávkování podle parametrů tělesné velikosti, přes všechny výše uvedené problémy tohoto postupu. Většina terapeutických schémat zatím také uvádí dávky vztahené na tělesnou hmotnost nebo tělesný povrch.

Pokud u obézních jedinců zvažujeme úpravu vypočítané dávky, vznikají dvě otázky: kdy redukovat a jak redukovat dávku léku. Odpověď na první otázku souvisí s definicí obezity. Obezita je většinou definována poměrem aktuální k ideální tělesné hmotnosti (ABW/IBW). Za obézního je pak považován pacient s poměrem větším než 1,2 (aktuální hmotnost přesahuje o více než 20% hmotnost ideální), podle některých autorů větším než 1,3.

Podle Světové zdravotnické organizace je obezita definována hodnotou BMI, když za normální rozmezí je považováno $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$. Při BMI 25 kg/m^2 a vyšším jde o nadváhu a při hodnotě vyšší než 30 kg/m^2 o obezitu. Podle tohoto pojetí je hodnota BMI nezávislá na věku a uvedené hranice jsou stejné pro obě pohlaví (18).

Sami doporučujeme redukci dávky cytostatik až od BMI 30 kg/m^2 , v souladu s definicí obezity podle WHO. U nemocných s nižší hodnotou BMI určujeme dávku cytostatika podle skutečné aktuální tělesné hmotnosti. Tělesná hmotnost při této hraniční hodnotě BMI (30 kg/m^2) je přibližně 1,35 x vyšší než ideální tělesná hmotnost (Tabulka 2).

Odpověď na druhou otázku, jak redukovat dávku, může být složitější. Řada autorů vychází ze stanovení IBW, ale většina z nich necituje způsob, jakým byla ideální hmotnost zjištěna. V současné době nejsou dána všeobecně přijatá kritéria pro IBW a navíc ideální tělesná hmotnost může jevit významnou závislost rasovou nebo i geografickou. Některé práce uvádějí stanovení

IBW výpočetem z Verdonckovy rovnice nebo z Lorentzovy rovnice. Pokud vycházíme z definice WHO, blíží se ideální tělesné hmotnosti hmotnost odpovídající střední hodnotě normálního rozmezí BMI (18,5-24,9 kg/m²), tedy hodnotě 22 kg/m². Již bylo uvedeno, že tato hodnota je podle WHO nezávislá na věku a pohlaví, přestože v populačních studiích střední hodnota BMI s věkem mírně narůstá (v rozmezí věku 19-65 roků narůstá od 21,5 kg/m² až do 25,5 kg/m²) a je u mužů o něco vyšší než u žen. Z jiného pohledu je u obézních jedinců za žádoucí tělesnou hmotnost možno považovat i hmotnost odpovídající horní hranici normálního rozmezí BMI, tedy BMI 25 kg/m². Tabulka 1. ukazuje srovnání tří různých způsobů

Tabulka 1. Srovnání ideální tělesné hmotnosti, stanovené výpočty z Verdonckovy formule a Lorentzovy formule, s tělesnou hmotností odpovídající BMI 22 kg/m²

Muži				Ženy			
Výška cm	Verdonck kg	Lorentz kg	BMI 22 kg	Výška cm	Verdonck kg	Lorentz kg	BMI 22 kg
160	57,5	57,5	56,3	150	50	50	49,5
165	61,3	61,3	59,9	155	53,8	52,5	52,9
170	65	65	63,6	160	57,5	55	56,3
175	68,8	68,8	67,4	165	61,3	57,5	59,9
180	72,5	72,5	71,3	170	65	60	63,6
85	76,3	76,3	75,3	175	68,8	62,5	67,4
190	80	80	79,4	180	72,5	65	71,3
195	83,8	83,8	83,7	185	76,3	67,5	75,3

Verdonck: IBW = 0,75 x výška - 62,5

Lorentz: IBW = výška - 100 - (výška - 150) / 4 ... pro muže
výška - 100 - (výška - 150) / 2 ... pro ženy

Výška je vždy uváděna v cm.

stanovení ideální tělesné hmotnosti.

V literatuře se setkáváme s mnoha způsoby dávkování cytostatik u obézních pacientů, až po oba možné krajní přístupy, tedy neredukovat vůbec, nebo redukovat až na hodnotu IBW (8,15). Při dávkování podle tělesného povrchu je pro stanovení velikosti tělesného povrchu některými autory doporučováno použití aktuální tělesné hmotnosti s omezením maximální hodnotou tělesného povrchu 2m² nebo 2,2m² (11). Jiní však dávkuji chemoterapii u obézních podle IBW nebo podle ideálního tělesného povrchu, stanoveného pomocí IBW (5, 8).

Sami se ve shodě s více autory domníváme, že redukce až na ideální tělesnou hmotnost v sobě skrývá reálné nebezpečí poddávkování léčby, které by mohlo být zvláště závažné u kurativní terapie. V takovém případě nemocný, který se jeví jako obézní, může paradoxně dostat menší dávku (redukovanou na IBW) než nemocný s hmotností sice zřetelně nižší, který se však jako obézní nejeví a je tedy dávkován podle aktuální hmotnosti. Pokud kalkuluje se změnami tělesného složení u obezity, dochází zde sice k disproporcionálnímu hromadění tuku, ale netuková hmota je také zvýšena, přinejmenším nad úroveň, která by odpovídala ideální tělesné hmotnosti.

Přijmeme-li fakt, že u kurativní protinádorové chemoterapie je rozhodující intenzita léčby a tedy dostatečná dávka cytostatik, pak možným přístupem při dávkování cytotoxické léčby u obézních jedinců je stanovení dávky léků podle aktuální tělesné hmotnosti, pokud půjde o kurativní léčbu. Tento postup sleduje podání vyšší celkové dávky cytostatik. U velmi obézních nemocných s obavami z neúměrné toxicity léčby je možným postupem redukovat dávku podle hmotnosti upravené do poloviny rozmezí mezi aktuální a ideální hmotností.

Na druhé straně, pokud nejde o kurativní léčbu, může být rozumným přístupem u obézních jedinců redukce úvodní dávky a pokud ji nemocný toleruje v prvních dvou cyklech chemoterapie, je možno zvyšovat ji o 10-20 % každých následujících

cyklus až do dosažení maximální tolerovatelné dávky (17). Při určování vstupní redukované dávky považujeme za vhodnější, než by byla úprava dávky podle IBW, dávkovat podle hmotnosti upravené na horní hranici normálního rozmezí BMI (25 kg/m²). Tabulka 2 ukazuje srovnání IBW podle Lorentzovy formule s hmotností upravenou na horní hranici normálního rozmezí

Tabulka 2. Srovnání IBW podle Lorentzovy formule s hmotností upravenou na horní hranici normálního rozmezí BMI a hmotností při BMI na hranici obezity

Muži				Ženy			
Výška cm	Lorentz kg	Hmotnost korig. na BMI 25 kg	Hmotnost korig. na BMI 30 kg	Výška cm	Lorentz kg	Hmotnost korig. na BMI 25 kg	Hmotnost korig. na BMI 30 kg
160	57,5	64	76,8	150	50	56,3	67,5
165	61,3	68,1	81,7	155	52,5	60,1	72,1
170	65	72,3	86,7	160	55	64	76,8
175	68,8	76,6	91,9	165	57,5	68,1	81,7
180	72,5	81	97,2	170	60	72,3	86,7
185	76,3	85,6	102,7	175	62,5	76,6	91,9
190	80	90,3	108,3	180	65	81	97,2
195	83,8	95,1	114,1	185	67,5	85,6	102,7

BMI.

Nejzávažnější rozhodování při určování dávky cytostatik obézním jedincům představuje většinou vysokodávkovaná chemoterapie před transplantací krvetvorných buněk, kde dávky cytostatik jsou blízké hranici letální toxicity. Většina transplantačních center používá dávkování v rozmezí mezi aktuální a ideální tělesnou hmotností, přičemž praxe jednotlivých center se mezi sebou značně liší.

Alternativou v případě obezity je dávkování cytostatické léčby na základě hmotnosti upravené podle vzorce (4):

$$\text{korigovaná hmotnost} = \text{IBW} + 0,4 (\text{ABW} - \text{IBW}).$$

Na našem pracovišti používáme u obézních nemocných vlastní schéma úpravy dávkování cytostatik, které vychází z dostupných literárních zkušeností (Tabulka 3).

Tabulka 3. Vlastní schéma úpravy dávkování cytostatik u obézních nemocných.

Obézní pacient BMI > 30 kg/m ²	
Kurativní léčba	W = IBW + 0,5 (ABW - IBW)
Vysokodávkovaná léčba s transplantací krvetvorných buněk	W = IBW + 0,4 (ABW - IBW)
Nekurativní léčba (iniciální dávka)	W = (výška v m) ² x 25

BMI = index tělesné hmotnosti, W = korigovaná tělesná hmotnost
ABW = aktuální tělesná hmotnost, IBW = ideální tělesná hmotnost
(výpočet viz Tabulka 1)

Je však třeba připomenout již diskutovaný fakt, že určování dávky cytostatika podle tělesného povrchu vede k velkým rozdílům v expozici danému léku mezi jednotlivými nemocnými a podle mnoha autorů má pouze omezený přínos. Některé farmakokinetické parametry daleko lépe korelují s účinností i toxicitou cytostatické léčby. Výsledky farmakokinetických metod vypracovaných a běžně používaných u několika cytostatik naznačují, že tento postup může snížit interindividuální rozdíly v expozici danému cytostatiku a stát se tak optimální cestou dávkování. Na druhé straně by však bylo nepraktické terapeuticky monitorovat hladiny cytostatik u všech léčených. Jde o metodu v raném stadiu svého vývoje a teprve čas ukáže, zda se stane rutinním postupem pro všechny nemocné.

Literatura

1. Benezet S, Giumbaud R, Chatelut E, Chevreau C, Bugat R, and Canal P: How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients. *Annals Oncol* 1997, 8:607-609.
2. Canal P, Chatelut E, and Guichard S: Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs* 1998, 56:1019-1038.
3. Deurenberg P, Weststrate JA, and Seidell JC: Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Brit J Nutr* 1991, 65:105-114.
4. Dickson TMC, Kusniers-Glaz CR, Blume KG, Negrin RS, Hu WW, Shizuru JA, Johnston LL, Wong RM, Stockerl-Goldstein KE: Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 1999, 5:299-305.
5. Fleming DR, Rayens MK, Garrison J: Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: A matched case-controlled study. *Am J Med* 1997, 102:265-269.
6. Gamelin EC, Boisdron-Celle M, Delva RG et al: Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leukovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J Clin Oncol* 1998, 16:1470-1478.
7. Georgiadis MS, Steinberg SM, Hankins LA, Ihde DC, Johnson BE: Obesity and therapy-related toxicity in patients treated for small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:361-365.
8. Grigg A, Hisshamuddin M, and Szer J: Variability in determination of body weight used for dosing busulfan and cyclophosphamide in adult patients: Results of an international survey. *Leuk Lymphoma* 1997, 25:487-491.
9. Grochow LB, Baraldi C, Noe D: Is dose normalisation to weight or body surface area useful in adults? *J Natl Cancer Inst* 1990, 82:323-325.
10. Gurney HP, Ackland S, GebSKI V, and Farrell G: Factors affecting epirubicin pharmacokinetics and toxicity: Evidence against using body-surface area for dose calculation. *J Clin Oncol* 1998, 16:2299-2304.
11. Gurney H: Dose calculation of anticancer drugs: A review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 1996, 14:2590-2611.
12. Oud L, Haupt MT: Body mass index and the hospitalised patient: A „mean“ outcome for the „lean“. *Crit Care Med* 1997, 25:1938-9.
13. Powis G, Reece P, Ahmann DL, Ingle JN: Effect of body weight on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987, 20:219-222.
14. Rodvold KA, Rushing DA, and Tewksbury DA: Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol* 1988, 6: 1321-1327.
15. Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, Budman DR, Weiss RB, Henderson IG, and Schilsky RL: Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: Results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol* 1996, 14:3000-8.
16. Schuler U, Schroer S, Kuhnle A, Blanz J, Mewes K, Kumbier I, Proksch B, Zeller KP, Ehninger G: Busulfan pharmacokinetics in bone marrow transplant patients: is drug monitoring warranted? *Bone Marrow Transpl* 1994, 14:759-765.
17. Smith TJ, and Desch CE: Neutropenia-wise and pound-foolish: Safe and effective chemotherapy in massively obese patients. *South Med J* 1991, 84:883-885.
18. World Health Organization: Obesity, preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 1997, p.9.

informace

CHARITATIVNÍ AKCE PANÍ HELENY FIBINGEROVÉ

Paní Helena Fibingerová se po své návštěvě na Klinice dětské onkologie Fakultní nemocnice v Motole rozhodla přispět k tomu, aby onkologicky nemocné děti měly zajištěny ty nejlepší podmínky v trnité cestě za uzdravením. Rozhodla se tedy získat finanční prostředky na nákup speciálního zařízení, které umožňuje provádět vyšetření tzv. komparativní genomové hybridizace. Toto vyšetření poskytuje spolehlivé údaje o chromozomálních změnách nádorových buněk a znalost těchto změn je důležitá pro přesné stanovení diagnózy a prognózy. Po zakoupení přístroje bude vyšetření na něm dostupné všem nádorově nemocným dětem v České republice i na Slovensku.

Charitativní akce paní Heleny Fibingerové vyvrcholila 16.

listopadu 2000 běžeckým závodem na atletickém stadionu Dukla Praha, v Praze – Na Julisce. Souboj paní Heleny Fibingerové s ministrem dopravy a spojů Ing. Jaromírem Schlingem na trati 3000 metrů byla výrazem solidarity s onkologicky nemocnými dětmi a poděkováním všem, kteří přispěli na nákup přístroje pro jejich léčbu. Akci podporovali i další osobnosti – startérem byl Ladislav Malý, náměstek ministra školství, mládeže a tělovýchovy. „Podpůrný tým“ Fibingerové trojili desetibojaři Tomáš Dvořák a Roman Šebrle. Po skončení závodu proběhlo „symbolické“ předání finanční částky na nákup výše uvedeného speciálního přístroje pro léčbu onkologicky nemocných dětí přednostovky kliniky dětské onkologie Fakultní nemocnice Motol panu profesorovi MUDr. Josefu Kouteckému, DrSc.

Byly to: Český Telecom, Řízení letového provozu České republiky, Adidas, Pivovar Krušovice, České radiokomunikace