

Pharmakologische Grundlagen/Einführungsartikel

Bedeutung geschlechterabhängige Unterschiede

Geschlechterabhängige Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln sind in der Medizin bekannt. Männer und Frauen unterscheiden sich auf vielfache Weise hinsichtlich des Gebrauchs und der Wirkung medikamentöser Behandlungen.^[1] Das Interesse, diesbezügliche Konsequenzen für die Praxis zu ziehen ist jedoch gering und eine geschlechtersensible Pharmakotherapie hat bislang kaum Eingang in die praktische Medizin gefunden.^{[2] [3]}

Da Hormonstatus und psychosoziale Unterschiede zwischen den Geschlechtern offenbar eine große Rolle spielen, sind geschlechterabhängige Unterschiede in der Arzneimittelwirkung und damit auch in der Arzneimitteltherapie zu berücksichtigen. Das betrifft v. a. die Frage der richtigen Dosierung, um eine Pharmakotherapie mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu implementieren. Zulassungsbehörden fordern deshalb, dass die Auswertung pharmakologischer Studien geschlechterabhängig erfolgt und hierzu eine ausreichende Fallzahl von Frauen inkludiert wird. Bisher ist sehr viel mehr über die Pharmakologie von Arzneimitteln bei Männern als bei Frauen bekannt, da Frauen traditionell in klinischen Studien unterrepräsentiert sind.^[4] Insbesondere in der frühen Phase der Arzneimittelentwicklung waren Frauen viele Jahre von klinischen Studien ausgeschlossen. Die Verantwortlichen befürchteten, dass Frauen durch eine mögliche Schwangerschaft oder hormonelle Schwankungen das Gelingen einer Studie gefährden oder die Ergebnisse verfälschen könnten. Dadurch wurde der Einflussfaktor "weibliches Geschlecht" lange Zeit nicht oder nur wenig in pharmakologische Studien miteinbezogen.^[5] Zwar ergab eine Auswertung aus dem Jahre 2001, dass in Studien der letzten Jahre vermehrt Frauen berücksichtigt wurden, eine Subgruppenanalyse im Abhängigkeit vom Geschlecht wurde aber nur in neun Prozent aller Studien durchgeführt.^[6]

Stoffwechsel und Wirkung von Arzneimitteln

Geschlechterunterschiede bestehen in der "Pharmakokinetik" (die Bewegung eines Arzneistoffes durch den Körper) und in der "Pharmakodynamik" (Effekte des Arzneimittels am Zielort). Obwohl die Pharmakokinetik neuer Substanzen in der Regel für Männer und Frauen separat beschrieben wird, werden die Behandlungseffekte (pharmakodynamische Effekte) fast nie geschlechtersensibel untersucht.^[7] Der eventuell spezifische Effekt von Frauen auf eine hohe Anzahl existierender Medikamente ist schlichtweg nicht bekannt.

Pharmakokinetik

Warum Frauen auf einige Arzneimittel anders reagieren als Männer und im Allgemeinen häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen erleiden, lässt sich durch unterschiedliche pharmakodynamische und vor allem pharmakokinetische Faktoren zumindest teilweise erklären.^{[8] [9][10] [11]}

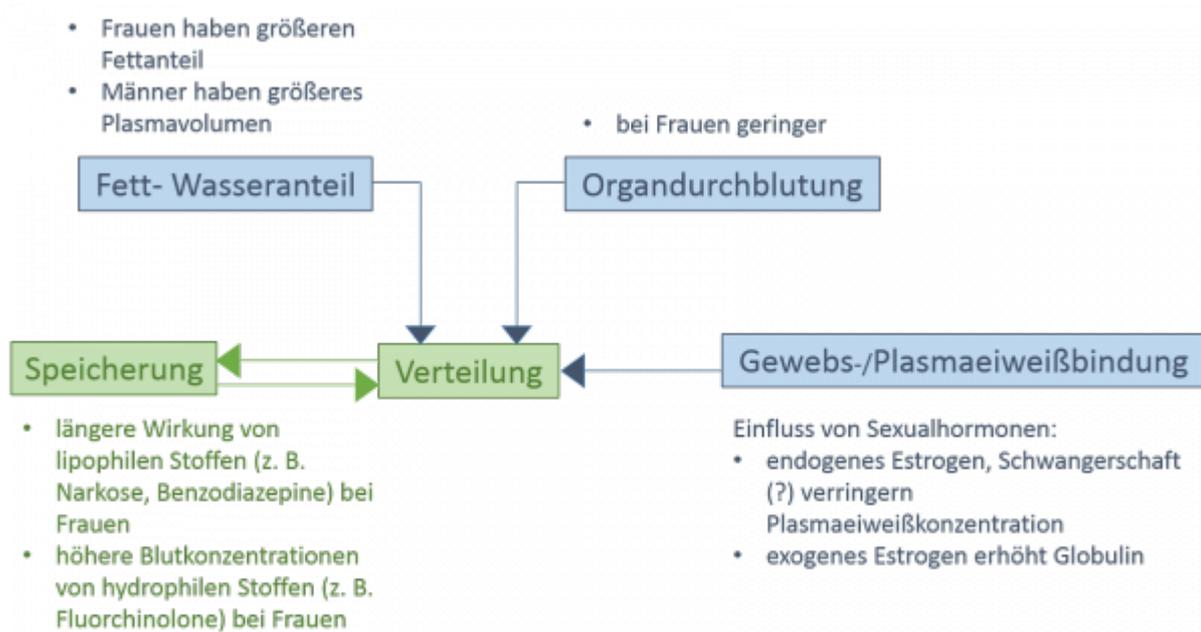
Geschlechterbedingte physiologische Unterschiede bedeuten, dass Medikamente vom Körper auf verschiedene Weise und in unterschiedlichem Tempo resorbiert, verteilt, metabolisiert und ausgeschieden werden.^[12] Daten zur Pharmakokinetik werden hauptsächlich in Phase-I-Studien generiert. Bioäquivalenzstudien, in denen sich für zahlreiche Medikamente geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik fanden, unterstützen die Bedeutung von Geschlecht.^[13]

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels wird durch die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption in den Blutkreislauf bestimmt. Sie erfolgt bei den meisten Arzneimitteln im Darm, wobei ein aktiver Rücktransport in das Darmlumen den systemisch verfügbaren Anteil verringert. Magensäuresekretion oder Magenentleerungszeit sowie gastrointestinale Durchblutung und Größe der intestinalen Resorptionsfläche sind Faktoren, die geschlechterabhängig variieren. Auch die Ernährungsgewohnheiten von Männern und Frauen unterscheiden sich, was mögliche Auswirkungen auf die Aufnahme von Arzneimitteln haben kann. Allerdings wurden bisher keine Unterschiede weder in der Magensäuresekretion oder in der gastralen und intestinalen Sekretion zwischen den Geschlechtern gefunden.^{[14] [15]} Ob es auch geschlechterabhängige Unterschiede in der Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität gibt, ist bisher nicht geklärt. Während im Tierexperiment keine geschlechterabhängige Unterschiede gefunden wurden,^[16] weisen beim Menschen die Befunde auf einen direkten Einfluss der Geschlechtshormone hin. Einige Befunde sprechen dafür, dass Frauen eine verzögerte Magenentleerung für Flüssigkeiten und eine verlangsamte Darmpassage haben.^[17] Bekannt sind auch Unterschiede in der Enzymausstattung. So haben Männer eine deutlich höhere Aktivität der gastralen Alkoholdehydrogenase als Frauen, woraus die deutlich höhere Bioverfügbarkeit von Alkohol bei Frauen resultiert.^[11] Obwohl es geschlechtsspezifische physiologische Unterschiede gibt, scheint es bei der Resorption von Arzneimitteln durch die Haut und in der Lunge keine klinisch signifikanten geschlechterabhängigen Unterschiede zu geben.^{[18] [19]}

Verteilung von Arzneistoffen

Geschlechterabhängige Unterschiede in der Verteilung von Arzneistoffen beruhen auf Unterschieden in der Körpergröße, in der Muskelmasse, im Fett- und Wassergehalt. Frauen haben einen deutlich höheren Fettanteil als Männer, während der männliche Körper mehr Muskelgewebe und mehr Wasser aufweist. Daraus ergeben sich Konsequenzen für die Verteilung.^[20] Lipophile Arzneimittel verbleiben bei gleicher Dosierung bei Frauen länger im Fettgewebe als bei Männern. Da sie erst aus dem Fettgewebe mobilisiert werden müssen, werden sie zeitverzögert abgebaut. Wirkungen und Nebenwirkungen halten länger an. Bei hydrophilen Arzneistoffen ist es gerade umgekehrt: Die Plasmakonzentration von wasserlöslichen Substanzen ist bei Männern niedriger als bei Frauen. Pharmakokinetische Parameter und ihre geschlechterabhängigen Einflüsse auf die Verteilung von Arzneistoffen werden in Grafik 1 dargestellt.^[21]

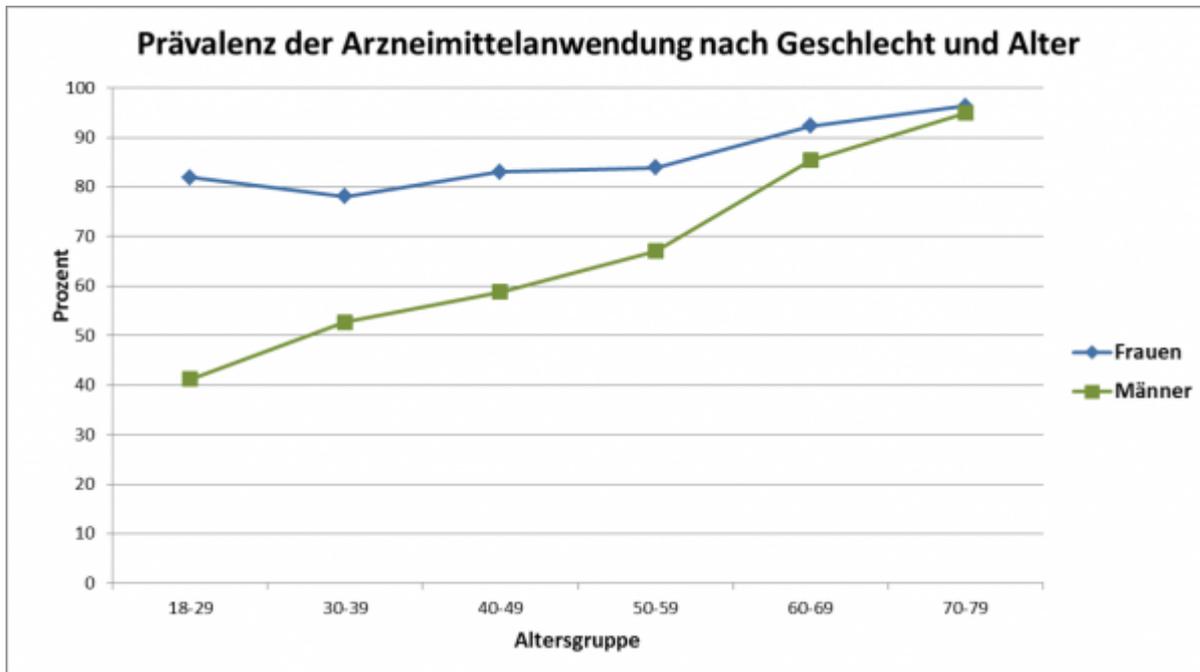


Grafik 1. Pharmakokinetische Parameter und ihre Beeinflussung in Abhängigkeit vom Geschlecht [Quelle: GenderMed-Wiki (2016), modifiziert nach Nieber (2015)]

Arzneimittelanwendung

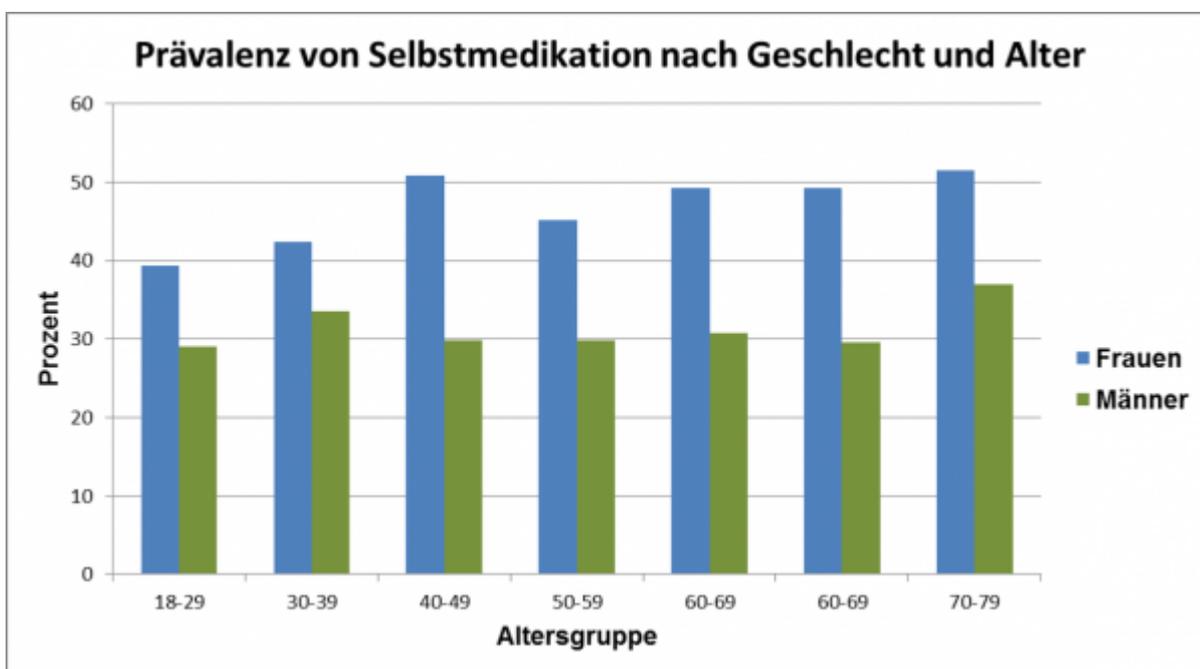
Verordnungsmengen von Arzneimitteln fallen erwartungsgemäß unterschiedlich nach Alter und Geschlecht aus (vergleiche Grafik 2).^{[22] [23]} 30 bis 40 Prozent aller Patienten und Patientinnen, die älter als 65 Jahre sind, nehmen mindestens vier Arzneimittel ein.

Arzneimitteltherapie erfolgt also hauptsächlich bei Patienten und Patientinnen, die altersbedingt ein überdurchschnittliches Risiko für Nebenwirkungen der Behandlung aufweisen sowie unterdurchschnittlich häufig im Rahmen von Arzneimittelstudien untersucht worden sind. Das bedeutet, dass aus Studien ableitbare Evidenz gerade für die Patienten und Patientinnen fehlt, die hauptsächlich mit den Arzneimitteln behandelt werden. Bezüglich Geschlecht zeigt eine Übersicht der Arzneimittelverordnung der größten deutschen Ersatzkasse, dass Frauen im Jahr 2011 durchschnittlich 22,3 Prozent mehr Arzneimittel verordnet wurden als Männern (berechnet wurde der Arzneimitteldurchschnitt pro 100 Versicherte).^[24] Zudem gibt es eine Reihe von Arzneimitteln, die Frauen im Vergleich zu Männern deutlich häufiger verordnet bekommen. Dazu gehören Sexualhormone, Osteoporosemittel, Schilddrüsentherapeutika und Mineralstoffe. Antithrombotische Mittel sowie Lipidsenker bekommen Männer häufiger als Frauen verschrieben.^[25]



Grafik 2. Prävalenz der Arzneimittelanwendung nach Geschlecht und Alter. [Quelle: GenderMed-Wiki (2016), nach Knopf & Grams (2013)]

Rund 65 Prozent der ApothekenkundInnen mit Selbstmedikationswunsch sind weiblichen Geschlechts (vergleiche Grafik 3). Der Begriff "Selbstmedikation" umfasst die eigenverantwortliche Einnahme eines nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimittels. Wobei auch die Anwendung von nicht-verschreibungspflichtigen Präparaten zu ernstzunehmenden Neben- und Wechselwirkungen (v. a. mit verschreibungspflichtigen Medikamenten) führen kann.^[26]



Grafik 3. Prävalenz der Selbstmedikation nach Geschlecht und Alter. [Quelle: GenderMed-Wiki (2016), nach Knopf & Grams (2013)]

Weitere Forschungsfragen

Häufig gebrauchte Arzneimittel wirken bei Frauen und Männern unterschiedlich. Viele Kenntnisse zu Geschlechterunterschieden in der Pharmakologie sind reine Zufallsprodukte, systematische Untersuchungen fehlt nach wie vor. Deshalb sind nicht nur epidemiologische Untersuchungen zur Geschlechterverteilung von Krankheiten notwendig, sondern v. a. auch Studien, die pharmakokinetische und (bisher kaum berücksichtigte) pharmakodynamische Aspekte oder das Ansprechen einer Therapie berücksichtigen. Ein zunehmendes Bewusstsein für geschlechterabhängige Unterschiede kann schließlich zu Erkenntnisfortschritten in der Pharmakotherapie führen.

Bei der Bestimmung einer geeigneten Medikamentendosis sollte zukünftig das jeweilige Geschlecht, aber auch Aspekte wie Körpergröße, Alter sowie Komorbiditäten stärker berücksichtigt werden. Im Allgemeinen können hormonelle und immunologische Faktoren sowie anatomische, physiologische, biochemische und endokrine Geschlechterunterschiede die Medikamenteneinnahme und -verträglichkeit beeinflussen. Neben dem biologischen Geschlecht stellen auch Aspekte des sozialen Geschlechts wie beispielsweise ärztliche Verordnungsgewohnheiten oder Selbstmedikation einen wichtigen Einflussfaktor dar. Eine adäquate Erforschung geschlechtersensibler Arzneimittelanwendung steht derzeit noch aus.^[27]

Literatur

Klicken Sie auf "Ausklappen" um die Literaturverweise anzuzeigen.

2. Merens A, van den Brakel, M. Emancipatiemonitor 2014. Den Haag: SCP/CBS; 2014 Dec 16.
4. Klinge I: Gender perspectives in European research. *Pharmacological Research* 2008; 58: 183-189
6. Regitz-Zagrosek V: Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006; 5: 425-438
8. Müllner M, Vamvakas S, Rietschel M, van Zwieten-Boot BJ. Are women appropriately represented and assessed in clinical trials submitted for marketing authorization? A review of the database of the European Medicines Agency. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45:477-484.
10. Xie CX, Piccoro LT, Wermeling DP. Gender-related considerations in clinical pharmacology and drug therapeutics. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 1997;9:459-468.
12. Fleisch J, Fleisch MC, Thürmann PA. Women in early-phase clinical drug trials: have things changed over the past 20 years? *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:445-452.
14. Yang Y, Carlin AS, Faustino PJ, Motta, Mónica I Pagán, Hamad ML, He R et al. Participation of women in clinical trials for new drugs approved by the food and drug administration in 2000-2002. *Journal of women's health (2002)* 2009; 18(3):303-10.
16. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs.* 1995;50:222-239.
18. Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther.* 1999;24:339-346.
20. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:107-121.

22. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:499-523.
24. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical pharmacokinetics* 2009; 48(3):143-57.
26. Chen ML, Lee SC, Ng MJ, Schuirmann DJ, Lesko LJ, Williams RL. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:510-521.
28. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, Jarvenpaa KM. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharm Res.* 1990;7:756-761.
30. Lindahl A, Ungell AL, Knutson L, Lennernäs H. Characterization of fluids from the stomach and proximal jejunum in men and women. *Pharm Res.* 1997;14:497-502
32. Voß U, Leverenz A, Nieber K. Treatment of Irritabel Bowel Syndrom: Sex and Gender specific aspects. In: *Sex and Gender Differences in Pharmacology.* Regitz-Zagrosek (Hg.) *Handbook of Experimental Pharmacology* 214. Springer Heidelberg New York Dordrecht London 2012.
34. Sadik R, Abrahamsson H, Stotzer PO. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:36-42.
36. Dias VC, Tendler B, Oparil S, Reilly PA, Snarr P, White WB. Clinical experience with transdermal clonidine in African-American and Hispanic-American patients with hypertension: evaluation from a 12-week prospective, open-label clinical trial in community-based clinics. *Am J Ther.* 1999;6:19-24.
38. Donovan MD. Sex and racial differences in pharmacological response: effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. *J Womens Health (Larchmt).* 2005;14:30-37.
40. Thürmann P. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und-dynamik von Arzneimitteln. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz* 5 .2005 48:536-540.
42. Nieber, K. Mann ist nicht gleich Frau. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie. *Deutsche ApothekerZeitung (DAZ),* 2015.
44. Knopf, H., & Grams, D. (2013). Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz,* 56(5-6), 868-877.
46. BARMER GEK Arzneimittelreport 2016 Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 39.
48. Glaeske G, Schicktanz Ch. (Hgs.) BARMER GEK Arzneimittelreport 2012. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 14, Asgard Verlagsservice GmbH Siegburg, 2012.
50. Coca V, Nink K. Arzneimittelverordnungen nach alter und Geschlecht . In Schwabe U. Paffrath D (Hrgs.) *Arzneiverordnungs-Report 2011.* Springer Heidelberg, Berlin 2011.
52. Eickhoff, C., Griese, N., Hämmerlein, A., & Schulz, M. (2009). ABP in der Selbstmedikation: Chance und Auftrag für die Apotheke. *Pharmazeutische Zeitung,* 154(39).
54. Thürmann, P. A.; Janhsen, K. & Gisbert W. Selke (2016). Geschlechteraspekte in der Pharmakotherapie. In P. Kolip & K. Hurrelmann (Eds.), *Programmbereich Gesundheit. Handbuch Geschlecht und Gesundheit. Männer und Frauen im Vergleich (2nd ed.).* Bern: Hogrefe.

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: 2021-10-24 13:13:59