

Medikationsmanagement - Geschlechterspezifische Aspekte/Fachartikel

Die Medizin steht im 3. Millennium vor einer „neuen“ Herausforderung - der Gendermedizin [1]. Der Begriff „Gender“ kommt aus dem Englischen, wo zwischen dem biologischen Geschlecht (Sex) und dem sozialen Geschlecht (Gender) unterschieden wird. In vielen klinischen Gebieten finden unter dem Begriff „Gender-Medizin“ geschlechterspezifische Aspekte zunehmend vermehrt Berücksichtigung. Dies betrifft vielfältige medizinische Themen wie Aspekte der Gesundheitseinstellung, die Manifestation von Erkrankungen, die Auswahl der Arzneimittel bis hin zu unterstützenden Maßnahmen (Bewegungstherapie, Patientenschulungen, Psychotherapie). Auch die Pharmaindustrie muss seit der 12. Novelle zum Arzneimittelgesetz (AMG) mit der Änderung der Good Clinical Practice-Verordnung (GCP) seit 2005 innerhalb der klinischen Prüfung Geschlechterunterschiede analysieren und in der Fachinformation die Ergebnisse aufführen.

Gerade durch die immer komplexer werdende pharmakotherapeutische Behandlung ist auf dem Wege hin zur individualisierten Therapie der Geschlechteraspekt in vielen Teilbereichen zwar analysiert aber meist noch zu wenig beachtet. Relevante Aspekte geschlechterspezifischer Auswirkungen auf die Therapie und das Medikationsmanagement werden sowohl allgemein als auch speziell für einige Erkrankungsbereiche kompakt dargestellt.

Medikationsmanagement

Ausgangspunkt für das Medikationsmanagement als gesetzlich verankerte pharmazeutische Aufgabe ist eine Medikationsanalyse. Bei dieser vielfältigen Analyse werden arzneimittelbezogene Probleme erkannt und individuelle Maßnahmen mit dem Arzt und dem Patienten besprochen. Nach dieser Analyse schließt sich eine kontinuierliche Betreuung des Patienten an, um die vereinbarten Maßnahmen und deren Ergebnis kontinuierlich nachzuverfolgen sowie gegebenenfalls anzupassen.

Dieses Konzept wurde in Deutschland unter dem Begriff „Pharmazeutische Betreuung“ in zahlreichen Studien mit verschiedenen chronischen Erkrankungen evaluiert. Der weibliche Patientenanteil war meist höher als der von männlichen Patienten, was mit der Demographie und der allgemein höheren Frequenz an weiblichen Apothekenbesuchen begründet wird [87,88]. Die Beratungszeit bei teilnehmenden Männern war geringfügig höher, allerdings nicht statistisch signifikant [87].

Versorgungsaspekte

Alters- und geschlechtsspezifische Analysen zum Arzneimittelverbrauch von Krankenkassen zeigen übereinstimmend, dass die Behandlungsquote und die Arzneimittelverordnungquote bei Frauen höher sind. Bei Betrachtung der verordneten Arzneimittelgruppen zeigen sich Unterschiede beispielsweise bei Psychopharmaka (F>M), Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (F>M) oder Lipidsenker (F)

Durch die höhere Verordnungsdichte haben Frauen ein höheres Arzneimitteltherapierisiko. So finden sich bei Frauen unter 79 Jahren signifikant mehr Arzneimittelinteraktionen (drug-drug) als bei Männern. Frauen sind besorgter bezüglich ihrer Gesundheit und gehen öfter und früher zum Arzt als die Männer [2]. Eine Auswahl interessanter Recherchequellen mit geschlechterspezifischen Aspekten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tab. 1: Auswahl von Recherchequellen mit geschlechterspezifischen Inhalten		
Quelle	Kurzbeschreibung	Zugang
http://gendermeddb.charite.de	systematisches Archiv wissenschaftlicher Publikationen zu Geschlechterunterschieden in der Medizin (zahlreiche Selektionsmöglichkeiten wie Fachrichtung, Statistiken)	öffentlich zugänglich, Passwort notwendig
https://www.gendermed.info	Netzwerk um geschlechtsspezifische Erkenntnisse im öffentlichen Bewusstsein zu verankern	öffentlich zugänglich
https://gendermedwiki.uni-muenster.de	Austausch- und Wissensplattform zum Thema Gendermedizin	öffentlich zugänglich, Passwort notwendig
http://www.frauengesundheitsportal.de	sehr breite Themenvielfalt (von Alkohol bis Wechseljahre)	öffentlich zugänglich
http://www.maennergesundheitsportal.de	geringere Themenvielfalt (von Darmkrebs bis Urologische Erkrankungen)	öffentlich zugänglich
http://www.ema.europa.eu (find medicine ---> human medicines)	European public assessment reports (EPAR): Klinische Angaben - 4.2 Dosierung und Anwendung	öffentlich zugänglich
https://www.g-ba.de	Dossier zu Nutzenbewertung (Modul 4A): Subgruppenanalysen u.a. nach Geschlecht	öffentlich zugänglich

Gerade durch die immer komplexer werdende pharmakotherapeutische Behandlung ist auf dem Wege hin zur individualisierten Therapie der Geschlechteraspekt in vielen Teilbereichen zwar analysiert aber meist noch zu wenig beachtet (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Gender-Medizin und Geschlechteraspekte			Lit.
Fachgebiet	Geschlechterunterschiede	Auswirkungen	
Anästhesie	Lokalanästhetika (Bsp. Bupivacain, Ropivacain)	Dosierungsunterschiede	72,73,74
Dermatologie	Melanom	Aggressivität, Therapie(Zusatz-)nutzen Hautschutzmaßnahmen	75
Infektiologie	Erreger (u.a. MRSA)	Management (AM-Auswahl, UAWs) ABS-Strategien	76
Kardiologie	Herzinfarktzeichen Kardiovaskuläre Risiko- faktoren QTc-Zeitverlängerung	Aufklärung Schulung, Life-Style, Therapieeffektivität Monitoring	74,77,78
Neurologie	Epilepsie Multiple Sklerose Demenz/Alzheimer Parkinson Schlaganfall	Therapie- und Nebenwirkungsmanagement	79
Onkologie	Krebsanfälligkeit Krankheitsbewältigung Therapieerwartungen Therapieeffekte (Outcome) Verträglichkeit (Nebenwirkungen)	Therapie- und Nebenwirkungsmanagement	80, 90
Orthopädie	Knochen-/Muskelmasse Knorpelmasse (Arthrose)	Osteoporose, Frakturrisiko Sarkopenie pharmakogene Risiken Präventionsstrategien Endoprothetik	81, 82, 83
Pneumologie	Lungenvolumen Asthma COPD	Effekt von Noxen (Rauchen) Device-Auswahl Schulungsteilnahme	84,85
Psychiatrie	Lebenszeitprävalenzen (Bsp. Depression, Schizophrenie, Schmerzstörungen, Sucht)	Therapieauswahl, Nebenwirkungen	86

Pharmakologische Aspekte

Bei Betrachtung pharmakologischer Unterschiede ist die Evidenz für geschlechterspezifische Aspekte im Bereich der Pharmakokinetik am größten. Dabei stehen vor allem die Aspekte der Metabolisierung und Elimination über enzymatische Prozesse wie der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP-Enzyme) und Effluxtransporter wie *P-Glykoprotein (P-gp)* im Fokus [3].

Das Ausmaß der vielen in Tabelle 3 zusammengefassten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern ist meistens klein (< 20 %). Ab einem Unterschied von über 20 % wird es klinisch bedeutsam. Eine Analyse von 69 neuen Arzneimitteln (FDA Zulassung 09/2007 bis 08/2010) ergab, dass die 73 % keine geschlechterspezifischen Unterschiede aufwiesen. Bei 8

Prozent bestanden pharmakokinetische Unterschiede von unter 20 % und bei 20 Prozent von über 20 %. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung war bei den untersuchten Arzneimitteln jedoch nicht notwendig [4].

Bei den vielfältigen Arzneimittelinteraktionen lassen sich aus dem jeweiligen Genderrisiko (siehe Tabelle 4) viele unterschiedliche Ansatzpunkte aber auch Fragestellungen im Medikationsmanagement ableiten (siehe Tabelle 5).

In den letzten Jahren wurden pharmakodynamische Unterschiede analysiert, so bei kardiovaskulären Therapien (Antikoagulation, Beta-Blocker, Calciumkanal-Blocker, Statintherapie), der Schmerztherapie und der Onkologie [3,89,90].

Tab. 3: Pharmakokinetische Parameter und Auswirkungen des Alters und des Geschlechtes		
Parameter	Effekte des Alterns	Geschlechterunterschiede
Absorption	↓ gastrale Sekretion ↑ Magen-pH ↓ gastrointestinale Motilität ↓ gastrointestinaler Blutfluß ↓ AM-Transporter (P-gp)	Magen pH (F: 2,59; M: 1,92) Magenentleerungsgeschwindigkeit (M > F) Orale Bioverfügbarkeit (F > M) Positiver Food-Effekt (F > M) ADH-Enzymaktivität (M > F)
Distribution	↓ Körperwasser ↓ Muskelmasse ↓ Albumin ↑ Körperfett	Verteilungsvolumen: lipophile AM (F > M) hydrophile AM (M > F) Muskelmasse (M > F) freie Arzneistoffkonzentration (AM-spezifisch)
Metabolisierung	↓ Enzyminduktion ↓ Hepatischer Blutfluß ↓ CYP-Aktivität	M: höhere Aktivität CYP 1A2, 2B6, 2D6, 2E1, Thiopurinmethyltransferase F: höhere Aktivität CYP 3A4
Elimination	↓ GFR ↓ Renaler Blutfluß	Renale Clearance (M > F)

Tab. 4: Arzneimittelinteraktionen und Geschlechterrisiko							
Angriffspunkte von Arzneimittelwechselwirkungen		drug-drug	drug-disease	drug-alcohol	drug-food	drug-herbs	drug-smoking
pharma-kokinetisch	Liberation	x			x		
	Absorption	x			x	x	
	Distribution	x					
	Metabolisierung	x		x	x	x	x
	Elimination	x					
pharmakodynamisch		x	x	x		x	x
Genderrisiko		F > M	F > M	M > F	F > M	F > M	M < F

Tab. 5: Medikationsmanagement - geschlechterspezifische Unterschiede	
Polypharmazie (> 5 Arzneimittel)	Frauen > Männer
PIM-Quote	Frauen > Männer
Nebenwirkungsrate	Frauen > Männer
Sturzrisiken/-häufigkeit	Frauen > Männer
Selbstmedikation	Frauen > Männer
Komplementäre Arzneimittel	Frauen > Männer
Arzneimittelmissbrauch	Frauen > Männer
orale Bioverfügbarkeit	Frauen > Männer
Rauchen	Frauen > Männer
Alkoholkonsum	Frauen < Männer
Adhärenz mit	
chronischer Medikation	Frauen < Männer
Antihypertensive Therapie	Frauen < Männer
Antiosteoporotische Therapie	Frauen > Männer
Antiretrovirale Therapie	Frauen < Männer
Augentropfen	Frauen > Männer
Oralen Zytostatika (Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Immunmodulatorische Wirkstoffe)	Frauen = Männer
Statine	Frauen < Männer

Onkologische Aspekte

Geschlechterunterschiede zeigen sich in der Onkologie unter anderem in der Krebsanfälligkeit, der Krankheitsbewältigung, der Therapieerwartungen, der Therapieeffekte (Outcome) als auch auf die Verträglichkeit der Therapie (Nebenwirkungen) [5-9]. Gerade der hohe Anwenderanteil von komplementären Arzneimitteln bei Frauen kann wiederum zu einem höheren Arzneimitteltherapiesicherheitsrisiko führen [10,11].

Im Bereich der Pharmakodynamik sind in der Onkologie Aspekte der geschlechterunterschiedlichen Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren von Bedeutung sowie auch zunehmend Mutationsanalysen (Bsp. BRAF-Mutationen bei Lungenkrebs z.T. mehr bei Frauen), die eine zielgerichtete Therapie und damit bestimmte Arzneimittel (BRAF- und MEK-Inhibitoren) bedingen sowie gewisse Nebenwirkungen dann gehäuft bei Frauen erwarten lassen (z.B. an Haut und Auge) [12,13].

Höhere **Nebenwirkungsraten** bei Frauen werden durch pharmakokinetische Unterschiede erklärt. Die Abhängigkeit des Geschlechtes auf die Wirkstoffblutspiegel (AUC und/oder Cmax) lässt sich bei den neueren Onkologika und Supportiva aus den klinischen Prüfungen ableiten. Diese sind meist jedoch nicht klinisch relevant (z.B. AUC bei Nilotinib 17 Prozent und Aprepitant 14 Prozent) [14]. Das wohl bekannteste Beispiel für höhere Nebenwirkungen (Schweregrad >3) bei Frauen ist die Analyse für 5-Fluororacil mit signifikant mehr Stomatitis, Leukopenien und Diarrhoen [15].

Von zunehmendem Interesse sind die Aktivitäten von Efflux-Transportsystemen (Expression, genetische Polymorphismen) und die pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen, die einerseits substanzspezifisch sind und andererseits hämatologische Nebenwirkungen/Toxizitäten zeigen können

[16,17]. Eine Blutspiegelkontrolle (TDM) ist derzeit für die meisten TKIs unüblich und nur bei speziellen Fragestellungen sinnvoll [16].

Unter den Efflux-Transportsystemen ist dies vor das p-Glykoprotein (ABC-Familie). Die Reduktion des hepatischen p-Glykoproteins bei der Frau (2,4-fach) führt zu einer geringeren Elimination zahlreicher Zytostatika (Vinca-Alkaloide, Docetaxel, Doxorubicin, Etoposid) und damit mehr Nebenwirkungen (Myelosuppression, gastrointestinale Toxizität) [18].

Auch bei manchen monoklonalen Antikörpern gibt es relevante Geschlechterunterscheide. Beim Antikörper Bevacizumab haben Frauen eine um 17 bis 26 Prozent geringere intrinsische Clearance und folglich auch mehr Nebenwirkungen (Hypertonie, Obstipation, abdominale Schmerzen). Die geringe Clearance zeigt sich auch bei Cetuximab (25 %), Rituximab (37 %) und Ofatumumab (14 - 25 %) [19]. Beim B-Zell-Lymphom ergab eine geschlechtsspezifische Dosiserhöhung bei den Männern von Rituximab (Männer 500mg/m², Frauen 375 mg/m²) in einer Phase-II-Studie eine Outcomeangleichung der Geschlechter [20].

Therapiebedingte Nebenwirkungen mit dem jeweiligen Geschlechterrisiko sind in Tabelle 6 für fortgeschrittene Tumore zusammengefasst [21,22]. Das Tumorlysesyndrom als onkologischer Notfall tritt bei zytotoxischer Therapie mehr bei männlichen Krebspatienten auf. Das Hyperurikämierisiko an sich ist geschlechterabhängig vor allem vor der Menopause (M>F) und gleicht sich dann postmenopausal an (M=F).

Aspekte bei der Supportivtherapie

Das Nebenwirkungsmanagement kann ebenfalls geschlechterspezifische Risiken erhöhen wie beispielsweise die QTc-Verlängerung bei Frauen unter SSRI und mit AM-Kombinationen gegen Übelkeit/Erbrechen (Setrone). Im Rahmen der Behandlung mit Analgetika (Diclofenac, COX-II-Hemmer), Benzodiazepinen und Protonenpumpeninhibitoren sind keine geschlechterspezifischen Behandlungserfolge bekannt [23].

Frauen sollten den Vorgaben der FDA von 2013 folgend bei Schlafproblemen unabhängig vom Alter mit 5 mg nur die halbe Tagesmaximaldosis bei Zolpidem (Z-Analoga) erhalten, bedingt durch pharmakokinetischen Unterschiede (Verteilung: Wasser-Fett-Verhältnis) [24]. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) folgt im März 2014 dieser geschlechtsbezogenen Dosierung nicht, nimmt aber das erhöhte Risiko zur morgendlichen Fahruntüchtigkeit in die Produktinformation auf, rät zur geringsten Dosis und begrenzt im Alter (> 65 Jahre) die Zolpidem-Dosis auf 5 mg [25]. Das geringere Risiko bei Männern liegt mit am Testosteron, welches die enzymatische Aktivität des abbauenden Cytochroms CYP 3A4 erhöht.

Vitamin D(3) gewinnt bei zahlreichen Krebserkrankungen auch zur Therapieunterstützung immer mehr an Bedeutung (u.a beim Multiplem Myelom, Brustkrebs, Darmkrebs) und zeigt bei Frauen einen stärkeren immunmodullierenden Effekt. Zahlreiche Wirkstoffe verringern den Vitamin-D-Blutspiegel, darunter auch Taxane, Cyclophosphamid und Aromatasehemmer [26]. Insgesamt haben in der deutschen Allgemeinbevölkerung nur etwa 40 Prozent einen ausreichenden Vitamin-D-Spiegel [27]. Auch wenn die Studien und Bestimmungen schwer vergleichbar sind, haben Frauen häufiger als Männer einen suffizienten Vitamin D-Spiegel (Anteil 25-OH-Cholecalciferol > 25 nmol/l) [28].

Nach einer Stammzelltransplantation (SZT) ist das Risiko für Knochenbrüche deutlich erhöht - bei Frauen achtfach und bei Männer sieben- bis neunfach. Pharmakogene Risiken durch hochdosierte Steroide und einen veränderten Calcium- sowie Vitamin-D-Stoffwechsel erhöhen das Langzeitrisiko für Frakturen. Daher sollte vor und sechs Monate nach der SZT die Knochendichte bestimmt werden [29].

Tab. 6: Genderunterschiede bei Therapienebenwirkungen (Fortgeschrittene Tumore)	
Depression	Frauen > Männer
Dysphagie	Frauen < Männer
Dyspnoe	Frauen < Männer
Fatigue	Frauen > Männer
Geschmacksveränderungen	Frauen > Männer
Gewichtsverlust > 10 %	Frauen < Männer
Schlafprobleme	Frauen > Männer
Schmerzen	Frauen > Männer
Trockener Mund, Mukositis	Frauen > Männer
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Frauen > Männer

Medikationsmanagement in der Onkologie

Die längere Magen-Darm-Passagezeit bei Frauen kann einerseits von Vorteil sein bei Intoxikationen wie das Beispiel Imatinib-Überdosierung zeigt [30], andererseits aber auch wiederum von Nachteil durch höhere Plasmaspiegel und Interaktionsrisiken (drug-food) durch längere Verweilzeit im Magen. Dies hat Konsequenzen für die optimale Einnahme von Lapatinib - mindestens 60 min vor einer Mahlzeit (gilt auch für Erlotinib und bei Nilotinib sogar 2 h) und beeinflusst die Adhärenz [31,32].

Die überwiegende Mehrzahl der postmenopausalen Patienten haben bei Therapiebeginn mit Aromatasehemmern einen Vitamin-25(OH)D-Spiegel unter <30 ng/ml (78 - 88 %). Durch eine Anhebung des Spiegels (Zielwert: ≥ 40 ng/ml) lassen sich Muskel-Skelett-Schmerzen unter Aromatasehemmern verringern (OR: 0,12, KI 0,03 - 0,40) [33].

Die Kardiotoxizität der Antrazykline (Doxorubicin, Epirubicin) und einiger TKIs, die Oto- und Nephrotoxizität von Cisplatin und die Neurotoxizität von Ifosphamid ist bei Frauen ausgeprägter [34,35]. Corticosteroide wie Prednisolon haben bei Frauen eine kurze Halbwertszeit. Die Sorge um Steroid-Nebenwirkungen ist bei Frauen größer, was wiederum die Adhärenz beeinflusst [36].

Antihistaminika sowie Setrone führen bei Frauen häufiger zu schweren kardialen Nebenwirkungen (Arrhythmien) [23] Männer zeigen unter Rituximab häufiger Hypersensitivitätsreaktionen [19]. Unter einer Androgensuppression bei Prostatakrebs ist das Risiko für eine QT-Intervall-Verlängerung und solchen mit einer QT-Intervall-verlängernden Begleittherapie oder mit Arzneimitteln, die Torsade de pointes hervorrufen können, erhöht und eine Nutzen/Risiko-Abwägung vor Beginn der Therapie durchzuführen [37,38,39].

Für den Umgang mit komplementären Arzneimitteln sind evidenzbasierte Informationen zum Beispiel in Form von Veranstaltungen oder schriftlichem Material notwendig [10]. Auch sollte dabei der Geschlechteraspekt nicht nur bei Brustkrebs und gynäkologischen Tumoren im Fokus stehen.

Adhärenzunterschiede

Viele bekannte Faktoren beeinflussen die Adhärenz, die sich in 5 Faktortypen einteilen lassen: patientenbezogene Faktoren (wie Alter, Geschlecht), krankheitsbezogene Faktoren, therapiebezogene Faktoren, soziale/ökonomische Faktoren und versorgungsbezogene Faktoren [32, 40]. Bedingt durch die zunehmende Oralisierung der Krebstherapie stellt sich auch hier die Frage nach Geschlechterunterschieden bei der Adhärenz [32]. Die suboptimale Adhärenz bei oralen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) stellt ein Schlüsselement im täglichen Management dar, etwa bei der CML-Therapie [41]. Neuere Studien zeigen bei TKIs und anderen „Zytoralia“ (Capecitabin, Temozolomid, Immunmodulierende Substanzen: Lenalidomid, Thalidomid) keine geschlechterabhängige Adhärenz [42,43,44]. Im Fokus der Ärzte und Apotheker sollte die schlechtere Adhärenz vor allem bei zyklischen Dosisregimen stehen [42]. Auch ist die Adhärenz bei Einnahmen zum Essen größer [32].

Eine Analyse zur Therapietreue bei Patienten mit metastasierten Krebserkrankungen (Brustkrebs, Prostatakrebs) ergab keine geschlechterspezifischen Unterschiede nach 12 Monaten Erstbehandlung mit Bisphosphonaten [45]. In der Praxis treten zahlreiche Nebenwirkungen bis auf die gastrointestinalen und infusionsbedingten Effekte meist erst deutlich später auf und sollten von der Apotheke bei dieser Wirkstoffgruppe immer im Fokus stehen.

Aspekte bei muskulo-skelettalen Erkrankungen

Krankheiten des Muskel- und Skelettsystems gehören in Deutschland zu den häufigsten chronischen Erkrankungen und verlangen oftmals eine umfangreiche Versorgung. So betreffen beispielsweise Rückenschmerzen, Osteoporose und rheumatoide Arthritis signifikant häufiger Frauen (siehe Tabelle 7). Männer sind primär physiologisch stärker gebaut und verfügen somit über eine bessere muskuloskelettale Ausgangslage [46].

Im Rahmen der Präventionsstrategien sollten bekannte Risikofaktoren wie Bewegungsmangel, Rauchen, Ernährung und knochenschädliche Arzneimittel stärker im Fokus stehen. Das Bewusstsein für Risikofaktoren ist bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern. Damit sollten gerade auch Männer in die präventiven Möglichkeiten einbezogen werden und hinsichtlich der Präventivmaßnahmen eine geschlechterspezifische Ausrichtung erfolgen. Diese Notwendigkeit haben auch Krankenkassen erkannt. Die Teilnahmeraten an verhaltenspräventiven Maßnahmen in den Bereichen Gewichtsreduktion, gesunde Ernährung, Stressbewältigung/Entspannung und Bewegung ist bei Frauen mit 20,1 % doppelt so als bei Männern (10,9 %) [91].

Osteoporose

Das Zusammenspiel von Calcium und Vitamin D ist für einen gesunden Knochenstoffwechsel und damit auch für die Osteoporoseprävention wichtig. Geschlechterspezifische Unterschiede bei der täglichen Zufuhr über die Ernährung als auch die Supplementierung wurden ermittelt. Die Empfehlung für die tägliche Calciumzufuhr (1000 mg) unterschreiten nach der Nationalen Verzehrstudie II mehr Frauen (55 %) als Männer (46 %). Frauen nehmen über die Ernährung weniger Vitamin D (2,2 µg/d vs. 2,9 µg/d) auf und liegen damit unter der empfohlenen Zufuhr. Frauen unterstützen häufiger durch Supplemente [47].

Seit einiger Zeit wird auch die Auswirkung der veganen Ernährung auf die Knochengesundheit diskutiert. Die vegane Ernährung erhöht das Frakturrisiko um ca. 30 Prozent im Vergleich zu Fleisch- und Fischessern bzw. Vegetariern (EPIC-Oxford Studie). Auch erreichen 92 Prozent der Veganer die empfohlene tägliche Calciummenge von 1000 mg nicht [48]. Nach verschiedenen Erhebungen sind mehr Frauen als Männer Veganer.

Die wichtige regelmäßige Überprüfung der Patientenmedikation auf pharmakogene Risikoarzneimittel ist schon sehr lange Bestandteil der S3 Leitlinie Osteoporose der DVO. Nur in der Praxis bestehen hier noch einige Defizite. Bei der sekundären Osteoporose ist die Langzeitanwendung von Corticoiden ein geschlechterunabhängiger Risikofaktor für Frakturen.

Die Adhärenz ist außerhalb von klinischen Studien sehr niedrig, vor allem bei der oralen Therapie mit Bisphosphonaten. Bei Frauen ist nach einer italienischen Patientenbefragung (n=2191, Hüftfrakturen) die Therapieabbruchrate um die Hälfte niedriger (OR: 0.49; CI: 0.37-0.45) [49].

Bei den Bisphosphonaten ist das Risiko für atypische Oberschenkelfrakturen neben der Therapiedauer auch vom Geschlecht anhängig. Frauen sind deutlich gefährdeter (RR = 3.1, CI: 1.1-8.4) als Männer durch geringere morphologische sowie biomechanische Skelett-Kompensationen [50,51].

Rheumatoide Arthritis

Die Lebenszeitprävalenz der Rheumatoiden Arthritis ist geschlechterabhängig mit einer höheren altersabhängigen Prävalenz für Frauen (Bsp. 60 - 69. Jahre: Frauen 4,9 % und Männer 2,9 %) [52]. Der Gipfel der Neuerkrankungsrate liegt bei Frauen im Alter zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern im Alter von 65-75 Jahren.

Geschlechterspezifische Unterschiede gibt es bei den Krankheitssymptomen (Schmerzen) und im Krankheitsverlauf (Remission). Frauen weisen eine höhere Schmerzempfindlichkeit und eine niedrigere Schmerzschwelle auf. Das hat Auswirkungen auf die Schmerzstärke und das Schmerzmanagement (Analgetika, Corticoide). Auch ist die Funktionsfähigkeit stärker beeinträchtigt und der medikamentöse Behandlungserfolg niedriger (Remissionsarte und -dauer). Studien zeigen höhere MTX-Dosen bei Frauen, aber höhere Steroid-Dosen beim Mann [53]. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang die höhere hepatische Clearance von Methylprednisolon bei Frauen (CYP 3A4-Aktivität). Dennoch reagieren Frauen empfindlicher auf die Glucocorticoide als Männer (Rezeptorempfindlichkeit). Im Fokus der Apotheke sollte die höhere Sorge der Frau gegenüber Steroid-Nebenwirkungen stehen, was die Adhärenz minimiert.

Im Rahmen der Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Methotrexat nehmen Männer weniger Folsäure [54]. Eine Analyse von deutschen Krankenkassendaten (2009-2013, N = 12.451) zeigt eine Folsäureverordnung bei nur 73 Prozent der MTX-Patienten. Eine Geschlechterbetrachtung erfolgte dabei leider nicht. Insgesamt scheint aber die Adhärenz bei MTX nicht vom Geschlecht abhängig [55].

Das weibliche Geschlecht zeigt höhere MTX-Spiegel (AUC), was mit der geringeren Clearance und der geschlechterspezifischen Carrier-vermittelter Absorption bisher erklärt wird.

Tabelle 7: Genderunterscheide bei Muskel- und Skeletterkrankungen		
Krankheitsbild/AMTS	Geschlechter-verteilung	Anmerkung
Rheumatischer Formenkreis		
Arthrose	F > M	Lebenszeitprävalenz und Risiko

Fibromyalgie	F > M	
Morbus Bechterew	F > M	
Rheumatoide Arthritis	F > M	Testosteron wirkt entzündungshemmend
Gicht	F < M	Östrogene puffern Harnsäurewert
Osteoarthrose	F > M	Frauen haben weniger Knorpelmasse
Knochen/Muskeln		
Osteoporose	F > M	Anteil sekundäre Osteoporose: Frauen (30%) < Männer (30 - 60 %) Männer haben eine höhere Knochenmineraldichte
Frakturen: Wirbelsäule, Hüfte, distaler Radius	F > M	Männer haben „dickere“ Knochen (Kortikalis) und erleiden im Schnitt 10 Jahre später eine Fraktur
Frakturen: Mittelgesicht	F < M	Unterschiedliche Frakturursachen: Sturz F:M (1:1,1) Rohheitsdelikte F:M (1:12)
Mortalität nach osteoporotischen Frakturen	M > F	
Sarkopenie	F > M	
Arzneimitteltherapie		
Bisphosphonat-Nebenwirkungen (atypische Frakturen, Kiefernekrosen)	F > M	Biomechanische Kapazität des Femurs und Extremitätengeometrie
Adhärenz mit Osteoporose-Medikation	F > M	

Aspekte bei pneumologischen Erkrankungen

Lungenerkrankungen nehmen mit steigender Tendenz zu und sind gekennzeichnet von einer entscheidenden Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei den Krankheitsbildern Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, Bronchitis und chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen (COPD) zeigen sich bei der Häufigkeit, Beeinträchtigung und Ausprägung ebenfalls Geschlechterunterschiede [56,57]. Hierbei spielen wiederum anatomische Aspekte, Hormone sowie weitere Faktoren (Komorbiditäten, Rauchen) eine wichtige Rolle bei der Erklärung der Unterschiede. Die steigenden Erkrankungs- und Sterberaten an Lungenkrebs bei den Frauen im Vergleich zur Abnahme bei den Männern spiegeln die geschlechtsspezifischen Trends beim Rauchverhalten bis etwa zur Jahrtausendwende wider [58].

Beim kindlichen Asthma erkranken mehr Jungen bis zu 2-mal häufiger als Mädchen. Dieser Geschlechterunterschied verändert sich mit zunehmendem Lebensalter. Die Überempfindlichkeit des Bronchialtraktes lässt bei Jungen im Alter nach. Bei den Erwachsenen erkranken mehr Frauen an Asthma als Männer [59]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei COPD ist bei Frauen niedriger. Das zeigt sich schon bei Betrachtung der geschlechterunterschiedlichen Ausprägung der Krankheitssymptome (siehe Tabelle 7). Somit verwundert es auch nicht, wenn der Arzneimittel Effekt bezogen auf die klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität etwa beim krankheitsspezifischen Instrument Saint George's Respiratory Questionnaire bei Frauen höher ausfällt.

Dyspnoe	F > M
Chronischer Husten	F > M
Sputum-Produktion	F < M
Depression	F > M
Angst	F > M
Fatigue	F > M

Therapeutische Maßnahmen sollten nach dem Weißbuch Lunge 2014 bei Asthma stärker auf die Aspekte Prävention und Patientenschulung ausgerichtet sein. Auch bei COPD ist die regelmäßige und korrekte Einnahme der Arzneimittel wichtig. Die Adhärenz wird von der Sorge um Corticoid-Nebenwirkungen bestimmt. Bei Frauen sind diese Ängste ausgeprägter [36]. Frauen sind anfälliger für Gewichtszunahme und Knochenschwund (GIO) [60]. Zigarettenrauchen hat bei Frauen als Hauptauslöser für COPD eine höhere „lungenzerstörend“ Wirkung. Die Aktivität von CYP 1A2 ist bei der Frau geringer ausgeprägt und damit durch die Enzyminduktion der oxidative Stress durch die Rauchmetabolite höher. An drug-smoking-Interaktionen mit Psychopharmaka (Clozapin, Olanzapin) auf der Ebene der Metabolisierung (siehe Tabelle 3) muss gedacht werden, gerade auch bei stationären Aufenthalten [61].

Die Deposition inhalativer Wirkstoffe ist bei der Frau durch die engeren Atemwege geringer. Damit ist der korrekte Inhalationsprozeß (Kopf überstrecken) besonders wichtig.

Die Durchführung der korrekten Inhalationsschritte unabhängig vom Device ist bei Männern suffizienter (88 % vs. 77 %) wie auch der Umgang mit Peak-Flow-Metern. Frauen halten den Atem kürzer an als Männer (< 10 Sekunden) [63,64]. Dieser Aspekt sollte bei der Patientenschulung besonders das weibliche Geschlecht im Fokus stehen. Männer nehmen solche Schulungsangebote seltener war als Frauen.

Ausblick

Der Wunsch nach notwendigen geschlechterspezifischen evidenzbasierten Leitlinien findet sich schon länger. Damit lässt sich die gesundheitliche Versorgung auf die jeweiligen Eigenheiten und Bedürfnisse für Frauen und Männer zuschneiden und die Versorgungsqualität verbessern [65]. Das schließt geschlechtsspezifische Präventionsstrategien mit ein (z.B. Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen). Sind in der Kardiologie schon erste Fortschritte spürbar, fehlen diese in vielen medizinischen Bereichen, so auch in der Onkologie [66].

Unterschiede wurden ebenfalls beim Arztgeschlecht in Bezug auf das Krankheitsmanagement ermittelt, wiederum bei kardiologischen und onkologischen Patienten [67,68]. Ärztinnen behandeln nach einer Analyse im Krankenhaus leitlinienkonformer, mit einem patientenorientierterem Gesprächsstil mit längeren Gesprächsstil (patientenorientierter) und längeren Visiten [69].

Um die Diagnose und Therapie von chronischen Erkrankungen optimal auszurichten, ist es für die personalisierte Medizin wichtig, das Geschlecht systematisch zu berücksichtigen. Wichtig ist dabei auch die Verknüpfung mit der elektronischen Verordnungsunterstützung in der Praxis wie in der Klinik (eAMTS) um dem Ziel des Medikationsmanagements nach einer wirksamen und verträglichen Therapie noch näher zu kommen [70].

Analysen zur geschlechterspezifischen unerwünschten Arzneimittelereignissen und -kombinationen zeigt das Potential für weitere und sicherlich spannende AMTS-Bewertungen auf [3,71].

Anschrift des Verfassers

Dr. rer. nat. Dipl.-Pharm. Dirk Keiner

Fachapotheker für Klinische Pharmazie und Offizin-Pharmazie
Zentralapotheke Sophien- und Hufeland-Klinikum gGmbH
99425 Weimar

Literatur

- [1] Baggio G et al. : Gender medicine: a task for the third millennium. Clin Chem Lab Med 2013;51(4):713-727.
- [2] Venturini CD et al.: Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. Clinics 2011;66(11):1867-1872.
- [3] Franconi F, Campesi I: Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. Br J Pharmacol 2014;171(3):580-594.
- [4] Copeland V et al.: Sex-Differences in Exposure for FDA Approved New Molecular Entities (NMEs) 2007-2010: Exposure Based Dosing in Subgroup Populations. 2011.
<http://slideplayer.com/slide/4638727/#>
- [5] Dorak MT, Karpuzoglu E: Gender Differences in Cancer Susceptibility: An Inadequately Addressed Issue. Front Genet 2012;3:268.
- [6] Söllner W: Gender-Aspekte in der Onkologie. Wie erleben und bewältigen Männer eine Krebserkrankung? Hämatologie & Onkologie 2001;2:74-75.
- [7] Wessels H et al.: Gender-Related Needs and Preferences in Cancer Care Indicate the Need for an Individualized Approach to Cancer Patients. Oncologist 2010;15(6):648-655.
- [8] Koyama A et al.: Gender differences in cancer-related distress in Japan: a retrospective observation study. BioPsychoSocial Medicine 2016;10(10).
- [9] RKI: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. November 2016.
URL:http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
- [10] Huebner J et al.: A Lecture Program on Complementary and Alternative Medicine for Cancer Patients - Evaluation of the Pilot Phase. J Canc Educ 2015;30:340-343.
- [11] Molassiotis A et al.: Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Annals of Oncology 2005;16:655-663.
- [12] Agustoni F et al.: Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer: ocular disorders. Cancer Treat Rev 2014;40(1):197-203.
- [13] Nguyen-Ngoc T et al.: BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015;10(10):1396-1403

- [14] Fadiran EO, Zhang L: Effects of Sex Differences in the Pharmacokinetics of Drugs and Their Impact on the Safety of Medicines in Women. In: Harrison-Woolrych M: Medicines For Women. Springer International Publishing Switzerland, 2015, S. 41-68.
- [15] Sloan JA et al.: Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1491-1498.
- [16] Terada T et al.: Management of dose variability and side effects for individualized cancer pharmacotherapy with tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics* 2015;152(8):125-134.
- [17] Vericat JM et al.: Prognostic impact of novel gene polymorphisms in newly diagnoses acute myeloid leukaemia adults undergoing induction chemotherapy. *Eur J Hosp Pharm* 2015;22(Suppl.1):A137.
- [18] Davis M: Gender differences in p-glycoprotein: drug toxicity and response. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6439-6440.
- [19] Schmetzer O, Flörcken A: Sex Differences in the Drug Therapy for Oncologic Diseases. In: Regitz-Zagrosek V: Sex and Gender Differences in Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2012;411-442.
- [20] Pfreundschuh M et al.: Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 2014;123:640-646.
- [21] Miller S et al.: Patterns of depression in cancer patients: an indirect test of gender-specific vulnerabilities to depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2011;46(8):767-774.
- [22] Wong E et al.: Gender differences in symptoms experienced by advanced cancer patients: a literature review. *Reviews in Health Care* 2013;4(2):41-153.
- [23] Marosi C: Gender aspects of treatment and drug related toxicity in medical oncology. *Wien Med Wochenschr.* 2006;156(19-20).534-540.
- [24] FDA: Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). 1-10-2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM335007.pdf>
- [25] EMA: PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next-morning impaired driving ability and mental alertness. 07 March 2014; EMA/129598/2014.
- [26] Gröber U, Holick MF, Kisters K: Vitamin D3 und Arzneimittel. *MMP* 2011;(34)10: 377-387.
- [27] Zittermann A, Pilz S: Vitamin D in Klinik und Praxis. *Dtsch Med Wochenschr* 2017;142(8):601-616.
- [28] Linseisen J et al.: Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Erkrankungen. DGE 2011. <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf>
- [29] Pundole XN et al.: Increased Incidence of Fractures in Recipients of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2015;33(12):1364-1370.
- [30] Iketani O et al.: Suicide attempt with an overdose of imatinib. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74(5): 890-892.
- [31] Kang SP, Ratain MJ: Inconsistent labeling of food effect for oral agents across therapeutic areas: differences between oncology and non-oncology products. *Clin Cancer Res*

2010;16(17):4446-4451.

[32] Mathes T et al.: Adherence influencing factors - a systematic review of systematic reviews. Archives of Public Health 2014;72:37.

[33] Prieto-Alhambra D et al.: Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: the B-ABLE prospective cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2012 Jun;133(3):1159-1167.

[34] Baradaran A et al.: Cisplatin; nephrotoxicity and beyond. Ann Res Antioxid 2016;1(2):e14.

[35] Ventura-Clapier R et al.: Sex differences in anthracycline cardiotoxicity. Ital J Gender-Specific Med 2016;2(2):47-54.

[36] Cooper V et al.: Patient-reported side effects, concerns and adherence to corticosteroid treatment for asthma, and comparison with physician estimates of side-effect prevalence: a UK-wide, cross-sectional study. NPJ Prim Care Respir Med; 2015; 25:15026. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.26.

[37] Van Poppel H, Tombal B: Cardiovascular risk during hormonal treatment in patients with prostate cancer. Cancer Manag Res 2011;3:49-55.

[38] BfArM: Aufforderung zur Textanpassung. Arzneimittel zur Androgendeprivationstherapie: Verlängerung des QT-Intervalls. www.bfarm.de -> Arzneimittel -> Pharmakovigilanz -> Risikoinformationen -> Risikobewertungsverfahren (6. November 2014).

[39] Goebell PJ, Lipp HP: Pharmakologie in der Uro-Gynäkologie. Thieme-Refresher Onkologie 2016;8:R25-R40.

[40] Schneider SM et al.: Interventions to promote adherence with oral agents. Semin Oncol Nurs 2011;27(2):133-141.

[41] Gater A et al.: Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. Leuk Res 2012;36(7):817-825.

[42] Timmers L et al.: Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agents. Acta Oncologica 2014;53(2):259-267.

[43] Rided A et al.: Pharmacist's role on adherence and literacy in a cancer outpatient setting. Eur J Hosp Pharm 2015;22(Suppl.1):A82.

[44] Kekäle M: Chronic Myeloid Leukemia Patients' Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors in Finland: A Journey of Eighty-six Patients. Dissertation Universität Helsinki 2016(51) URL: <http://hdl.handle.net/10138/165248>

[45] Hadij P et al.: Gender differences in persistency to bisphosphonates in patients with metastatic breast and prostate cancer. Int J Clin Pharmacol Ther 2014;52(5):352-359.

[46] Haindl PM: Genderspezifische Aspekte in der Krankheitsaktivitätsmessung der rheumatoiden Arthritis. rheuma plus 2011;4:6-9.

[47] Max Rubner Institut: Ergebnisbericht Teil 2. Nationale Verzehrstudie II. 2008 https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf

[48] Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. Eur J Clin Nutr 2007; 61(12):1400-1406.

[49] Carnevale V et al.: Osteoporosis intervention in ambulatory patients with previous hip fracture: a multicentric, nationwide Italian survey. Osteoporos Int 2006;17(3):478-483.

[50] Kharazmi M et al.: Gender related difference in the risk of bisphosphonate associated atypical femoral fracture and osteonecrosis of the jaw. Ann Rheum Dis 2014;73(8):1594.

- [51] Schilcher J et al.: Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop* 2015;86(1):100-107.
- [52] Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C: Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013;56:678-686.
- [53] Tokunaga T et al.: Sex Differences in the Effects of a Biological Drug for Rheumatoid Arthritis on Depressive State. *Open Rheumatol J* 2015; 9:51-56.
- [54] Verstappen SMM, Owen SA, Hyrich KL: Prediction of response and adverse events to methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2012; 7(5):560-567.
- [55] Hope HF et al.: Psychological factors predict adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis; findings from a systematic review of rates, predictors and associations with patient-reported and clinical outcomes. *RMD Open* 2016;2(1):e000171.
- [56] Han MK et al.: Gender and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Why It Matters. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1179-1184.
- [57] Blotzik E et al.: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Asthmapatienten in der Hausarztpraxis. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:873-878.
- [58] RKI: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. November 2016.
URL:http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
- [59] Krämer U et al.: What can reunification of East and West Germany tell us about the cause of the allergy epidemic? *Clin Exp Allergy* 2015;45(1):94-107.
- [60] Rizk AK et al.: Sex Differences in the Effects of Inhaled Corticosteroids on Weight Gain among Patients with Asthma. *ISRN Pulmonology* 2012, Article ID 138326, doi:10.5402/2012/138326
- [61] Lucas C, Martin J: Smoking and drug interactions. *Aust Prescr* 2013;36:102-104.
- [62] Camp PG, Goring SM: Gender and the Diagnosis, Management, and Surveillance of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Thorac Soc* 2007;4:686-691.
- [63] Hirose M et al.: Sex differences in use of inhalants by elderly patients with asthma. *Clin Interv Aging* 2015;10:1305-1310.
- [64] Zein JG, Erzurum SC: Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(6):28.
- [65] Weinbrenner S, Lönnfors S, Babitsch B: Gender: Neue methodische Herausforderungen bei der Leitlinienentwicklung. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen* 2010;104:547-553.
- [66] Fajkovic H et al.: Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World Journal of Urology* 2011;29(4):457-463.
- [67] Baumhäkel M et al.: Influence of gender of physicians and patients on guideline-recommended treatment of chronic heart failure in a cross-sectional study. *Eur J Heart Fail* 2009;11(3):299-303.
- [68] Ramirez AG et al.: Physician Gender Differences in General and Cancer-Specific Prevention Attitudes and Practices. *J Cancer Educ* 2009;24(2):85-93.
- [69] Tsugawa Y et al.: Comparison of Hospital Mortality and Readmission Rates for Medicare Patients Treated by Male vs Female Physicians. *JAMA Intern Med.* Published online December 19, 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2016.7875

- [70] Keiner D, Haberbosch W: Genderinformation bei Betablockern – Implikationen für das individualisierte Medikationsmanagement. 4. Kongreß für Arzneimittelinformation, Köln 2015.(abrufbar unter <http://2015.adka-arznei.info/poster.html>)
- [71] Krauseneck T et al.: Welche Nebenwirkungen ängstigen psychiatrische Patienten und wo informieren sie sich? 5. Kongreß für Arzneimittelinformation, Köln 2017. (abrufbar über <http://www.adka-arznei.info/poster.html>)
- [72] Camorcia M et al.: Effect of sex and pregnancy on the potency of intrathecal bupivacaine: determination of ED50 for motor block with the up-down sequential allocation method. *European Journal of Anaesthesiology* 2011;28(4):240-244.
- [73] Gan S et al.: Strength and sensation after epidural ropivacaine in men and women. *Anaesthesia* 2015;70:1060-1065
- [74] Schopper M et al.: Gender-Aspekte in der Anästhesie. Modifiziertes Vorgehen in der Forschung und Versorgung? *Anaesthesist* 2012;61:288-298.
- [75] Roh MR et al.: Cutaneous melanoma in women. *International Journal of Women's Dermatology* 2015;1(1):21-25.
- [76] Keiner D: Genderspezifische Aspekte in der Infektiologie. *Krankenhauspharmazie* 2017;38(1):2-5.
- [77] Haen E: Kardiale Schädigung durch Medikamente. *PZ Prisma* 2016;23:248-256.
- [78] Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE: Sex differences in cardiovascular drug-induced adverse reactions causing hospital admissions. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(6):1045-1052.
- [79] Clayton JA: Sex influences in neurological disorders: case studies and perspectives. *Dialogues Clin Neurosci* 2016;18(4):357-360.
- [80] Keiner D: Gendermedizin. "Wir stehen erst am Anfang". *Perspektiven der Onkologie* 01/2017. *Deutsches Ärzteblatt*:4-9.
- [81] Cawthon PM: Gender Differences in Osteoporosis and Fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(7):1900-1905.
- [82] Tay L et al.: Sex-specific differences in risk factors for sarcopenia amongst community-dwelling older adults. *Age* 2015;37(6):121. doi:10.1007/s11357-015-9860-3.
- [83] O`Conner: Sex and Gender Differences in Hip and Knee Osteoarthritis. *US Musculoskeletal Review* 2007;71-72.
- [84] Koper I: Genderaspekte obstruktiver Atemwegserkrankungen. *Pneumologie* 2015; 69(06): 345-349.
- [85] Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM: Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1145-1154.
- [86] Bäwert A et al.: Geschlechtsunterschiede bei der psychopharmakologischen Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. *Blickpunkt DER MANN* 2009;7(1):24-28.
- [87] Birnbaum U: Analyse und Bewertung der Pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Fettstoffwechselstörungen und/oder Diabetes mellitus Typ2 in der öffentlichen Apotheke: Möglichkeiten und Grenzen. Dissertation Humboldt-Universität Berlin ,2004.
- [88] Winterstein A: Pharmaceutical Care – Grundlagen und Methoden zu Nutzenvalidierung. Dissertation Humboldt-Universität Berlin, 1999.

[89] Pace S, Sautebin K, Werz O: Sex-biased eicosanoid biology: Impact for sex differences in inflammation and consequences for pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol* 2017 Jun 22. pii: S0006-2952(17)30452-5. doi: 10.1016/j.bcp.2017.06.128.

[90] Fentiman IS: Male breast cancer is not congruent with the female disease. *Critical Reviews in Oncology/Hematalogy* 2016;101:119-124.

[91] RKI: Gesundheit in Deutschland 2015. Kapitel 04. Wie steht es um Prävention und Gesundheitsförderung? Gesundheitsberichterstattung des Bundes, S. 237-301.

[92] Marschall J et al.: Gesundheitsreport 2016. Hrsg. Rebscher H: Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 13). März 2016.

Klicken Sie auf "Ausklappen" um die Literaturverweise anzuzeigen.

Lizenz

Dieser Artikel ist unter der Creative Commons Lizenz veröffentlicht. Den vollen Lizenzinhalt finden Sie hier: <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/legalcode>

Autoren

Julia Schreitmüller

Zuletzt geändert: 2022-04-22 15:49:22