

# Pharmakologische Grundlagen/Fachartikel

## 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.<sup>[1]</sup> 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.<sup>[2] [3]</sup>

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.<sup>[4]</sup> 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.<sup>[5]</sup> 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.<sup>[6]</sup>

## 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.<sup>[7]</sup> 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.<sup>[8] [9][10] [11]</sup>

Geschlechterbedingte physiologische Unterschiede bedeuten, dass Medikamente vom Körper auf verschiedene Weise und in unterschiedlichem Tempo resorbiert, verteilt, metabolisiert und ausgeschieden werden.<sup>[12]</sup> 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.<sup>[13]</sup>

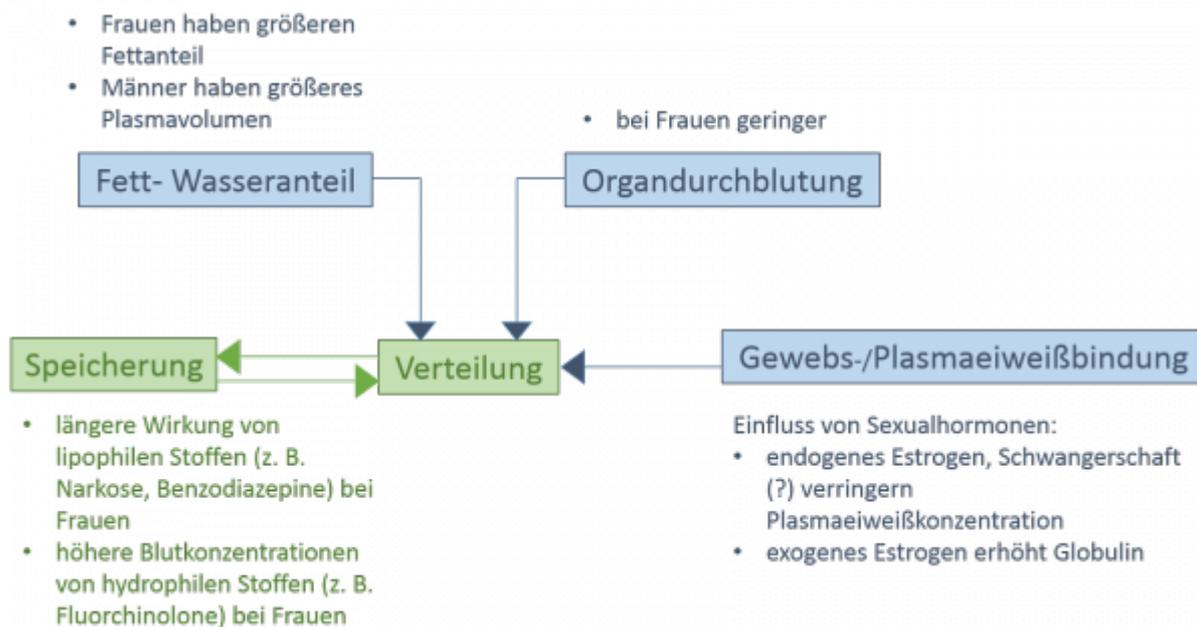
## Bioverfügbarkeit

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.<sup>[14] [15]</sup> Ob es auch geschlechterabhängige Unterschiede in der Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität gibt, ist bisher nicht geklärt. Während im Tierexperiment keine geschlechterabhängige Unterschiede gefunden wurden,<sup>[16]</sup> 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.<sup>[17]</sup> 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.<sup>[11]</sup> 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.<sup>[18] [19]</sup>

## 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.<sup>[20]</sup> 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. Typische Beispiele für ein größeres Verteilungsvolumen und eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit sind die lipophilen Pharmaka Diazepam und Midazolam. Sie wirken bei Frauen länger. Solche geschlechtsabhängigen Unterschiede wurden auch für Muskelrelaxanzien beschrieben. Werden sie nach Körpergewicht dosiert, kann man bei gleicher

Dosierung eine signifikant tiefere Muskelblockade und längere Wirkdauer beobachten. Pharmakokinetische Parameter und ihre geschlechterabhängigen Einflüsse auf die Verteilung von Arzneistoffen werden in Grafik 1 dargestellt.<sup>[21]</sup>



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

## Plasmaeiweißbindung

Es liegen ebenfalls Hinweise auf geschlechterabhängige Unterschiede in der Plasmaeiweißbindung von Arzneimitteln vor. Bei Frauen ist die Bindung mancher Arzneimittel an das  $\alpha$ -saure-Glykoprotein etwas stärker. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist bisher allerdings nicht belegt. Es müssen sicher mehrere Effekte zusammenkommen, bis ein Unterschied tatsächlich klinisch relevant wird.

## Arzneimittelmetabolismus

Relevante geschlechterabhängige Unterschiede bestehen im Wesentlichen beim Arzneimittelmetabolismus. Die wichtigsten Phase-I-Enzyme für den Abbau von Arzneimitteln beim Menschen gehören zur Familie der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP450). Die Variabilität der Funktion dieser CYP450-Enzyme ist eine Ursache dafür, dass bei gleicher Dosierung eines Medikaments Intensität und Dauer von Wirkungen und Nebenwirkungen sehr unterschiedlich sein können. Für mehrere dieser Enzyme sind Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht beschrieben worden.<sup>[22]</sup> Bei Frauen ist die mRNA-Konzentration von CYP3A4 und die tatsächliche Proteinkonzentration in der Leber durchschnittlich um den Faktor 2 höher als bei Männern. Die vermehrte Enzymexpression korreliert mit einer etwa 50 % höheren In-vitro Metabolisierungsrate von Verapamil, dessen N-Dealkylierung über CYP3A4 erfolgt. Entsprechend wird bei Frauen eine erhöhte In vivo-Clearance für Verapamil im Vergleich zu Männern gefunden.<sup>[23]</sup> Gleiches gilt für

Nifedipin<sup>[24]</sup> und Methylprednisolon,<sup>[25]</sup> die ebenfalls CYP3A4-Substrate sind. Die  $\beta$ -Blocker Metoprolol Carvidolol oder Nebivolol werden überwiegend über CYP2D6 abgebaut. Frauen haben nach einer standardisierten Tagesdosis höhere maximale Plasmakonzentrationen als Männer.<sup>[26]</sup> Da die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung zwischen Plasmakonzentration und Senkung der Herzfrequenz bei Männern und Frauen gleich ist, treten bei Frauen bei gleicher Dosierung deutlich stärkere Nebenwirkungen auf. Dies ist besonders bedeutungsvoll, da die Plasmakonzentrationen durch orale Kontrazeptiva nochmals erhöht werden. Obwohl  $\beta$ -Blocker eine große therapeutische Breite haben und die Therapie in der Regel mit einer niedrigen Dosis beginnt, die je nach Wirkung und Verträglichkeit gesteigert wird, sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern. Bei  $\beta$ -Blockern mit CYP2D6 unabhängiger Metabolisierung wie Sotalol, Bisoprolol oder Atenolol bestehen keine geschlechterabhängigen Unterschiede in den Plasmakonzentrationen und den Nebenwirkungen, sodass sie für Frauen besser geeignet sein könnten. Auch Phase-II-Metabolisierungsreaktionen variieren geschlechtsspezifisch. So scheint die Aktivität glukuronidierender Enzyme bei Frauen geringer zu sein als bei Männern. Das würde erklären, warum ASS bei Frauen etwa 30–40 % langsamer metabolisiert wird als bei Männern. Ähnliche Befunde wurden auch für Paracetamol, Clofibrat und Phenprocoumon erhoben, die alle durch Glukuronidierung ausscheidungsfähig gemacht werden.<sup>[27] [28] [25]</sup> Unter den methylierenden Enzymen scheint v. a. die Aktivität der Thiopurin-S-Methyltransferase bei Frauen geringer zu sein als bei Männern. Dies könnte die Ursache für die höhere Knochenmarkstoxizität der Thiopurine Azathioprin und 6-Mercaptopurin bei Patientinnen sein.<sup>[29]</sup>

Eine Übersicht zu geschlechterabhängigen Unterschieden in verschiedenen pharmakokinetischen Parametern ist Tabelle 1 zu entnehmen.<sup>[30]</sup>

**Tabelle 1. Geschlechterabhängige Unterschiede in verschiedenen pharmakokinetischen Parametern. [Quelle: Nieber (2015), modifiziert nach Wiener (2008)]**

Parameter	Männer > Frauen	Männer = Frauen	Frauen > Männer
<b>Bioverfügbarkeit</b>			
oral			X
transdermal		X	
pulmonal	X		
<b>Verteilungsvolumen*</b>			
hydrophile Pharmaka	X		
lipophile Pharmaka			X
<b>Proteinbindung</b>			
Albumin		X	
saures $\alpha$ 1-Glykoprotein	X		
<b>Metabolisierung</b>			
<i>Phase-I-Reaktionen</i>			
CYP1A, -2D6, -2E1	X		
CYP2C9, -2C19		X	
CYP3A4, -2B6			X
<i>Phase-II-Reaktionen</i>			
Glucuronidierung	X		
Methylierung	X		
Acetylierung		X	
<b>Exkretion</b>			
glomeruläre Filtration	X		
tubuläre Reabsorption	X		

\* im Allgemeinen ist bei Männern aufgrund des durchschnittlich höheren Körpergewichts das Verteilungsvolumen größer als bei Frauen.

## Pharmakodynamik

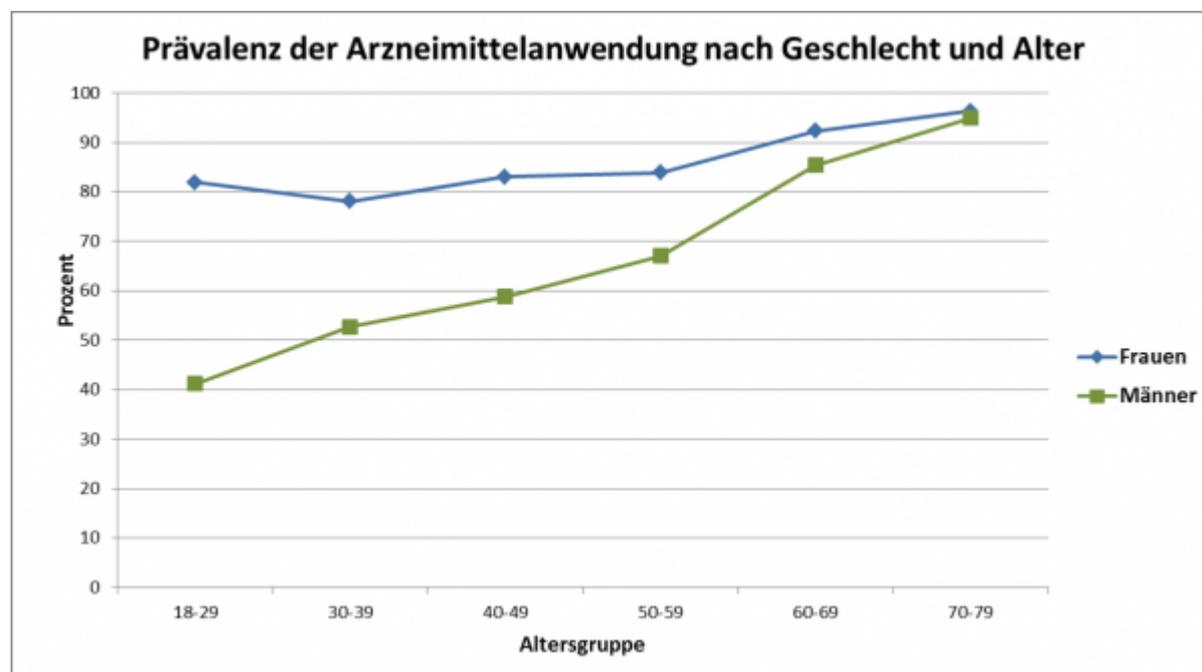
Im Vergleich zur Pharmakokinetik gibt es weniger Erkenntnisse zu geschlechterabhängigen Unterschieden in der Pharmakodynamik. Grund dafür ist, dass pharmakodynamische Effekte sehr viel schwerer zu untersuchen sind. Einige Arzneimittel haben allerdings trotz identischer Plasmakonzentration geschlechterabhängig unterschiedliche Wirkungen. Als Ursache werden genetisch bedingte Unterschiede bei der Anzahl und Lokalisation von Bindungsstellen für Arzneimittel (Rezeptoren, Transporter, Ionenkanäle) vermutet. Beispielsweise docken bestimmte Opiode an den entsprechenden Bindungsstellen bei Frauen passgenauer an als bei Männern.<sup>[31][32]</sup> Experimentelle Studien zeigten, dass das Bindungspotenzial an den Opioidrezeptor für Morphin, Fentanyl, Alfentanil und Remifentanil bei Frauen signifikant höher ist als bei Männern.<sup>[33]</sup> Die bessere Ansprechbarkeit von SSRI bei prämenopausalen Frauen ist ein Hinweis, dass Östrogene die Serotoninrezeptoren beeinflussen.<sup>[34]</sup> Neue experimentelle Ergebnisse deuten weiterhin darauf hin, dass auch der Natriumtransport in Epithelzellen der Atemwege geschlechterabhängige Unterschiede zeigt und dass auch hier die Östrogene modulierend wirken. Dies hätte Auswirkungen auf die Therapie von Atemwegserkrankungen.<sup>[35] [36]</sup>

Die geschlechterabhängigen Unterschiede in der Pharmakodynamik führen auch zu unterschiedlichen Profilen von Arzneimittelnebenwirkungen (NW). Verschiedene Untersuchungen belegen, dass Frauen häufiger von unerwünschten Arzneimittelwirkungen betroffen sind als Männer.<sup>[37]</sup> So besteht für Frauen im Vergleich zu Männern ein um 50 bis 70 Prozent höheres Risiko, dass Arzneimittelnebenwirkungen auftreten. Zum Beispiel können Medikamente, die möglicherweise die QT-Zeit des Herzens verlängern (d. h. eine Verlängerung in der Herzreizeitung wie bei Antiarrhythmika, Antipsychotika, Antihistaminika und Antibiotika) vor allem bei Frauen zu Arrhythmien führen. So erleiden Frauen aufgrund der Einnahme solcher Medikamente etwa doppelt so häufig lebensbedrohliche Arrhythmien wie Männer. Auch tierexperimentell lässt sich dies an isolierten Kaninchenherzen belegen.<sup>[38]</sup> Für die Arzneimittelsicherheit sollte diese Beobachtung besonders relevant sein, in der Behandlung berücksichtigt wird sie jedoch meist nicht.<sup>[39]</sup> Zudem besteht bei Frauen ein vermehrtes Auftreten medikamentös induzierter Lebertoxizität, unerwünschter gastrointestinaler Ereignisse aufgrund von steroidaler entzündungshemmender Medikamente sowie medikamentös bedingte allergische Hautausschläge.<sup>[40]</sup>

## Arzneimittelanwendung

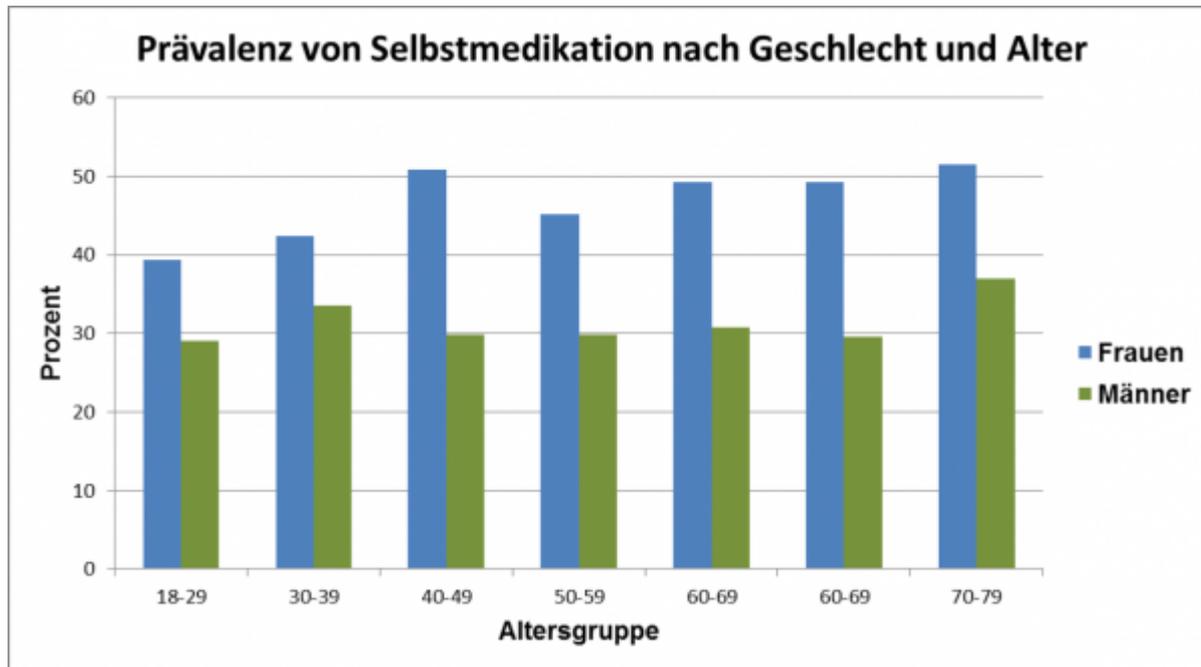
Verordnungsmengen von Arzneimitteln fallen erwartungsgemäß unterschiedlich nach Alter und Geschlecht aus (vergleiche Grafik 2).<sup>[41] [42]</sup> 30 bis 40 Prozent aller Patienten und Patientinnen, die älter als 65 Jahre sind, nehmen mindestens vier Arzneimittel ein. Arzneimitteltherapie erfolgt also 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).<sup>[43]</sup> 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.<sup>[44]</sup>



**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.<sup>[45]</sup>



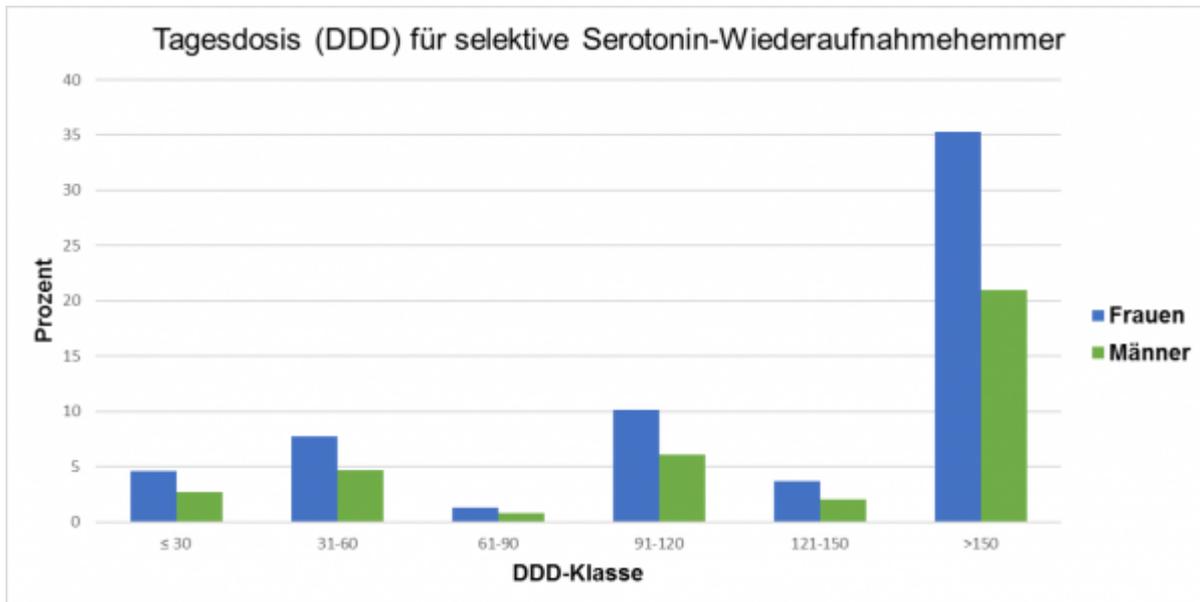
**Grafik 3. Prävalenz der Selbstmedikation nach Geschlecht und Alter. [Quelle: GenderMed-Wiki (2016), nach Knopf & Grams (2013)]**

## Geschlechterunterschiede bei bestimmten Arzneimitteln

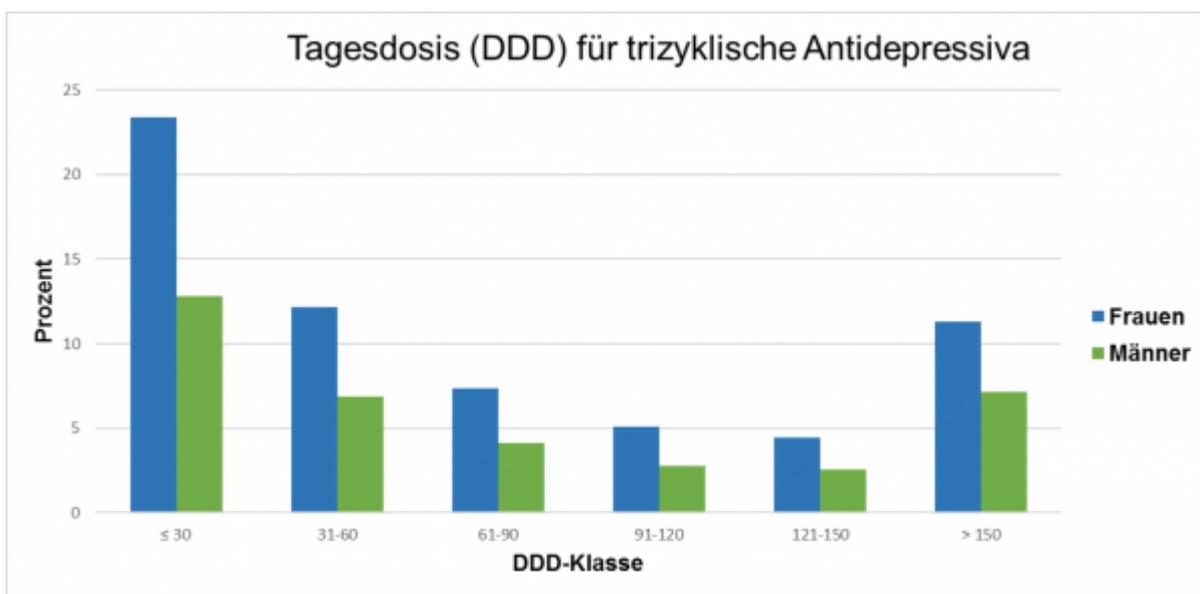
Nachfolgend werden Geschlechterunterschiede bezüglich Psychopharmaka, Schmerzmittel und Herz-Kreislauf-Medikamente näher beleuchtet.

### Psychopharmaka

Die geschlechterabhängigen Unterschiede in der Arzneimittelversorgung werden bei Psychopharmaka besonders deutlich. Sowohl bei den selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) als auch bei den trizyklischen Antidepressiva sind die Unterschiede in den Tagesdosen überdeutlich. So erhielten im Jahr 2010 Frauen mit 33,4 verordneten Tagesdosen durchschnittlich 56 Prozent mehr Psychopharmaka-Verordnungen als Männer mit 21 Tagesdosen (vergleiche Grafik 4 und 5). Ähnliche Verteilungsunterschiede in den Tagesdosen ergeben sich auch bei Benzodiazepinen oder Z-Substanzen (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon), dabei sind auch Benzodiazepin-Derivate, die als Muskelrelaxanzien angewendet werden, eingeschlossen.<sup>[43]</sup> Auffallend ist, dass der Großteil an Sedativa und Hypnotika Frauen im höheren Lebensalter (über 65 Jahre) verschrieben werden, oft kommt es dann zur sogenannten "low-dose-dependency".<sup>[46]</sup>



**Grafik 4. Tagesdosis (DDD\*)-Klassen für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Sertralin, etc.) unterteilt nach Geschlecht [Quelle: GenderMed-Wiki (2016), nach Glaeske & Schicktanz (2012)] \* DDD = defined daily dose**



**Grafik 5. Tagesdosis (DDD\*)-Klassen für trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin, etc.) unterteilt nach Geschlecht [Quelle: GenderMed-Wiki (2016), nach Glaeske & Schicktanz (2012)] \* DDD = defined daily dose**

Zu berücksichtigen gilt, dass orale Progesteron-haltige Kontrazeptiva die Rezeptorbindung bei Benzodiazepinen modifizieren können. Beispielsweise reagieren Frauen unter Progesteroneinnahme signifikant stärker auf intravenös appliziertes Triazolam als Frauen, die keine oralen Kontrazeption einnehmen.<sup>[201]</sup>

Bei einer Antidepressiva-Behandlung sprechen prämenopausale Frauen besser auf SSRI an als Männer, wohingegen postmenopausal trizyklische Antidepressiva bei beiden Geschlechtern ähnlich gut wirken. Da ovariale Hormone serotonerge Funktionen modulieren,<sup>[47]</sup> scheint durch das weibliche Östrogen die Effektivität von SSRIs gesteigert zu werden.<sup>[48]</sup>

Bei Frauen werden aufgrund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Gewichtszunahme und hypotensiver Störungen häufiger Therapieabbrüche beobachtet,<sup>[49]</sup> Männer klagen oftmals aufgrund der Einnahme von SSRI über Erektions- und Ejakulationsstörungen.<sup>[50]</sup>

## Schmerzmittel

Frauen leiden wesentlich öfter an chronisch entzündlichen Erkrankungen. In Übereinstimmung mit der höheren Entzündungsaktivität weiblicher Leukozyten stimuliert Estradiol Entzündungsreaktionen, dagegen wirkt Testosteron eher entzündungshemmend.<sup>[51]</sup> Frauen greifen deshalb deutlich häufiger zu Schmerzmitteln und nehmen mehr und öfter nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ein als Männer. Statische Erhebungen zeigen zudem, dass 85 % der Anwender von Coxiben Frauen sind.

Zahlreiche Studien belegen, dass Morphin bei Frauen stärker analgetisch wirkt als bei Männern.<sup>[33]</sup> So benötigen Männer etwa 40 % mehr Morphin als Frauen, um einen analgetischen Effekt zu erzielen. Aus diesen Daten wird ersichtlich, dass eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung des Morphins, d. h. eine reduzierte Dosis bei Frauen ein Schritt in der geschlechtsspezifischen Pharmakotherapie sein könnte. Eine Dosisreduktion ist auch deshalb sinnvoll und notwendig, da Frauen bei gleicher Morphindosis stärker an Nebenwirkungen wie Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen leiden als Männer.

## Herz-Kreislauf-Mittel

In der Arzneimitteltherapie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind inzwischen ebenfalls viele geschlechterabhängige Unterschiede bekannt.<sup>[52] [53] [20]</sup> So hat eine Metaanalyse gezeigt, dass sich das Risiko für einen Herzinfarkt durch die medikamentöse Prophylaxe mit ASS bei Männern zwar um 23 % senken lässt, bei Frauen jedoch nur um statistisch nicht signifikante 5 %. Hinsichtlich des Schlaganfalls ergibt sich die umgekehrte Situation. Hier profitieren Frauen von einer signifikanten Risikoreduktion durch einen Thrombozytenaggregations-Hemmer, Männer dagegen nicht. Diese Ergebnisse haben in den USA bereits teilweise Eingang in die Leitlinien gefunden. So wird ASS bei Frauen zur Primärprävention des Schlaganfalls, bei Männern zur Primärprävention des Myokardinfarkts empfohlen. Bereits seit 2002 war durch eine retrospektive Analyse bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine erhöhte Sterblichkeit von Frauen unter Digitalistherapie bekannt.<sup>[54]</sup> Eine mögliche Erklärung ist eine erhöhte Plasmakonzentration durch eine bei Frauen niedrigere glomeruläre Filtrationsrate. Die Nebenwirkungen einiger Herz-Kreislauf-Medikamente, wie z. B. ACE-Hemmer oder  $\beta$ -Blocker sind bei Frauen statistisch häufiger. Durch ACE-Hemmer induzierter Reizhusten oder Herz-Rhythmus-Störungen durch Arzneimittel bedingte Verlängerung des QT-Intervalls treten häufiger bei Frauen auf.<sup>[55]</sup> Für die geschlechtsspezifischen Unterschiede im QT-Intervall dürften eher Androgene als Östrogene verantwortlich sein, da es bei Männern während und nach der Pubertät zu einer Verkürzung des QT-Intervalls kommt.<sup>[56]</sup>

## Zunehmendes Bewusstsein für geschlechterabhängige Unterschiede

Ein zunehmendes Bewusstsein für geschlechterabhängige Unterschiede kann zu Erkenntnisfortschritten führen. Im folgenden sind Beispiele für Geschlechterunterschiede in der pharmakologischen Praxis aufgeführt:

- Zolpidem gehört zu den am häufigsten verordneten Schlafmitteln. Frauen scheinen den

Wirkstoff deutlich langsamer abzubauen als Männer. Zwar treten auch bei Männern Plasmakonzentrationen auf, bei denen mit eingeschränktem Reaktionsvermögen zu rechnen ist, aber deutlich seltener als bei Frauen. Das ergab eine von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) durchgeführte Untersuchung. Daher hat die FDA die zugelassene Dosis für Frauen bei schnell freisetzendem Zolpidem von 10 auf 5 mg reduziert.

- In den USA ist nur bei Frauen, die unter einem schweren Reizdarmsyndrom mit Durchfall leiden, zugelassene 4-HT<sub>3</sub>-Antagonist Alosetron. Er wirkte in klinischen Studien bei Frauen, jedoch nicht bei Männern, was auf eine unterschiedliche Rezeptorausstattung deutet. Neue Studien zeigen mittlerweile, dass das Medikament wohl auch für Männer geeignet ist, dann aber höher dosiert werden muss.
- Auch in Deutschland gibt es ein Beispiel, wo geschlechterabhängig unterschiedliche Dosierungen vorgeschlagen werden. Minoxidil, welches v. a. durch den Medikamentennamen Regaine® bekannt ist, ist ein Wirkstoff, der sich bei der Behandlung des erblich bedingten Haarausfalls bewährt hat. Da diese Art des Haarverlusts genetisch bedingt ist, können die Ursachen selbst nicht behandelt werden, jedoch kann dem Fortschreiten des Haarausfalls entgegen gewirkt werden. Bei Männern empfiehlt sich die Behandlung mit einer 5 %igen Minoxidil-Konzentration, für Frauen gibt es die 2 %ige Minoxidil-Lösung.

## 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.<sup>[40]</sup> Neben dem biologische 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.<sup>[57]</sup>

# Externe Links

## 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. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology.* 2003;38:978-988.
46. Krecic-Shepard ME, Barnas CR, Slimko J et al. Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:219-230.
48. Krecic-Shepard ME, Park K, Barnas C et al. Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clin Pharm Ther* 2000;68:130-142.
50. Thürmann PA, Hompesch BC (1998) Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 36:586-590
52. Luzier AB, Killian A, Wilton JH et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharm Ther* 1999;66:594-601.
54. Miners JO, Attwood J, Birkett DJ. Influence of sex and oral contraceptive steroids on paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:503-509.
56. Mönig H, Baese C, Heidemann HT et al. Effect of oral contraceptive steroids on the pharmacokinetics of phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:115-118.
58. Schwartz JB. Gender-specific implications for cardiovascular medication use in the elderly optimizing therapy for older women. *Cardiol Rev.* 2003;11:275-298.
60. Wiener, H. (2008). Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen den Geschlechtern. *Journal für Hypertonie-Austrian Journal of Hypertension*, 12(2), 22-25.
62. Thürmann P. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und-dynamik von Arzneimitteln. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz* 5 .2005 48:536-540
64. Kest B, Sarton E, Dahan A. Gender differences in opioid-mediated analgesia: animal and human studies. *Anesthesiology.* 2000;93:539-547.
66. Pleym, H.; Spigset, O.; Kharasch, E. D.; Dale, O. (2003): Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. In: *Acta Anaesthesiol Scand* 47 (3), S. 241-259. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2003.00036.x.
68. Vermeiden, M.; van den Broek, W W; Mulder, P G H; Birkenhäger, T. K. (2010): Influence of gender and menopausal status on antidepressant treatment response in depressed inpatients. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 24 (4), S. 497-502. DOI: 10.1177/0269881109105137

70. Kaltofen, Till; Haase, Melanie; Thome, Ulrich H.; Laube, Mandy (2015): Male Sex is Associated with a Reduced Alveolar Epithelial Sodium Transport. In: PloS one 10 (8), S. e0136178. DOI: 10.1371/journal.pone.0136178.
72. Laube, Mandy; Stolzing, Alexandra; Thome, Ulrich H.; Fabian, Claire (2016): Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for pulmonary complications associated with preterm birth. In: The international journal of biochemistry & cell biology 74, S. 18-32. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.02.023.
74. Martin RM, Biswas PN, Freemantie SN, Pearce GL, Mann RD: Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *British Journal of Pharmacology* 1998; 46: 505-511
76. Ebert, S. N., Liu, X. K., & Woosley, R. L. (1998). Female gender as risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *Journal of Women's Health*, 7(5), 547-557.
78. Drici M, Clément N. Is Gender a RiskFactorforAdverse Drug Reactions? *Drug Safety* 2001; 24(8):575-85.
80. Nieber K. *Geschlecht und Gender in der Pharmakologie*. Berlin: Charité Universitätsmedizin; 2015.
82. Knopf, H., & Grams, D. (2013). Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 868-877.
84. BARMER GEK Arzneimittelreport 2016 Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 39.
86. Glaeske G, Schicktanz Ch. (Hgs.) BARMER GEK Arzneimittelreport 2012. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 14, Asgard Verlagsservice GmbH Siegburg, 2012.
88. Coca V, Nink K. *Arzneimittelverordnungen nach alter und Geschlecht*. In Schwabe U. Paffrath D (Hrgs.) *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Springer Heidelberg, Berlin 2011.
90. Eickhoff, C., Griese, N., Hämmerlein, A., & Schulz, M. (2009). ABP in der Selbstmedikation: Chance und Auftrag für die Apotheke. *Pharmazeutische Zeitung*, 154(39).
92. Ebner, N., Winklbaaur, B., Bäwert, A., & Fischer, G. (2008). Geschlechtsunterschiede in der Psychiatrie. Hochleitner, Margarethe (Hg. in): *Gender Medicine*. Ringvorlesung an der Medizinischen Universität Innsbruck. Wien: Facultas, 125-142.
94. Wolfersdorf M, Schulte-Wefers H, Straub R, Klotz T. Männer-Depression: Ein vernachlässigtes Thema-ein therapeutisches Problem. *Blickpunkt der Mann* 2006; 4(2):6-9.
96. Gorman JM. Gender differences in depression and response to psychotropic medication. *Gender Medicine* 2006; 3(2):93-109.
98. Ebner N, Fischer G. Kapitel 5 Psychiatrie. In: Rieder A, Lohoff B (Hrsg) . *Gender Medizin - geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*. Springer-Verlag, Wien New York 2004.
100. Clayton A, Keller A, McGarvey EL. Burden of phase specific sexual dysfunction with SSRIs. *J Affect Disord* 2006;91:27-32.
102. Pergola, C., Dodt, G., Rossi, A., Neunhoeffler, E., Lawrenz, B., Northoff, H., & Werz, O. (2008). ERK-mediated regulation of leukotriene biosynthesis by androgens: a molecular basis for gender differences in inflammation and asthma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(50), 19881-19886.
104. Regitz-Zagrosek V, Schubert C, Krüger S: Sex differences in cardiovascular drug targeting. *Internist* 2008;49: 1383-1386.
106. Simpson M, McNulty J: Different needs: Women's drug use and treatment in the UK *International Journal of Drug Policy* 2008;19:169-175.

108. Rathore SS, Wang Y., Krumholz HM: Sex-based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1403-1411.
110. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil DJ: Sex difference in risk of torsade de pointes with d, l-sotalol. *Circulation* 1996;94:2535-2541.
112. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, Davignon A. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol.* 1992;8:690-695.
114. 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: 2022-04-26 13:24:18