

# Geslachtsgebonden verschillen in farmacokinetiek en farmacodynamiek

A. H. VEEFKIND

**ACHTERGROND** Omdat van oudsher vrouwen ondervertegenwoordigd zijn in klinische geneesmiddelenonderzoeken, is er een lacune in de kennis met betrekking tot geslachtsgerelateerde effectverschillen van geneesmiddelen. Het wordt steeds duidelijker dat de aanbevolen dosis lang niet altijd ook de therapeutische dosis voor een individu is.

**DOEL** De huidige kennis rond dit onderwerp in beeld brengen en de (verwachte) klinische relevantie inschatten.

**METHODE** In dit artikel wordt de zich ontwikkelende kennis rond de farmacokinetische en farmacodynamische geslachtsgebonden verschillen in kaart gebracht. Voor deze literatuurstudie is gebruikgemaakt van Medline. Als trefwoorden zijn gebruikt: gender, pharmacokinetics, pharmacodynamics en cytochrome P450.

**RESULTATEN** Een belangrijk verschil tussen mannen en vrouwen schuilt in de activiteit van de CYP-iso-enzymen die het metabolisme bepalen. Uit de op dit moment bekende gegevens kan worden afgeleid dat het CYP3A4 en mogelijk ook het CYP2D6 bij vrouwen actiever is dan bij mannen. Voor CYP1A2 en CYP2C19 geldt het omgekeerde: bij mannen actiever dan bij vrouwen. Hormonale anticonceptiva dragen bij tot een verdere reductie van de activiteit van CYP2C19. De invloed van oestrogenen en progestagenen is nog nauwelijks onderzocht, maar fragmentarisch worden substantiële kinetische effecten gemeld. Over de veel moeilijker te bestuderen farmacodynamiek in vivo valt nauwelijks iets te zeggen als niet eerst de kinetiek helder is.

**CONCLUSIE** Er zijn aanwijzingen dat het voorschrijven van een identieke dosis aan vrouwen en mannen, afhankelijk van de metabole route, tot overdosering of onderdosering kan leiden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 3, 163-171]

**TREFWOORDEN** cytochroom P450, farmacodynamiek, farmacokinetiek, geslachtsgebonden verschillen

Tot voor kort waren vrouwen duidelijk ondervertegenwoordigd in farmaceutisch klinisch experimenteel onderzoek. In veel fase-I- en fase-II-onderzoeken, waarin de eerste farmacokinetische gegevens voor nieuwe middelen worden verkregen, werden uitsluitend mannen geïncludeerd. Vrouwen in de vruchtbare periode waren door de Food and Drug Administration (FDA) expliciet uitgesloten en ook in de latere onderzoeksfasen

werd hun participatie niet aangemoedigd. In 1993 ging het roer om en heden ten dage is inclusie van ook vrouwen (in de vruchtbare periode) ten sterkste aangeraden (Merkatz e.a. 1993).

Deze omslag hangt samen met het inzicht dat er farmacokinetische en farmacodynamische verschillen zijn tussen mannen en vrouwen, en dat hormonale anticonceptiva en langdurige hormoonsuppletie belangrijke factoren zijn in

het kader van mogelijke interacties met medicijnen. Bovendien geldt voor psychotrope medicatie dat vrouwen hiervan aanzienlijk meer gebruiken dan mannen (Kessler e.a. 1981).

Het is overigens niet altijd even gemakkelijk om alle factoren die een rol spelen bij geslachtsgebonden verschillen in reactie op geneesmiddelen, te overzien. Illustratief daarvoor is de bevinding dat vrouwen meer last hebben van bewegingsstoornissen als gevolg van antipsychotica gebruik dan mannen (Smith & Dunn 1979). Goff e.a. (1992) laten echter zien dat het roken van sigaretten een gunstig effect heeft op het bijwerkingenpatroon van antipsychotica, waarschijnlijk als gevolg van lagere antipsychotica-concentraties door inductie van het CYP-systeem. Omdat in historisch perspectief gezien meer mannen dan vrouwen roken, is de genoemde onderzoeksbevinding uit 1979 mogelijk eerder toe te schrijven aan geslachtsgebonden gedrag dan aan biologische geslachtsgebonden verschillen. Ook de bevinding dat vrouwen minder lithium nodig hebben dan mannen blijkt geen stand te houden als de dosis gerelateerd wordt aan het lichaamsgewicht (Schou e.a. 1986).

De klinisch relevante vraag is of bij instelling op een medicament al rekening gehouden moet worden met het geslacht en met geslachtsgebonden omstandigheden, dus vóór optimalisering in een later stadium, bijvoorbeeld op geleide van concentratiebepalingen. Dit artikel beoogt, door middel van een literatuuroverzicht, antwoord te geven op deze vraag.

## METHODE

Via Medline werd over de periode 1995-1999 literatuuronderzoek uitgevoerd met als trefwoorden gender, pharmacokinetics, pharmacodynamics en cytochrome P450. Zoeken op de totale combinatie leverde slechts één bruikbare referentie op, een overzichtsartikel van Harris e.a. (1995). Zoeken op combinaties van de afzonderlijke trefwoorden bood veel meer informatie, bijvoorbeeld bij gender/pharmacokinetics 311

referenties. Voor literatuur met betrekking tot de CYP-iso-enzymen werden deze elk als trefwoord gecombineerd met het trefwoord gender. Dit leverde per iso-enzym tussen de 10 (CYP2C19) en 40 (CYP2D6) treffers. Het merendeel was echter niet bruikbaar voor dit artikel, omdat geselecteerd werd op humane onderzoeken rond psychofarmaca. Slechts incidenteel, als er bewijskracht aan ontleend kon worden, zijn artikelen over andere stoffen verwerkt.

## FARMACOKINETIEK

De farmacokinetische parameters absorptie, verdeling en eliminatie bepalen in hoge mate de hoeveelheid medicatie die in plasma of urine terug te vinden is. Hoewel het hier vaak om meetbare parameters gaat, is het aantal geslachtsgebonden farmacokinetische onderzoeken beperkt (Berg 1997).

**Absorptie** Samenvoeging van onderzoeken (Hamilton & Yonkers 1996) laat zien dat bij premenopauzale vrouwen de maaglediging voor vaste stoffen 30-55% langzamer is dan bij mannen. Het feit dat dit verschijnsel het sterkst is gedurende de luteale fase van de menstruele cyclus, bij zwangerschap en bij inname van hormonen, suggereert een correlatie met het niveau van de geslachtshormonen (Gleiter & Gundert-Remy 1996). Een lagere piekconcentratie in het bloed kan van deze tragere maaglediging het gevolg zijn. Toch zegt dit nog niets over de biologische beschikbaarheid van het ingenomen medicijn, want dat is het percentage onveranderd geneesmiddel dat de systemische circulatie bereikt. De lagere motiliteit in de dunne darm bij vrouwen resulteert weer in een grotere absorptie. Onderzoeken met acetylsalicylzuur (Aarons e.a. 1989; Ho e.a. 1985) laten dan ook zien dat wel de snelheid van absorptie bij vrouwen lager is, maar dat de totale uiteindelijk opgenomen hoeveelheid gelijk of zelfs hoger is.

Een consistente bevinding is de gemiddeld ongeveer 35% lagere basale maagzuursecretie bij

gezonde premenopauzale vrouwen ten opzichte van die bij mannen uit dezelfde leeftijdsgroep (Hamilton & Yonkers 1996). De suggestie dat dit leidt tot een toegenomen absorptie bij vrouwen van basische geneesmiddelen zoals tricyclische antidepressiva, benzodiazepinen en fenothiazinen en een afgenomen absorptie van zure geneesmiddelen zoals fenytoïne, barbituraten en valproïnezuur, is niet aangetoond. Weliswaar laten Dahl e.a. (1996) en Jerling e.a. (1994) bij vrouwen een hogere nortriptylineserumconcentratie zien dan bij mannen, maar dat zou ook door bijvoorbeeld verschil in verdelingsvolume of eliminatiesnelheid verklaard kunnen worden. In dit kader is de zuurgraad de belangrijkste factor. De conclusie moet zijn dat een absorptieverschil mogelijk uit researchoogpunt interessant is, maar geen algemeen voorspellende waarde heeft.

**Verdeling** In de bloedbaan is albumine het belangrijkste geneesmiddelenbindende eiwit. Geslachtsgebonden verschillen of belangrijke invloeden door hormoonconcentraties zijn hierbij niet gevonden (Verbeeck e.a. 1984). Anders ligt het bij diverse specifieke bindingseiwitten: de concentraties hiervan kunnen wel degelijk onder hormonale invloed staan. Het bekendste voorbeeld is het corticotropinebindende eiwit, waarvan de concentratie sterk opgevoerd wordt onder invloed van orale anticonceptiva. Voor de psychiatrische uitvoering van de dexamethasonsuppressietest (DST) vormen deze middelen dan ook een uitsluitingscriterium (Veefkind & Thieme 1982).

Met betrekking tot de verdeling buiten de bloedbaan spelen geslachtsgebonden verschillen in lichaamssamenstelling, in gewicht en in de verhouding tussen vet en water een rol. Zoals de vervanging van spierweefsel door vetweefsel bij veroudering zich vertaalt in hogere halfwaardetijden, zo leidt ook het gemiddeld hogere vetpercentage bij vrouwen tot een gemiddeld hogere halfwaardetijd. Immers, meer vet betekent een groter verdelingsvolume en dus hogere concentraties bij dezelfde dosis en gelijke klaring. De

groepsverschillen zijn in de praktijk echter niet bruikbaar omdat de interindividuele verschillen binnen de seksen minstens even groot zijn als de groepsverschillen.

**Eliminatie** Het levermetabolisme speelt kwantitatief een belangrijke rol bij de eliminatie van de meeste farmaca. De laatste jaren is duidelijk geworden dat het cytochroom-P450-enzymstelsel daarbij een cruciale functie heeft (Veefkind 1997). Het effect van het geslacht op deze enzymatische processen is nog nauwelijks onderzocht. Een methodologisch probleem daarbij is dat in de meeste onderzoeken de totale klaring wordt gemeten en niet het effect op één afzonderlijke metabole route. Ook bijkomende factoren als roken, dieet en leeftijd versluieren een afzonderlijk geslachtsgebonden effect bij in-vivo-onderzoeken. In-vitro-onderzoeken hebben het bezwaar dat er geen steroïdhormoonverschillen in de meeste proefopstellingen van mannelijke en vrouwelijke levercellen zitten. Als deze hormonen de enzymactiviteiten regelen op het niveau van de genexpressie, wordt dat dus niet zichtbaar.

#### CYP1A2

Van het iso-enzym CYP1A2 nam men al vroeg aan dat de activiteit bij vrouwen lager is dan bij mannen. Deze aanname was vooral gebaseerd op onderzoeken met theofylline en cafeïne als substraat. Er zijn echter ook onderzoeken die dit niet zonder meer ondersteunen (Harris e.a. 1995; Gleiter & Gundert-Remy 1996). Een nog niet goed verklaard fenomeen is dat de invloed van roken, dat geacht wordt het CYP1A2 te stimuleren, op het theofyllinemetabolisme bij mannen groter is dan bij vrouwen (Jennings e.a. 1993). In het prospectieve onderzoek van Härter e.a. (1998) werd de fluvoxamineconcentratie bepaald bij patiënten die een dosis van 2 keer daags 50 mg kregen. Vervolgens werd de dosis verhoogd naar 2 keer daags 100 mg en na opnieuw het bereiken van de *steady state* werd de concentratie weer

bepaald. In beide regimes hadden de mannen een lagere waarde dan de vrouwen. Opmerkelijk was dat de gemiddelde stijging bij de mannen 4,6 maal was tegen 3,3 maal bij de vrouwen. Dit suggereert een geslachtsgebonden niet-lineaire kinetiek, waarbij de verzadiging van het enzym-systeem of de zelfremming door fluvoxamine bij de mannen een groter effect heeft. In wezen is dit laatste mechanisme te vergelijken met het bovengenoemde mogelijke geslachtsgebonden verschil in de enzyminductie door roken.

De bewijskracht van bevindingen rond clozapine zijn nog sterker omdat clozapine grotendeels via CYP1A2 wordt omgezet terwijl het metabolisme van fluvoxamine slechts gedeeltelijk langs die weg verloopt. De ongeveer eenderde hogere clozapine- en norclozapineplasmaconcentratie bij vrouwen na correctie voor het lichaamsgewicht (Lane e.a. 1999) is een sterk argument voor lagere vrouwelijke CYP1A2-activiteit. Dezelfde conclusie valt te trekken uit het werk van Perry e.a. (1998), waarin bovendien via een doseringsnomogram de geslachtsgebonden verschillen met en zonder roken werden gekwantificeerd. De onderzoekers voorspellen bij een dosis van 500 mg per dag een gemiddelde steady-state-concentratie van 377 µg/l voor rokende mannen, van 646 µg/l voor rokende vrouwen, van 488 µg/l voor niet-rokende mannen en 757 µg/l voor niet-rokende vrouwen.

#### CYP2C19

Het inmiddels obsoleete anti-epilepticum smefenytoïne wordt als modelstof gebruikt om de activiteit van CYP2C19 te meten. Na het geven van een proefdosis kan in de urine de verhouding tussen metaboliet en moederstof bepaald worden als maat voor de omzetting. Op deze manier is aangetoond dat er genetisch polymorfisme is voor dit enzym. Een mutatie in het CYP2C19-gen leidt tot vertraagd metabolisme van bijvoorbeeld diazepam en propranolol. Deze mutatie komt homozygoot bij ongeveer 2% van de Kaukasische populatie voor en bij 18-25% van de

Aziaten en Afrikanen. Dit vóórkomen is geslachts-onafhankelijk. Overzichtsartikelen (Gleiter & Gundert-Remy 1996; Harris e.a. 1995) laten zowel onderzoeken zien waarin vrouwen een lagere activiteit en dus hogere concentraties hebben, als onderzoeken waarbij geen geslachtsgebonden verschillen worden gevonden. De afwezigheid van correcties voor het lichaamsgewicht wordt door de diverse auteurs als mogelijke verklaring voor deze discrepanties aangevoerd. Meer inzicht levert het recente onderzoek met 4301 Nederlandse vrijwilligers (Tamminga e.a. 1999) dat laat zien dat de gereduceerde activiteit van CYP2C19 bij vrouwen geassocieerd is met het gebruik van orale anticonceptiva. De reductie, die 40% kan bedragen, is dan ook het sterkste terug te vinden in de leeftijdsgroep tussen 18 en 40 jaar. Dit betekent dat de verschillende onderzoeksresultaten ook te herleiden zouden kunnen zijn tot al of niet interactie met hormonale anticonceptiva.

#### CYP3A4

Van de hoeveelheid CYP-enzymeiwit in de lever bestaat ongeveer 30% uit CYP3A4. In de darmwand bedraagt dit percentage zelfs 70%. Volgens een ruwe schatting wordt de helft van de klinisch in gebruik zijnde farmaca met behulp van dit enzym omgezet. Maar ook de hydroxylering van endogene steroidhormonen wordt hierdoor gekatalyseerd. Dit laatste zou kunnen betekenen dat afwezigheid van een werkzame hoeveelheid van dit enzym niet met het leven verenigbaar is en dat daarom ook geen genetisch polymorfisme voor dit iso-enzym is gevonden.

Er zijn sterke aanwijzingen dat vrouwen een grotere CYP3A4-activiteit hebben dan mannen. Zowel in-vitro- als in-vivo-experimenten waarbij de N-demethylering van erytromycine werd gevolgd, lieten een klaringsverschil van meer dan 25% zien (Harris e.a. 1995). Ook de snellere eliminatie van prednisolon en methylprednisolon door vrouwen (Lew e.a. 1993; Meffin e.a. 1984) past hierbij. Toch melden Harris e.a. (1995) in hun samenvatting nog heel wat onderzoeken



waarin geen verschil aangetoond kon worden. Als mogelijke verklaringen worden genoemd: het gebruik van substraten die door meerdere CYP-enzymssystemen gemetaboliseerd worden, ongezonde deelnemers in de in-vivo-, of ongezonde levers in de in-vitro-onderzoeken, comediatie inclusief orale anticonceptiva, of te weinig individuen in het onderzoek om de interindividuele variatie in enzymactiviteit te kunnen overstijgen. Wat dat laatste betreft zijn er twee onderzoeken met minder dan tien deelnemers waarin het anestheticum alfentanil in het ene onderzoek (Lemmens e.a. 1990) door jonge vrouwen sneller wordt geëlimineerd dan door mannen, terwijl het andere onderzoek (Sitar e.a. 1989) geen geslachtsgebonden verschil kan aantonen. De recente bevinding dat vrouwen sneller uit narcose met onder meer alfentanil komen (ca. 7 min. vs. 11 min.) in een onderzoek met 274 volwassenaan (Gan e.a. 1999), pleit voor een snellere eliminatie door vrouwen.

Fysiologisch lijkt het heel aannemelijk dat een grotere CYP<sub>3A4</sub>-activiteit bij vrouwen functioneel is, omdat er sterke endogene hormoonshommelingen zijn. Vanuit deze gedachte is ook een lagere activiteit na de menopauze voor de hand liggend. Inderdaad wordt zowel voor nefazodon als voor midazolam (CYP<sub>3A4</sub>-substraten) een hogere klaring bij premenopauzale vrouwen gemeld dan bij postmenopauzale vrouwen (Fleishaker e.a. 1999). Dit verschil wordt echter niet gevonden wanneer men de activiteit baseert op de cortisolomzetting (Burstein e.a. 1998).

#### CYP<sub>2D6</sub>

Van het cytochroom-P<sub>450</sub>-cluster is het iso-enzym CYP<sub>2D6</sub> het best onderzocht. De ontdekking van genetisch polymorfisme bij dit enzym, met een prevalentie van circa 7% binnen het Kaukasische ras en van circa 1% bij Aziatische en Afrikaanse rassen, was de aanleiding tot verdere bestudering van ook de andere enzymssystemen. De meeste mutaties in het betrokken gen leiden tot traag metabolisme van de diverse farmaca die

substraat voor dit enzym zijn. Hierbij moet vooral gedacht worden aan antidepressiva, antipsychotica en anti-arrhythmica. Verschil in vóórkomen van de diverse mutantvormen tussen mannen en vrouwen is niet aangetoond en ook niet waarschijnlijk bij normale overerving. Ook verschil in metabole snelheid, gemeten door de verhouding van de moederstof en de door CYP<sub>2D6</sub> gevormde metaboliet, werd doorgaans niet gevonden (Gleiter & Gundert-Remy 1996; Harris e.a. 1995). Twee recente publicaties maken echter gewag van een grotere CYP<sub>2D6</sub>-activiteit bij vrouwen. In het onderzoek van Dahl e.a. (1996) wordt het verschil in de nortriptyline/10-hydroxynortriptylineverhoudingen bij normale metaboliseerders verklaard door verschillende genotypen en geslacht. Het gaat hierbij echter slechts om een twintigtal patiënten. Het onderzoek van Tamminga e.a. (1999) geeft door het grote aantal proefpersonen echter een robuustere ondersteuning van de hypothese dat vrouwen een grotere CYP<sub>2D6</sub>-activiteit hebben. De metabole ratio van de modelstof dextromethorfan versus de metaboliet dextrofan was circa 20% lager bij normaal metaboliserende vrouwen in vergelijking met normaal metaboliserende mannen. Dus er was sprake van een 20% hogere omzetting. Als beperking geldt dat de verhouding niet alleen door de omzetting van de modelstof wordt bepaald, maar ook door de eliminatie van het gevormde product. Bovendien moeten ook de renale excreties van beide stoffen gelijk zijn. De gevonden lagere ratio kan in dit geval dus verklaard worden door een snellere omzetting of een tragere renale excretie bij vrouwen, of door beide.

#### CYP<sub>2E1</sub>

Het iso-enzym CYP<sub>2E1</sub> speelt slechts een marginale rol in de totale geneesmiddeleneliminatie. Het zijn meer de vatbaarheid voor kanker en voor aan alcohol gerelateerde leverziekten die met dit iso-enzym en zijn mutantvormen gecorreleerd worden. Alcohol is weliswaar een substraat voor dit enzym, maar de geconsumeerde

hoeveelheden (grammen) zijn niet meer representatief voor geneesmiddelenonderzoeken en gaan de gangbare CYP-kinetiek te boven. De geslachtsgebonden verschillen rond alcoholgebruik moeten dan ook, naast het specifieke enzym alcoholdehydrogenase, teruggevoerd worden tot lichaamsgewicht en levervolume (Kwo e.a. 1998). Wel blijft de inductie door alcohol van CYP2E1 van belang, hoewel deze na onthouding slechts ongeveer drie dagen doorwerkt (Dupont e.a. 1999). Omdat salicylaat door zowel CYP3A4 als CYP2E1 wordt omgezet (Dupont e.a. 1999), geldt dat de bovengenoemde absorptieonderzoeken met acetylsalicylzuur zowel een positieve als een negatieve vertekening kunnen vertonen door polymorfisme en alcoholinductie van het CYP2E1-systeem en/of door geslachtsgebonden verschillen van het CYP3A4. In twee onderzoeken (Kim & Oshea 1995; Lucas e.a. 1995) wordt een geslachtsgebonden verschil van ongeveer 30% in de basale CYP2E1-activiteit gevonden. Echter, correctie voor roken en alcoholgebruik en ook normalisatie naar lichaamsgewicht heffen dit verschil op.

#### CONJUGATIE

De conjugatiereacties spelen een belangrijke rol bij het wateroplosbaar maken van de lipofiele farmacamoleculen. Door koppeling van het molecuul met sulfaat of glucuronzuur wordt het gevormde complex geschikt gemaakt voor eliminatie via de nieren. Meestal volgen de relatief snelle conjugatiereacties op de tragere en dus snelheidsbepalende CYP-gemedieerde oxidatieve reacties. In dat geval is er geen geslachtsgebonden verschil te meten. Anders ligt het bij farmaca die primair geconjugeerd worden, zoals paracetamol. Hiervan is beschreven dat na een enkele gift vrouwen die orale anticonceptiva gebruikten een 49% hogere klaring hadden dan vrouwen zonder oraal anticonceptivagebruik, terwijl de mannen tussen beide groepen in zaten. Dit wordt verklaard door remming van de glucuronidering door oestrogenen en de stimulering

door progestagenen (Thürmann & Hompesch 1998). De benzodiazepinen oxazepam en temazepam worden ook hoofdzakelijk geëlimineerd door conjugatie. De gevonden verhouding van 1,5:1 tussen de uitscheidingsnelheid van deze stoffen bij mannen en bij vrouwen duidt op een geslachtsgebonden verschil in conjugatiecapaciteit (Wilson 1984).

#### FARMACODYNAMIEK

In tegenstelling tot farmacokinetische parameters zijn farmacodynamische effecten veel moeilijker te meten. Zo zijn de gewaarwording van pijn, de mate van misselijkheid of de ernst van een depressie moeilijk te kwantificeren. In het kader van dit artikel gaat het om de vraag of er verschillen zijn tussen vrouwen en mannen in de relatie tussen geneesmiddelconcentraties en farmacologisch effect. Bij de factoren die deze verschillen kunnen veroorzaken, moet bijvoorbeeld gedacht worden aan receptordichtheid en -affiniteit, postreceptortransductieprocessen, de vorming en eliminatie van endogene stoffen (bijvoorbeeld enkefalines) en de karakteristieken van transporteiwitten.

Over het algemeen wordt aangenomen dat vrouwen beter reageren op serotonineagonisten en serotonineheropnameremmers (Harris e.a. 1995). Dit wordt verklaard uit meer serotoninebindingsplaatsen, zoals gedemonstreerd aan de hand van modelonderzoeken met binding van paroxetine aan bloedplaatjes (Klompshouwer e.a. 1990). Een heel andere verklaring zou kunnen zijn dat er andere, meer geslachtsgebonden symptomen bestreden worden (Silverstein 1999).

Ook met betrekking tot het effect van antipsychotica wordt een betere effectiviteit beschreven bij vrouwen. De drijvende kracht zou hier de dopamineagonistische werking van oestrogenen zijn die het effect van de antipsychotica versterkt. Dat jonge vrouwen lagere doses antipsychotica krijgen voorgeschreven dan jonge mannen, past in deze redenering (Yonkers e.a. 1992).

Door gebrek aan goede onderzoeken waarin

de farmacokinetiek gestandaardiseerd is, kunnen farmacodynamische verschillen vaak niet vastgelegd worden. Zo is de uitspraak dat bij vrouwen vaker bijwerkingen voorkomen niet zelden te herleiden tot een gemiddeld hogere plasmaconcentratie. Toch zouden de farmacodynamische verschillen kwantitatief wel eens zwaarder kunnen wegen dan de farmacokinetische (Levy 1998). Uiteindelijk wordt de non-respons, bij uitsluiting van de beheersbare parameters, farmacodynamisch bepaald.

## DISCUSSIE

Bijna alle artikelen op dit gebied eindigen terecht met een zinsnede dat er meer onderzoek gedaan moet worden. Het feit dat er nogal wat onderzoeken zijn die elkaar niet ondersteunen of zelfs tegenspreken, is vaak te herleiden tot kleine aantallen proefpersonen of gebrek aan standaardisatie rond bijvoorbeeld lichaamsgewicht, roken of alcoholgebruik. Toch beginnen zich rond het cytochroom-P450-systeem wel werkhypothese af te tekenen. Als resultaat van de nieuwe goedkeuringscriteria voor nieuwe geneesmiddelen mag verwacht worden dat de gegevens over farmacokinetiek en effectiviteit van geneesmiddelen bij vrouwen snel zullen aangroeiën. Dit is niet alleen belangrijk voor vrouwelijke patiënten, maar ook voor een beter begrip van de werking van medicijnen en voor de individuele toepassing daarvan. De constatering dat er klinisch relevante geslachtsgebonden verschillen zijn in de farmacokinetiek, leidt zeer waarschijnlijk tot meer kinetisch gecontroleerd onderzoek. De voorlopige bevinding van Kelly e.a. (1999) dat vrouwen een betere respons op olanzapine (metabolisme via CYP1A2) hebben dan mannen, waarschijnlijk alleen omdat de concentratie hoger was, doet wel de vraag rijzen hoe gecontroleerd andere onderzoeken of behandelingen zijn. Een praktische oplossing om de farmacokinetische geslachtsgebonden verschillen te omzeilen is om in farmacotherapeutische behandelrichtlijnen de 'streefdosis' te vervangen door een

'streefconcentratie'. Een voordeel is dat dan ook gecorrigeerd wordt voor andere factoren zoals genetisch polymorfisme, snelmetabolisme, gewicht, dieet, therapieontrouw en dergelijke. Bij 'evidence-based' geslachtsgebonden verschillen in de streefconcentraties worden de farmacodynamiek en de symptoomanalyse de nieuwe aandachtsggebieden.

## CONCLUSIE

Geslachtsgebonden verschillen bij geneesmiddelabsorptie en geneesmiddelverdeling zijn zonder verdere differentiatie klinisch niet bruikbaar. Met betrekking tot geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP1A2 (bijvoorbeeld clozapine) of CYP2C19 (bijvoorbeeld diazepam) worden omgezet, is het klinisch van belang dat overdosering sneller bij vrouwen dan bij mannen zal plaatsvinden. De vraag of hormonale anticonceptiva worden gebruikt lijkt relevant. Voor geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 (bijvoorbeeld sertraline) of CYP2D6 (bijvoorbeeld nortriptyline) worden omgezet, dreigt eerder een onderdosering bij vrouwen dan bij mannen.

 De auteur is mevrouw P. Kölling, psychiater, erkentelijk voor de stimulering tot het schrijven van dit artikel.

## LITERATUUR

- Aarons, L., Hopkins, K., Rowland, M., e.a. (1989). Route of administration and sex differences in the pharmacokinetics of aspirin, administered as its lysine salt. *Pharmacological Research*, 6, 660-666.
- Berg, M.J. (1997). Status of research on gender differences. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, NS 37, 43-56.
- Burstein, A.H., Reiss, W.G., Kantor, E., e.a. (1998). Cytochrome P450 3A4 activity in premenopausal women, based on 6-beta-hydroxycortisol. Cortisol ratios. *Pharmacotherapy*, 18, 1271-1276.
- Dahl, M.L., Bertilsson, L., & Nordin, C. (1996). Steady-state plasma levels of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite relationship to the CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology*, 123, 315-319.
- Dupont, I., Berthou, F., Bodenez, P., e.a. (1999). Involvement of cyto-

- chromes P-450 2E1 and 3A4 in the 5-hydroxylation of salicylate in humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 27, 322-326.
- Fleishaker, J.C., Pearson, L.K., Pearson, P.G., e.a. (1999). Hormonal effects on tirilazad clearance in women. Assessment of the role of CYP3A. *Journal of Clinical Pharmacology*, 39, 260-267.
- Gan, T.J., Glass, P.S., Sigl, J., e.a. (1999). Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/ nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology*, 90, 1283-1287.
- Gleiter, C.H., & Gundert-Remy, U. (1996). Gender differences in pharmacokinetics. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 21, 123-128.
- Goff, D.C., Henderson, D.C., & Amico, E. (1992). Cigarette smoking in schizophrenia. Relationship to psychopathology and medication. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1189-1194.
- Hamilton, J.A., & Yonkers, K.A. (1996). Sex differences in pharmacokinetics of psychotropic medications. In M.F. Jensfold, U. Halbreich & J.A. Hamilton (red.), *Psychopharmacology and women: Sex, Gender, and Hormones* (pp. 11-42). Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.
- Harris, R.Z., Benet, L.Z., & Schwartz, J.B. (1995). Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*, 50, 222-239.
- Härtter, S., Wetzel, H., Hammes, E., e.a. (1998). Nonlinear pharmacokinetics of fluvoxamine and gender differences. *Therapeutic Drug Monitoring*, 20, 446-449.
- Ho, P.C., Triggs, E.J., Bourn, D.W.A., e.a. (1985). Effects of age and sex on the disposition of acetylsalicylic acid and its metabolites. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 19, 675-684.
- Jennings, T.S., Nafziger, A.N., Davidson, L., e.a. (1993). Gender differences in hepatic induction and inhibition of theophylline pharmacokinetics and metabolism. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 122, 208-216.
- Jerling, M., Merlé, Y., Mentré, F., e.a. (1994). Population pharmacokinetics of nortriptyline during monotherapy and during concomitant treatment with drugs that inhibit CYP2D6 - An evaluation with the nonparametric maximum likelihood method. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 38, 453-462.
- Kelly, D.L., Conley R.R., & Tamminga, C.A. (1999). Differential olanzapine plasma concentrations by sex in a fixed-dose study. *Schizophrenia Research*, 40, 101-104.
- Kessler, R.C., Brown, R.L., & Broman, C.L. (1981). Sex differences in psychiatric help-seeking. Evidence from four large-scale surveys. *Journal of Health and Social Behaviour*, 22, 132-143.
- Kim, R.B., & Oshea, D. (1995). Interindividual variability of chlorzoxazone 6-hydroxylation in men and women and its relationship to CYP2E1 genetic polymorphisms. *Clinical Pharmacological Therapy*, 57, 645-655.
- Klompouhouwer, J., Fekkes, D., van Hulst, A.M., e.a. (1990). Seasonal variations in binding of 3H-paroxetine to blood platelets in healthy volunteers. Indications for gender difference. *Biological Psychiatry*, 28, 509-517.
- Kwo, P.Y., Ramchandani, V.A., Oconnor, S., e.a. (1998). Gender differences in alcohol metabolism: Relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology*, 115, 1552-1557.
- Lane, H.Y., Chang, W.H., Lin, S.K., e.a. (1999). Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites analyzed by critical statistics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 36-40.
- Lemmens, H.J.M., Burm, A.G.L., Hennis, P.J., e.a. (1990). Influence of age on the pharmacokinetics of alfentanil. *Clinical Pharmacokinetics*, 19, 416-422.
- Levy, G. (1998). Predicting effective drug concentrations for individual patients. Determinants of pharmacodynamic variability. *Clinical Pharmacokinetics*, 34, 323-333.
- Lew, K.H., Ludwig, E.A., Milad, M.A., e.a. (1993). Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical Pharmacological Therapy*, 54, 402-414.
- Lucas, D., Ménez, C., Girre, C., e.a. (1995). Cytochrome P450 2E1 genotype and chlozoxazone metabolism in healthy and alcoholic Caucasian subjects. *Pharmacogenetics*, 5, 298-304.
- Meffin, P.J., Brooks, P.M., & Sallustio, B.C. (1984). Alterations in prednisolone disposition as a result of time of administration, gender and dose. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 17, 395-404.
- Merkatz, R.B., Tempel, R., & Sobel, S. (1993). Women in clinical trials of new drugs. A change in Food and Drug Administration policy. *New England Journal of Medicine*, 329, 292-296.
- Perry, P.J., Bever, K.A., Arndt, S., e.a. (1998). Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations. A dosing nomogram. *Biological Psychiatry*, 44, 733-738.
- Schou, M., Thomsen, K., & Vestergaard, P. (1986). The renal lithium clearance and its correlations with other biological variables. *Clinical Nephrology*, 25, 207-211.
- Silverstein, B. (1999). Gender difference in the prevalence of clinical depression: The role played by depression associated with somatic symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 156, 480-482.
- Sitar, D., Duke, P.C., Benthuysen, J.L., e.a. (1989). Aging and alfentanil disposition in healthy volunteers and surgical patients. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 36, 149-154.
- Smith, J.M., & Dunn, D.D. (1979). Sex differences in the prevalence of severe tardive dyskinesia. *American Journal of Psychiatry*, 136, 1080-1082.



- Tamminga, W.J., Wemer, J., Oosterhuis, B., e.a. (1999). CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: Indications for oral contraceptive-related gender differences. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 55, 177-184.
- Thürmann, P.A., & Hompesch, B.C. (1998). Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clinical Pharmacological Therapy*, 36, 586-590.
- Veefkind, A.H., & Thieme, R.E. (1982). De dexamethason-suppressie-test als hulpmiddel in de psychiatrie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 126, 1866-1869.
- Veefkind, A.H. (1997). Geneesmiddeleninteracties met speciale aandacht voor het cytochroom-P450-systeem. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 712-720.
- Verbeeck, R.C., Cardinal, J.A., & Wallace, S.M. (1984). Effect of age and sex on the plasma binding of acidic and basic drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 27, 91-97.
- Wilson, K. (1984). Sex-related differences in drug disposition in man. *Clinical Pharmacokinetics*, 9, 189-202.
- Yonkers, K.A., Kando, J.C., Cole, J.O., e.a. (1992). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *American Journal of Psychiatry*, 149, 587-595.

## AUTEUR

A.H. VEEFKIND is gepensioneerd klinisch chemicus; hij was tot 1-9-2000 werkzaam bij de Symfona Groep te Amersfoort.

Correspondentieadres: dr. A.H. Veefkind, Hulstlaan 11, 3852 GA Ermelo. E-mail: a.h.veefkind@tip.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd geaccepteerd voor publicatie op 19-4-2000.

## SUMMARY

Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics – A.H. Veefkind –

**BACKGROUND** There is a lack of information about differences in the treatment responses of men and women to drugs because hitherto women have been underrepresented in clinical trials. It is becoming increasingly clear that the recommended dosage of a particular drug does not always match the dosage that an individual actually requires.

**AIMS** To identify the state of the art and to estimate the clinical relevance.

**METHOD** This article reviews recent progress in the field of gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Review of the literature was done by Medline searches with the keywords gender, pharmacokinetics, pharmacodynamics and cytochrome P450.

**RESULTS** The sex-dependent activity of CYP isoenzymes can cause major differences in the hepatic metabolism of drugs. Data indicate that CYP3A4, and possibly also CYP2D6, is more active in women than in men. As for CYP1A2 and CYP2C19, however, the effects are reverse: more active in men than in women. The use of hormonal contraceptives reduces the activity of CYP2C19 still further. The influence of oestrogens and progestagens has hardly been investigated, but substantial kinetic effects have been reported occasionally. The pharmacokinetic parameters need to be absolutely clear before any precise conclusion can be drawn about the more complicated pharmacodynamic parameters in vivo.

**CONCLUSION** There are indications that prescription of identical doses for women and men may result in overdosing or underdosing, depending on the metabolic route.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 3, 163-171]

**KEYWORDS** cytochrome P450, gender differences, pharmacodynamics, pharmacokinetics