

Personalisierte Onkologie im Fokus

Geschlechterspezifische Unterschiede bei Immun- und Zelltherapien in der Onkologie*

P. Warncke ^{1,2,3}, S. Fricke ^{1,2,3,4}, U. Seeland ⁵,
U. Köhl ³, A. Morgner ^{1,2}, M. v. Bonin ⁶, V. Vučinić ^{3,7},
K. Jöhrens ^{2,8}, M. Bornhäuser ⁶, K. Metzeler ⁷,
M. Hänel ^{1,2}

Einführung

Die personalisierte Onkologie erkennt zunehmend, dass neben interindividuellen auch geschlechterspezifische Unterschiede in Tumorbiologie, Pharmakokinetik und Immunantwort einen wesentlichen Effekt auf Therapieansprechen und Verträglichkeit haben. Während im Kontext konventioneller Immun-/Chemotherapien dies bereits teilweise berücksichtigt wird, rückt die Bedeutung solcher Unterschiede auch bei modernen Immun- und Zelltherapien immer stärker in den Fokus. Der vorliegende Beitrag beleuchtet den Einfluss des biologischen Geschlechts auf Immun- und Zelltherapien und erörtert aktuelle wissenschaftliche Erkenntnis-

se, bestehende Herausforderungen sowie regulatorische Implikationen.

Einflussfaktor Geschlecht

Im Rahmen der personalisierten Onkologie gewinnt das biologische Geschlecht zunehmend an Bedeutung als differenzierende Variable, wenngleich geschlechterspezifische Unterschiede bereits seit Jahrzehnten bekannt sind [1]. Dabei sind zahlreiche potenzielle Einflussfaktoren relevant – sowohl in Bezug auf Inzidenz, Tumoraggressivität und Prognose als auch hinsichtlich Therapieansprechen, Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil [2–4].

Unterschiede in der Pharmakokinetik und Toxizität onkologischer Systemtherapien sind gut belegt, insbesondere bei klassischen Zytostatika und monoklonalen Antikörpern. So zeigen Frauen – bedingt durch eine veränderte Metabolisierung – häufig höhere systemische Arzneistoffkonzentrationen und stärkere Nebenwirkungen, während Männer bei fast allen soliden Tumoren das höhere Risiko einer schlechteren Prognose aufweisen im natürlichen Verlauf, so auch bei dem kolorektalen Karzinom [2, 3]. Dennoch wird das biologische Geschlecht bei der Berechnung von Zytostatikadosierungen über die Körperoberfläche nicht berücksichtigt, obwohl die Evidenz pharmakokinetischer Unterschiede für viele Arzneistoffe vorliegt [5].

Darüber hinaus existieren für klassische Chemotherapien nur wenige prospektive Studien zu geschlechterspezifischen Einflüssen, wie beispielsweise die SEXIE-R-CHOP-14-Studie [6].

Der Einfluss des biologischen Geschlechts auf die Funktion von Immunzellen und die Pathogenese von Immunerkrankungen ist komplex und muss

durch Analysen auf Zell- und Gewebeebene detailliert ergänzt werden [7].

Bekannt ist, dass Frauen im Vergleich zu Männern konsistent stärkere, angeborene und adaptive Immunantworten zeigen [8]. Diese Unterschiede sind hormonell, genetisch (zum Beispiel immunrelevante Gene auf dem X-Chromosom) und immunologisch bedingt und spiegeln sich unter anderem in einer höheren Inzidenz autoimmuner Erkrankungen bei Frauen wider [8–10]. Auch prädiktive Biomarker, wie Tumormutationslast, zytolytische Aktivität oder Checkpoint-Expression, können je nach Geschlecht variieren [11]. Darüber hinaus findet man schon im Kindesalter, in dem das Immunsystem die größten Veränderungen durchläuft, Unterschiede zwischen den Geschlechtern, zum Beispiel in einer durchgehend niedrigeren Anzahl myeloider Dendritischer Zellen bei Mädchen gegenüber Jungen [12]. Die Komplexität der Immunzellregulation ist unter anderem durch die unterschiedliche Rezeptorverteilung der Estradiol-, Progesteron- und Testosteronrezeptoren auf den Immunzellen gegeben. Faktoren, welche einen geschlechterspezifischen Einfluss haben, sind in der Abbildung schematisch dargestellt.

- ¹ Klinikum Chemnitz gGmbH, Klinik für Innere Medizin III, Chemnitz
- ² Medizincampus Chemnitz an der Technischen Universität Dresden, Chemnitz
- ³ Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig
- ⁴ Universitätsklinikum Magdeburg, Institut für klinische Immunologie und Zelltherapeutika, Magdeburg
- ⁵ Universitätsklinikum Magdeburg, Sektion für Geschlechtersensible Medizin und Prävention, Magdeburg
- ⁶ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik I, Dresden
- ⁷ Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie, Hämostaseologie und Infektiologie, Leipzig
- ⁸ Klinikum Chemnitz gGmbH, Institut für Pathologie, Chemnitz

* Diese Veröffentlichung entstand im Rahmen des durch das Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt (BMFTR) geförderten Zukunftscluster „SaxoCell®“ (03ZU2111BF, 03ZU2111BD) und beruht auf einer Ringvorlesung für Geschlechtersensible Medizin, die 2024 im Rahmen des Modellstudiengangs MEDiC entwickelt wurde. Die Ringvorlesung will für das Thema sensibilisieren und Anregungen geben, über die Relevanz von Geschlechterforschung in der Medizin zu diskutieren.

Trotz dieser Evidenz sind geschlechter-spezifische Überlegungen in der Entwicklung und Anwendung moderner Immun- und Zelltherapien bislang nicht ausreichend systematisch implementiert. Trotz der nachgewiesenen Unterschiede existieren auch Bereiche, in denen das Geschlecht eine geringere Rolle spielt oder bislang keine konsistenten Effekte gezeigt wurden. Der grundlegende pharmakodynamische Wirkmechanismus von Immuntherapien ist zwischen den Geschlechtern prinzipiell vergleichbar. Ebenso scheinen tumorbiologische Faktoren, wie Mutationslast oder Antigen-Expression, häufig einen stärkeren Einfluss auf das Therapieansprechen zu haben als das Geschlecht selbst.

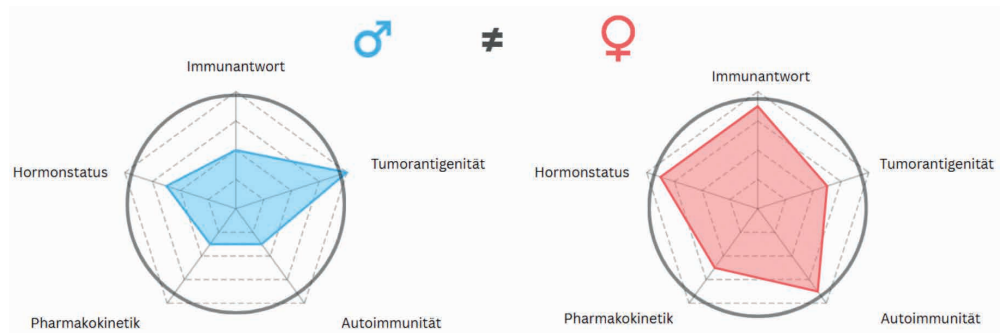
Immuntherapie und molekulare Biomarker

Insbesondere bei Immuntherapien, die in immunregulatorische Mechanismen eingreifen – etwa bei Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) – erscheint ein Einfluss des Geschlechts plausibel. In einer Metaanalyse randomisierter Studien über verschiedene Tumorentitäten hinweg zeigten Männer unter ICI-Monotherapie tendenziell größere Überlebensvorteile als Frauen [13].

Demgegenüber fanden frühere Metaanalysen zur kombinierten Immun-/Chemotherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bessere Ergebnisse zugunsten der Patientinnen [14, 15].

Während die Evidenzlage zum Therapieansprechen uneinheitlich bleibt, zeigen sich hinsichtlich der Nebenwirkungen konsistente Unterschiede: Frauen weisen ein höheres Risiko für Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3 auf, was auf pharmakokinetische, pharmakodynamische oder verhaltensbezogene Faktoren wie Therapietreue zurückgeführt werden kann [15, 16].

Auch molekulare Analysen belegen geschlechtsspezifische Unterschiede: Variationen in Tumormutationslast, Neo-



Die unterschiedliche Ausprägung verschiedener Faktoren in Abhängigkeit des Geschlechtes.

antigenlast, Genexpressionsprofilen, Checkpoint-Proteinexpression (PD-L1, PD-L2, CTLA-4) und zytolytischer Aktivität wurden identifiziert [17]. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit, das biologische Geschlecht bei der Entwicklung, Validierung und Anwendung prädiktiver Biomarker systematisch zu berücksichtigen.

Hämatopoetische Zelltransplantation (HZT)

Für die autologe HZT sind geschlechtsspezifische Effekte auf das Überleben bislang uneinheitlich bewertet und häufig durch den Einfluss verschiedener Kovariablen erklärbar [18–20]. Im Gegensatz dazu wurden bei der allogenen HZT wiederholt signifikante geschlechtsspezifische Effekte beschrieben, insbesondere das Geschlecht von Spendern und Spenderinnen sowie Empfängern und Empfängerinnen gelten als Einflussfaktoren. So ist – unabhängig vom Spendergeschlecht – das Risiko für Mortalität und Krankheitsprogression bei männlichen Empfängern erhöht [21]. Ferner ist bei einer HZT mit weiblicher Stammzellspenderin und männlichem Empfänger nicht nur die transplantationsassoziierte Mortalität, sondern auch das Risiko für eine Graft-versus-Host-Erkrankung signifikant erhöht [21]. Die Ausprägung variiert jedoch in Abhängigkeit vom eingesetzten Konditionierungsregime und wird im Kontext des erwünschten Graft-versus-Tumor-Effekts sogar therapeutisch genutzt [21, 22]. Studien zur

akuten myeloischen Leukämie bestätigen diese Befunde teilweise, zeigen aber auch inkonsistente Ergebnisse, was den Bedarf an weiteren prospektiven, randomisierten Studien unterstreicht [23–26].

CAR-T-Zelltherapie bei hämatologischen Neoplasien

Seit der Zulassung von CAR-T-Zellprodukten in Europa ab 2018 konnten erhebliche Fortschritte in der Behandlung rezidivierender oder refraktärer hämatologischer Neoplasien erzielt werden [27, 28]. Die Bedeutung geschlechterspezifischer Unterschiede und Einflussfaktoren in diesem innovativen Therapie-segment ist Gegenstand aktueller Forschung.

Subgruppenanalysen der Zulassungsstudien ergaben keine signifikant differierenden Ansprechraten zwischen Männern und Frauen [27, 28]. Große Real-World-Daten zeigten im Outcome sowie bei der Toxizität keine divergenten Ergebnisse zwischen Männern und Frauen. Es fand sich bei Patientinnen lediglich ein erhöhtes Leukozytopenie-Risiko, demgegenüber war bei ihnen die Inzidenz akuter Nierenschäden vermindert [29].

Ein differenzierteres Bild liefern kleinere Studien: In einer retrospektiven Analyse von Patienten und Patientinnen mit großzelligem B-Zell-Lymphom zeigte sich bei Frauen eine signifikant höhere objektive Ansprechraten und ein

längeres progressionsfreies Überleben (PFS) [30]. Auch eine multizentrische spanische Untersuchung bestätigte den positiven Einfluss des weiblichen Geschlechts auf das PFS nach einem Jahr, bei gleichzeitigem Trend zu höherer Inzidenz für ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom [31]. Mögliche Erklärungen liegen in geschlechterspezifischen Unterschieden in Tumorlast und Zytokinprofilen, die auf eine stärker immunsuppressive Mikroumgebung bei Männern hinweisen könnten [32].

Trotz wachsender Evidenz wurde das Geschlecht in bisherigen CAR-T-Studien nur unzureichend berücksichtigt: In einer Analyse von über 7.000 Patienten und Patientinnen lagen die Frauenanteile in klinischen Studien zwischen 16 Prozent und 53 Prozent [33]. Die Unterrepräsentation weiblicher Patientinnen in onkologischen Studien ist ein häufiges Problem und erschwert damit die allgemeine Interpretierbarkeit [34]. Eine weitere häufige Limitation ist der Einschluss und die Berücksichtigung von transgender und/oder diversen Personen in klinische Studien, obwohl beispielsweise geschlechtsangleichende Hormontherapien einen klinischen Einfluss haben können und retrospektive Auswertungen Hinweise auf unterschiedliche Inzidenzen von bestimmten Krebserkrankungen in diesen Gruppen geben [35, 36]. Dabei sollte das genetische Geschlecht als auch der aktuelle Hormonstatus integrativ und individualisiert betrachtet werden, wobei die Evidenzlage aufgrund der Unterrepräsentation jedoch noch eingeschränkt ist. Dies unterstreicht die Notwendigkeit gezielter prospektiver Studien mit molekulargenetischer und immunologischer Begleitforschung.

Fazit

Das biologische Geschlecht beeinflusst potenziell sowohl Wirksamkeit als auch Nebenwirkungsprofil von Immun- und

Zelltherapien. Eine systematische Berücksichtigung geschlechterspezifischer Faktoren in Studienplanung, Regulierungsprozessen und klinischer Praxis ist essenziell, um die Möglichkeiten der personalisierten Onkologie voll auszuschöpfen. Hierzu zählen geschlechtergerechte Einschlussquoten, Stratifizierung, Analysepläne sowie transparente Berichterstattung. Die regulatorische Forderung nach Subgruppenanalysen [37] und die Einrichtung entsprechender Arbeitsgruppen in Fach-

gesellschaften [38] markieren einen wichtigen Schritt auf dem Weg zur geschlechtersensiblen Krebsmedizin. ■

Literatur unter
www.slaek.de/aerzteblatt-sachsen

Korrespondierender Autor
Dr. rer. nat. Paul Warncke
Zentrum Klinische Studien (ZKS)
Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz
E-Mail: paul.warncke@skc.de

Anzeige



Die Themen

- >> Was uns das Abwasser über den Drogenkonsum verrät
- >> Cannabis aus medizinischer Sicht - ein Problem?
- >> Neuro-kognitive Modelle der Suchtentwicklung
- >> Psychiatrische Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche
- >> Mediensucht bei Jugendlichen
- >> Erhöhtes Suizidrisiko infolge Medienabhängigkeit



Sächsische Landesärztekammer
Schützenhöhe 16, 01099 Dresden

Infos | Anmeldung



Sächsische
Landesärztekammer
Körperschaft des öffentlichen Rechts



Dolnośląska Izba
Lekarska we Wrocławiu