

Relevanter Einfluss auf Toxizität und Effektivität

# Geschlechtsspezifische Pharmakologie in der Anwendung von Onkologika

Das Patientengeschlecht kann über differente Pharmakokinetik (PK) oder unterschiedliche Pharmakodynamik (PD) die Verträglichkeit und Effektivität von Arzneimitteln inkl. Onkologika beeinflussen (1). Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakologie von Onkologika sind eine unterschätzte Problematik, die erst in jüngeren Jahren vermehrt Aufmerksamkeit erhalten hat.



PD Dr. med. et rer. nat.  
Markus Joerger  
St. Gallen

**Le sexe du patient peut influencer la tolérance et l'efficacité des médicaments, les médicaments anticancéreux inclus, par de différentes pharmacocinétique (PK) ou pharmacodynamique (PD) (1). Les différences dans la pharmacologie des médicaments anticancéreux selon les sexes représentent un problème sous-estimé. Un fait qui a reçu une attention croissante depuis quelques années seulement.**

Die geschlechtsspezifischen, pharmakologischen Eigenschaften häufig verwendeter Onkologika wirken sich vielfältig aus: auf die behandlungsassoziierte Toxizität, auf Therapietreue („compliance“) sowie auf klinische Endpunkte wie radiologische Response, progressionsfreies oder Gesamtüberleben. Als Folge unerwünschter Arzneimittelwirkungen hat die Amerikanische FDA z.B. die empfohlene Dosis des Hypnotikums Zolpidem bei Frauen gegenüber Männern halbiert, um geschlechtsspezifischer Pharmakologie gerecht zu werden. Die Beachtung geschlechtsspezifischer pharmakologischer Eigenschaften selektierter Onkologika wird schliesslich in eine Form der individualisierten onkologischen Arzneimitteltherapie resultieren und erlangt damit auch pharmakoepidemiologische und pharmakökonomische Bedeutung.

## Klassische Zytostatika – Chemotherapeutika (CTX)

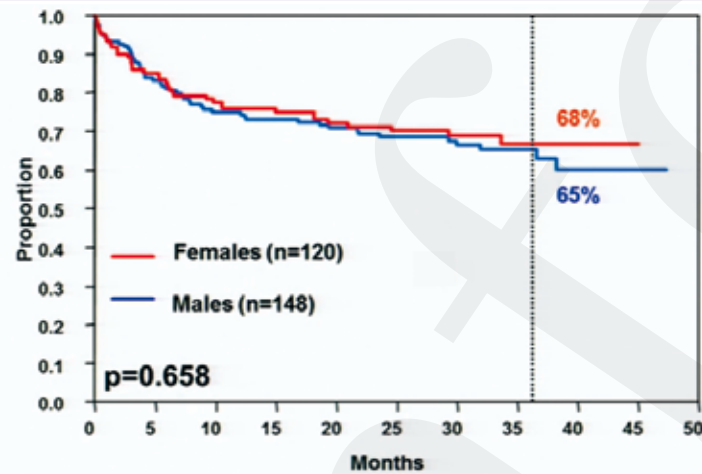
Chemotherapeutika (CTX) werden nach Körperoberfläche dosiert, ohne Berücksichtigung von Geschlecht oder Alter. Die Clearance etlicher CTX ist tiefer bei Frauen verglichen mit Männern, etwa bei Paclitaxel (2), Docetaxel (3), 5-FU (4, 5) oder Anthrazyklinen (6). Umgekehrt wurde für Vinorelbine ein CYP3A4-vermittelter, schnellerer Abbau bei Frauen gezeigt (7). Von entscheidender Bedeutung ist nun, ob sich diese PK-Unterschiede auf den klinischen Outcome auswirken. Für Paclitaxel (8) und Docetaxel (9) besteht eine gut dokumentierte Assoziation zwischen Exposure und Myelosuppression, ebenso für 5FU Exposure und Toxizität (10). Für 5FU besteht eine Level-Ib Evidenz für den Nutzen von therapeutischem Drug Monitoring (TDM) und die Anpassung der 5FU-Plasmaspiegel zur Verbesserung des klinischen Outcome (10).

Grundsätzlich entscheidend ist die Frage, inwieweit PK-Unterschiede zu klinisch relevanten Unterschieden in der Toxizität, im Therapieansprechen oder Überleben von Tumorpatienten und -patientinnen führen. Hier ist die Datenlage spärlich respektive der PK-PD Einfluss auf das Outcome lässt sich nur abschätzen. Beim Bronchialkarzinom etwa könnte das häufig bessere Überleben von Chemotherapie-behandelten Frauen gegenüber ihren männlichen Peers die Folge unterschiedlicher Tumorsensitivität sein, so haben Frauen bekanntermassen eine tiefere DNA-Reparaturkapazität, was sie empfindlicher macht auf zytotoxische Effekte von Platinumsalzen oder Alkylantien (11). Patientinnen mit hämatologischen malignen Erkrankungen erfahren durchschnittlich eine schwerere behandlungsassoziierte Myelosuppression als ihre männlichen Peers, und mindestens beim M. Hodgkin war die tiefere Myelosuppression assoziiert mit einem verbesserten Therapieansprechen (12). Letzteres macht geschlechtsspezifische PK-Charakteristika als Ursache des differenten Therapieansprechens wahrscheinlich. Insbesondere junge Männer mit hämatologischen malignen Erkrankungen scheinen häufig unterdosierte zu sein, möglicherweise als Folge einer hormonell bedingten Induktion des hepatischen Metabolismus und Elimination. Umgekehrt haben Frauen mit hämatologischen malignen Erkrankungen eine höhere (Hochdosis)-Therapie-assoziierte Mortalität (13) und erleiden deutlich mehr Stomatitis unter BEAM oder HD-L-PAM (14).

## Niedermolekulare, orale Tyrosin-Kinaseinhibitoren (TKI)

Die oralen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) weisen eine moderate, stark variable intestinale Absorption auf, unterliegen einer starken Eiweissbindung und Distribution und werden extensiv hepatisch metabolisiert (vor allem CYP3A4) und hauptsächlich biliär ausgeschieden. Sowohl Absorption wie auch Metabolismus und Elimination unterliegen keiner wesentlichen geschlechtsspezifischen Variabilität, sind jedoch abhängig von verschiedenen externen Faktoren wie etwa gleichzeitige Nahrungsaufnahme (Absorption), hepatischen Funktionsstörungen (Metabolismus, Elimination) oder Komedikation (Metabolismus). Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten jedoch aufgezeigt werden bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom unter Behandlung mit Axitinib, wobei Patientinnen ein besseres progressionsfreies Überle-

**ABB. 1** Event-freies Überleben in der SEXIER-R-CHOP-14-Studie der Deutschen Lymphom-Studiengruppe



Egalisierung der geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakologie von Rituximab durch höhere Rituximab-Dosierung in Männern gegenüber Frauen (500 mg/m<sup>2</sup> versus 375 mg/m<sup>2</sup>)

angepasst nach Pfreundschuh et al. (18)

ben zeigten als ihre männlichen Peers (15). Ob dies Folge einer geschlechtsspezifischen Pharmakologie von Axitinib ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Grundsätzlich weisen TKI eine erhebliche interindividuelle Variabilität ihrer PK- und PD-Charakteristika auf, und diese scheinen nur zu einem kleinen Teil geschlechtsspezifischen Faktoren zu unterliegen.

### Monoklonale Antikörper (mAB)

Frauen weisen eine längere Halbwertszeit verschiedener monoklonaler Antikörper (mAB) auf, möglicherweise als Folge einer höheren Fc-Rezeptor-Expression und damit verstärktem Recycling von mAB (IgG-Protektion) (16). Am eindrucklichsten ist die geschlechtsspezifische Differenz bei Rituximab, wobei Frauen eine durchschnittlich 37% tiefere Clearance aufweisen als Männer. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass Männer mit grosszelligem, CD20+ B-Zell-Lymphom (DLBCL) unter einer Behandlung mit Rituximab und CHOP tiefere Rituximab Plasmaspiegel und ein schlechteres Outcome haben [17]. Tatsächlich konnte dieser negative Effekt durch

eine höhere Dosis Rituximab bei Männern (500mg/m<sup>2</sup> anstelle 375mg/m<sup>2</sup>) in einer prospektiven klinischen Studie der Deutschen Lymphomgruppe (SEXIER-R-CHOP-14) aufgehoben werden (18) (Abb. 1). Dies ist ein eindruckliches Beispiel, wie die geschlechtsspezifische Pharmakologie eines mAB (Rituximab) das klinische Outcome beeinflusst und wie dieser ungünstige Effekt therapeutisch beeinflusst werden kann.

#### PD Dr. med. et rer. nat. Markus Joerger

Fachbereich Onkologie & Hämatologie  
 Departement Innere Medizin  
 Kantonsspital, 9007 St. Gallen  
 markus.joerger@kssg.ch

#### ✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakologie einzelner Onkologika können einen relevanten Einfluss auf Toxizität und Effektivität haben
- ◆ Frauen und insbesondere ältere Frauen haben häufiger eine tiefere Clearance und damit höhere Exposure gewisser Onkologika, was sie empfindlicher macht für Überdosierung
- ◆ Der praktizierende Onkologe sollte sich geschlechtsspezifischer, pharmakologischer Effekte bewusst sein
- ◆ In Zukunft werden geschlechts- und altersspezifische Dosierungsschemata Einzug halten in der Onkologie, wie dies am Beispiel von Rituximab eindrücklich aufgezeigt wurde

#### Message à retenir

- ◆ Des différences dans la pharmacologie de différents médicaments anticancéreux liées au sexe peuvent avoir une influence pertinente sur la toxicité et l'efficacité
- ◆ Les femmes et en particulier les femmes âgées présentent souvent une clairance plus faible et donc une exposition plus élevée de certains oncologiques. Un fait qui augmente le risque d'un surdosage
- ◆ L'oncologue pratiquant devrait percevoir des effets pharmacologiques selon le genre
- ◆ Dans l'avenir, les schémas de dosage selon le sexe et l'âge entreront en oncologie, comme cela a été présenté d'une manière saisissante pour le rituximab

**Literatur:**

1. Franconi F, Campesi I. Sex and gender influences on pharmacological response: an overview. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 469-485.
2. Joerger M, Huitema AD, van den Bongard DH et al. Quantitative effect of gender, age, liver function, and body size on the population pharmacokinetics of Paclitaxel in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2150-2157.
3. Puisset F, Chatelut E, Sparreboom A et al. Dexamethasone as a probe for CYP3A4 metabolism: evidence of gender effect. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60: 305-308.
4. Gusella M, Crepaldi G, Barile C et al. Pharmacokinetic and demographic markers of 5-fluorouracil toxicity in 181 patients on adjuvant therapy for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 1656-1660.
5. Mueller F, Buchel B, Koberle D et al. Gender-specific elimination of continuous-infusional 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal malignancies: results from a prospective population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 361-370.
6. Dobbs NA, Twelves CJ, Gillies H et al. Gender affects doxorubicin pharmacokinetics in patients with normal liver biochemistry. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36: 473-476.
7. Puisset F, Dalenc F, Chatelut E et al. Dexamethasone as a probe for vinorelbine clearance. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 45-53.
8. Joerger M, Huitema AD, Richel DJ et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel and carboplatin in ovarian cancer patients: a study by the European organization for research and treatment of cancer-pharmacology and molecular mechanisms group and new drug development group. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6410-6418.
9. Alexandre J, Rey E, Girre V et al. Relationship between cytochrome 3A activity, inflammatory status and the risk of docetaxel-induced febrile neutropenia: a prospective study. *Ann Oncol* 2007; 18: 168-172.
10. Gamelin E, Delva R, Jacob J et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2099-2105.
11. Wei Q, Cheng L, Amos CI et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1764-1772.
12. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8003-8011.
13. Socie G, Mary JY, Esperou H et al. Health and functional status of adult recipients 1 year after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2001; 113: 194-201.
14. Vokurka S, Bystricka E, Koza V et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. *Support Care Cancer* 2006; 14: 974-976.
15. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931-1939.
16. Mould DR, Sweeney KR. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies--mechanistic modeling applied to drug development. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2007; 10: 84-96.
17. Pfreundschuh M, Muller C, Zeynalova S et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 2014; 123: 640-646.
18. Pfreundschuh M, Held G, Zeynalova S et al. Increased rituximab (R) doses and effect on risk of elderly male patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Results from the SEXIE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. 2014; *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8501).