

Geschlechtsspezifische Aspekte in der Pharmakotherapie – was ist gesichert?

P. A. Thürmann

Sex-Specific Differences in Drug Treatment

Zusammenfassung

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Arzneimitteltherapie können in vier Kategorien eingeteilt werden. 1. Es kann das Ansprechen auf eine Therapie zwischen Männern und Frauen unterschiedlich ausgeprägt sein, weil der Arzneistoff unterschiedlich metabolisiert wird und dementsprechend die Wirkung oder Wirkdauer modifiziert wird. 2. Die Empfindlichkeit der Zielstrukturen wie Rezeptoren oder Kanäle ist geschlechtsspezifisch unterschiedlich, Beispiele hierfür sind die kardiale Reizleitung mit gehäufte QT-Verlängerung bei Frauen. 3. Die Pathophysiologie der Erkrankung als solche ist geschlechtsspezifisch, dies spielt z. B. im Herz/Kreislaufsystem und bei psychiatrischen Erkrankungen eine Rolle. 4. Auf einer soziomedizinischen Ebene sind Unterschiede in der Wahrnehmung und Beschreibung von Symptomen und im Umgang mit Krankheiten zu berücksichtigen. Häufig ist es schwierig, biologische und soziomedizinische Aspekte zu differenzieren, weil Untersuchungen zu Grundlagen der geschlechtsspezifischen Unterschiede in vielen Bereichen fehlen. Ein zusätzlicher Fallstrick ergibt sich durch die Tatsache, dass geschlechterspezifische Unterschiede bei Erkrankungen und Arzneimitteln auftreten, bei denen man primär nicht an hormonelle Einflüsse denkt – wie z. B. dem Myokardinfarkt. Dennoch können für den praktisch tätigen Arzt zumindest Hinweise gegeben werden, in welchen Bereichen eine geschlechtersensible Verordnung oder Überwachung einer Therapie in Erwägung gezogen werden sollte.

Abstract

Gender- or sex-specific differences in pharmacotherapy can be divided in four major categories. 1. Treatment response may differ between men and women due to differences in drug metabolism resulting in modifications of the intensity or the duration of the effect. 2. Sensitivity of target structures of drugs such as receptors or channels may differ between sexes, e. g. QT-prolongation as an adverse effect occurs more frequently in women than in men. 3. The pathophysiology of diseases may be sex-specific. This plays a role e. g. in cardiovascular diseases and psychiatry. 4. At a sociomedicinal level differences in the perception and description of symptoms as well as coping with diseases have to be considered for treatment strategies. In many cases, biological and social aspects cannot even be distinguished, since basic research in this field is lacking. The fact, that many diseases and drugs which appear primarily to be sex-neutral (like myocardial infarction), exhibit sex-specific differences. Despite these pitfalls some recommendations for clinical practitioners are given, were and when gender should be taken into account for a drug prescription or monitoring of drug therapy.

Institutsangaben

Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie, HELIOS Klinikum Wuppertal, Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie, Universität Witten/Herdecke

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann · Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie · HELIOS Klinikum Wuppertal · Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie · Universität Witten/Herdecke · Heusnerstr. 40 · 42283 Wuppertal · E-mail: pthuermann@wuppertal.helios-kliniken.de

Bibliografie

Z Allg Med 2006; 82: 380–384 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-942089
ISSN 0014-3362/51

Schlüsselwörter

Geschlechtsspezifisch · Pharmakokinetik · Arzneimittelwirkung · unerwünschte Arzneimittelwirkungen · klinische Studien

Key words

Sex specific · pharmacokinetics · drug effects · adverse drug reaction · clinical trials

Fallvignette

Frau Meier ist 57 Jahre alt, normalgewichtig; der Hausarzt hat erstmalig einen erhöhten Blutdruck diagnostiziert, der sich auch nach mehrfachen Messungen mit 160/95 mm Hg bestätigt. Da keine weiteren Erkrankungen bestehen, laborchemisch keine Auffälligkeiten zu finden sind und Frau Meier einen Ruhepuls von 70 Schlägen/Minute aufweist, wird die Therapie mit Metoprolol 50 mg/d eines retardierten Präparates eingeleitet. Nach einer Woche kommt Frau Meier in die Praxis, klagt über extreme Müdigkeit und kalte Hände. Der Blutdruck liegt bei 145/85 mm Hg, der Ruhepuls bei 56/min. Der Hausarzt beruhigt die Patientin, die Nebenwirkungen wären typisch und sie würde sich daran gewöhnen. Zwei Tage später, es ist Sonntag, wird Frau Meier von ihrem Mann in die Notaufnahme des Krankenhauses gebracht: sie sei zu Hause kollabiert, ihr Puls liegt unter 50/min. Obgleich die Dosierung von 50 mg Metoprolol/Tag im unteren Dosisbereich liegt, ist im vorliegenden Fall eine unerwartet stark ausgeprägte Reaktion zu beobachten.

Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, dass Frauen mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) erleiden, als Männer [1]. Vielfach wird angenommen, dass dies vor allem darauf beruht, dass Frauen mehr Medikamente einnehmen als Männer [2]. Allerdings mehren sich die Belege, dass geschlechtsspezifisch unterschiedliches Ansprechen in der Pharmakotherapie auch auf Unterschieden in der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik von Arzneistoffen beruhen kann [3–5]. Im Folgenden werden zunächst die Grundlagen der potenziellen Unterschiede erläutert und dann anhand von klinisch relevanten Beispielen vertieft.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneistoffen

Allein aufgrund der Tatsache, dass Frauen im Durchschnitt ca. 10 kg leichter sind und eine andere Verteilung zwischen Muskelmasse, des Fett- und Wassergehaltes aufweisen als Männer, kann man sich Unterschiede bei der Distribution und letztendlich der Höhe der Plasmaspiegel von Arzneistoffen vorstellen. Es gibt Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Plasmaproteinbindung von Arzneimitteln, deren klinische Relevanz ist jedoch nicht belegt [3–5]. Relevante Unterschiede sind hingegen für den Arzneistoff-Metabolismus bekannt [3–5]. Die wichtigsten Enzyme im hepatischen Metabolismus sind die Cytochrom-P 450-Enzyme (CYP), insbesondere CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C. Über diese Enzyme wird die Mehrzahl der hepatisch verstoffwechselten Pharmaka abgebaut, bzw. manche pro-drugs erst aktiviert (z.B. Tramadol). Für CYP3A4 ist bekannt, dass die weibliche Leber einen etwas höheren Gehalt aufweist [5], was mit einer erhöhten Clearance (im Vergleich zu Männern) für Methylprednisolon, Nifedipin und Verapamil einhergeht [4, 5]. Andererseits scheinen Frauen über weniger CYP2D6 zu verfügen

[6], was mit höheren Plasmakonzentrationen und längeren Halbwertszeiten für Substrate dieses Enzyms (z.B. Metoprolol) einhergeht. Über das Enzym CYP1A2 werden beispielsweise Theophyllin, Koffein und Clozapin metabolisiert. Frauen haben hier eine niedrigere Aktivität, was zu etwa 30% höheren Plasmakonzentrationen von Clozapin und Norclozapin bei Frauen im Vergleich zu Männern führt [5].

Aber auch der Phase-II-Metabolismus, nämlich u.a. die Glukuronidierung, unterliegt offensichtlich hormonellen Einflüssen. Schon Anfang der 70er-Jahre wurde in „Nature“ publiziert, dass Acetylsalicylsäure bei Frauen etwa 30 bis 40% langsamer metabolisiert wird als bei Männern, wobei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, schon fast wieder die Eliminationskapazität von Männern aufweisen. Ähnliche Befunde wurden auch für Paracetamol, Clofibrat und Phenprocoumon erhoben, die alle dem Stoffwechselschritt der Glukuronidierung unterliegen [5].

Viel wesentlicher als die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Arzneimitteln sind die Unterschiede in der Wirkweise von Pharmaka, in der Pathophysiologie und der Symptomatik, wie es im Folgenden anhand von ausgewählten Gebieten aufgezeigt wird.

Geschlechtsspezifische Aspekte bei kardiovaskulären Erkrankungen

Weniger ein Problem der Pharmakokinetik [3, 5] als vielmehr eines der Wirksamkeit bzw. des zugrunde liegenden Risikos scheinen die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Acetylsalicylsäure (ASS) zu sein. Auch der Befund, dass die ex vivo geprüfte Thrombozytenaggregation nach Hinzugabe von ASS zu dem Blut männlicher und weiblicher Versuchspersonen bei Frauen einen schwächeren Effekt aufweist [7], erklärt nicht die frappierenden Unterschiede in der Wirksamkeit im Hinblick auf Schlaganfälle und Herzinfarkte: Ridker et al. zeigten in einer prospektiven, Placebo-kontrollierten Studie an 39876 Frauen ohne bisherige kardiovaskuläre Ereignisse, dass niedrig dosiertes ASS in der Primärprävention bei Frauen das Risiko für einen Herzinfarkt nicht mindert, das Schlaganfallrisiko wird jedoch signifikant um 17% reduziert [8]. Lediglich Frauen über 65 Jahre profitieren von einer Primärprävention mit ASS 100 mg jeden zweiten Tag im Hinblick auch auf Herzinfarkte und Gesamtsterblichkeit. Ähnliches lässt sich auch in einer Meta-Analyse der bisher verfügbaren Studien mit ASS in der Primärprävention aufzeigen: bei Männern wird signifikant das Herzinfarktrisiko gesenkt, bei Frauen das Schlaganfallrisiko [9]. In der Sekundärprävention gilt jedoch, dass Frauen und Männer gleichermaßen von ASS profitieren.

In dem Kontext der Primär- und Sekundärprävention ist auch die Therapie mit Lipidsenkern zu sehen: Frauen wurden in den vorliegenden Studien entweder gar nicht oder nur mit maximal 20%

der Studienteilnehmer berücksichtigt, so dass sich hier lediglich im meta-analytischen Ansatz eine Aussage treffen lässt [10]. In der Primärprävention gibt es bislang keinen hinreichenden Beleg, dass eine Therapie mit Statinen bei Frauen die Rate der Herzinfarkte oder die Gesamtmortalität senkt. In der Sekundärprävention konnte gezeigt werden, dass eine lipidsenkende Therapie die Herzinfarktsterblichkeit und die Häufigkeit von Herzinfarkten und Revaskularisationen senkt [10].

Betrachtet man also die Primärprävention mit ASS und Statinen sehr kritisch, so müssen hier für Frauen bei der Nutzen/Risiko-Abwägung die potenziellen Komplikationen wie gastrointestinale Blutungen bzw. Muskelaaffektionen und Leberschädigung noch mehr ins Kalkül gezogen werden als bei Männern, da der Nutzen für Frauen geringer zu sein scheint.

Beachtenswerte geschlechtsspezifische Unterschiede finden sich für Digitalisglykoside. Eine retrospektive geschlechtsspezifische Analyse der DIG-Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz ergab, dass bei Frauen unter Digoxintherapie die Mortalität höher ist als bei Frauen unter Placebo, während bei Männern unter Digoxin die Sterblichkeit leicht abnimmt [11]. Allerdings haben Frauen (selbst mit Digoxin) insgesamt eine bessere Überlebenschance als Männer mit Herzinsuffizienz. In dieser Studie waren Frauen nicht signifikant häufiger im toxischen Bereich als Männer, aber ihr Spiegel lag im Mittel um 0,1 µg/ml höher. Es gibt zahlreiche Interpretationsversuche für diese überraschenden Befunde, die geschlechtsspezifische Unterschiede auf der Ebene der Na/K-ATPase umfassen [12] ebenso wie Unterschiede in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. In der Augsburger MONICA-Studie an über 600 Patienten und Patientinnen mit beginnender Herzinsuffizienz wurde gezeigt, dass die Aktivierung neurohormonaler Systeme geschlechtsspezifisch unterschiedlich ist [13].

Was auch immer die Ursache sein mag, es lässt sich schlussfolgern, dass Digitalisglykoside bei Frauen vorsichtiger eingesetzt werden sollten als bei Männern und dass insbesondere höhere Serumkonzentration (>0,9 ng/ml Digoxin) vermieden werden sollten [14]. Für Digitoxin gibt es leider keine vergleichbaren Untersuchungen, in diesem Kontext stimmen allerdings Analysen bedenklich, die ein starkes Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei Digitalisintoxikationen belegen [15, 16] (Abb. 1).

Kein originäres Problem der kardiovaskulären Therapie ist die Tatsache, dass Frauen signifikant häufiger eine QT-Verlängerung und konsekutive Torsade-de-pointes-Arrhythmie erleiden. Diese sehr seltene UAW tritt nach Gabe verschiedenster Pharmaka, z. B. manchen Antihistaminika, Antibiotika und Psychopharmaka auf und betrifft immer überproportional das weibliche Geschlecht [5].

Der Einsatz von Betablockern in der Therapie der Hypertonie, der chronischen Herzinsuffizienz und nach Myokardinfarkt wird für Männer und Frauen gleichermaßen empfohlen, obwohl es mehrfach Kritik dahingehend gab, dass Frauen in den randomisierten-kontrollierten Outcome-Studien nicht ausreichend repräsentiert seien [17–19].

Bereits in den 80er-Jahren hatte man im Rahmen der BHAT (Betablocker Heart Attack) Studie beobachtet, dass Frauen etwa 80%

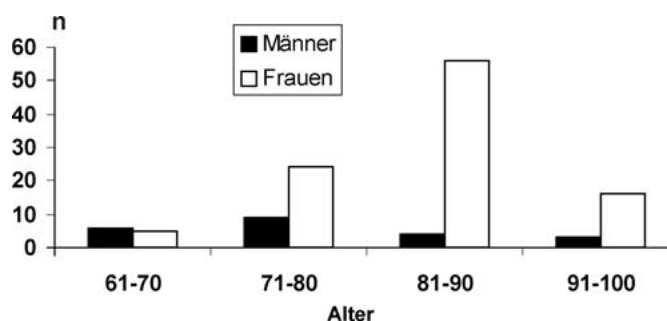


Abb. 1 Alter und Geschlecht von Patienten mit Digitoxinintoxikation (n = 123). Auswertung aus Daten der nationalen Pharmakovigilanzzentren 2000–2002 [16].

höhere Plasmaspiegel des Betarezeptorenblockers Propranolol aufwies, was letztendlich auf die o. g. Unterschiede in der Enzymaktivität von CYP2D6 und CYP2C19 zurückzuführen ist [5]. Metoprolol wird fast ausschließlich über CYP2D6 metabolisiert, hier sind bei Frauen etwa 40% höhere maximale Plasmakonzentrationen und eine etwa doppelt so hohe Fläche unter der Plasmakonzentrations/Zeitkurve wie bei Männern beschrieben [3, 5]. Da die Beziehung zwischen der Plasmakonzentration und der Wirkung vergleichbar ist, kommt es bei gleicher Metoprololdosis zu einer stärkeren Wirkung bei Frauen als bei Männern. Noch höher sind die Metoprolol-Plasmakonzentrationen bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen [4, 5]. Zum Glück verfügen Betarezeptorenblocker über eine recht große therapeutische Breite und i. d. Regel beginnt man mit einer niedrigen Dosis. Eine Analyse schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) unter Metoprolol aus der Datenbank der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft ergab, dass Patienten, die einen genetischen Defekt für das CYP2D6 haben, ein größeres UAW-Risiko haben. Allerdings waren unter den n = 24 Patienten mit UAW die Frauen mit insgesamt n = 18 überrepräsentiert [20]. Nach einer Analyse der nationalen Pharmakovigilanzzentren scheinen Frauen häufiger wegen UAW unter Metoprolol (und anderen Betablockern, die über CYP2D6 abgebaut werden) stationär eingewiesen zu werden als Männer [16]. Andererseits verordnen Ärzte offenbar häufiger Männern Betarezeptorenblocker [21, 22] als Frauen, möglicherweise sogar aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate.

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei zentral wirkenden Substanzen

Nicht für den Herz/Kreislaufbereich, sondern auch für Analgetika und Psychopharmaka sind geschlechtsspezifische Unterschiede bzw. hormonelle Einflüsse in der Pharmakodynamik bekannt. Bei der Einführung der Patienten-kontrollierten postoperativen Analgesie mittels Morphin-bestückter Schmerzpumpen zeigte sich, dass Männer sich im Mittel 40% mehr Morphin verabreichten als Frauen [5]. Auch humanexperimentell konnte gezeigt werden, dass Frauen am Rezeptor etwa 50% geringere Morphinkonzentration benötigen als Männer, um ein vergleichbares Ausmaß der Analgesie zu erzielen. Frauen sprechen ferner besser auf kappa-Opioiden, z. B. Pentazocin, an als Männer [23]. Andererseits erleiden Frauen signifikant häufiger als Männer Übelkeit und Erbrechen nach Opiatgabe, sowohl postoperativ als auch in Not-

fallsituationen [5]. Frauen wachen nach einer körperrgewichtsadaptierten standardisierten Narkose schneller auf als Männer, was möglicherweise an unterschiedlichen Empfindlichkeiten der Gamma-Aminobuttersäure(GABA)-Rezeptoren liegt. Darüber hinaus können orale Progesteron-haltige Kontrazeptiva die Rezeptorbindung von Benzodiazepinen modifizieren; Frauen unter Progesteroneinnahme reagieren signifikant stärker auf Triazolam intravenös appliziert als Frauen, die keine orale Kontrazeption anwenden [5].

Im Bereich der Antidepressivatherapie muss zunächst berücksichtigt werden, dass Depressionen wesentlich häufiger bei Frauen als bei Männern diagnostiziert und somit behandelt werden. Die beschriebenen Symptome bei Männern und Frauen sind unterschiedlich, Frauen leiden vermehrt unter Schlafstörungen, Schuldgefühlen und Somatisierungsstörungen sowie gleichzeitiger Angststörung, während bei Männern der Alkohol- bzw. Drogenabusus vermehrt angetroffen wird [24]. Im Hinblick auf die Pharmakokinetik der Antidepressiva existieren hier ebenfalls relevante Unterschiede. Die Plasmakonzentrationen der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Fluvoxamin und Sertralin sind bei Frauen 70–100% bzw. 50–70% höher im Vergleich zu Männern, dies wird auf unterschiedliche Aktivitäten von CYP1A2 und im Fall von Fluvoxamin auch auf CYP2C19 zurückgeführt [4]. Eine geschlechtsspezifische Analyse von drei vergleichenden Studien mit Clomipramin, Citalopram, Paroxetin und Moclobemid ergab keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Ansprechrate, lediglich die Clomipramin-Plasmaspiegel waren bei Frauen signifikant höher als bei Männern [25]. Ergebnisse anderer Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass bei der Ansprechrate endogene (und eventuell exogen zugeführte) Östrogene eine Rolle spielen: während Frauen insgesamt besser auf Sertralin (ein SSRI) ansprechen, scheinen Männer eine bessere Response auf Imipramin (trizyklisches Antidepressivum) aufzuweisen [26].

Detaillierte Analysen weisen darauf hin, dass prämenopausale Frauen besser auf Sertralin ansprechen, wohingegen postmenopausale Frauen eine vergleichbare Therapieresponse wie Männer auf trizyklische Antidepressiva oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zeigen. Die Bedeutung des Menopausenstatus als Modulator der Therapieresponse wurde mittlerweile in mehreren Vergleichsstudien retrospektiv herausgestellt [27], allerdings fehlen prospektive, kontrollierte Studien, in welchen das Geschlechts- und Menopausenstatus-abhängige Ansprechen auf eine antidepressive Therapie untersucht wird.

Ein weiteres prominentes Beispiel ist die Behandlung der Schizophrenie, wobei auch hier nur cursorisch auf einige geschlechtsspezifische Unterschiede eingegangen werden kann. Bereits für die Entstehung einer Schizophrenie werden relevante Unterschiede diskutiert, von der neuroprotektiven Wirkung von weiblichen Sexualhormonen bis hin zur geringeren Lateralisation des weiblichen Gehirns [24]. Im Hinblick auf Pharmakotherapie wird postuliert, dass Frauen besser auf Antipsychotika ansprechen und eine niedrigere Dosis benötigen als Männer, wenngleich hierzu prospektive, kontrollierte Studien fehlen [24]. Die bereits angesprochene schwächere Ausprägung von CYP1A2 bei Frauen ist ursächlich für ca. 20–30% höhere Plasmakonzentrationen von Clozapin bzw. Olanzapin bei Frauen [5]. Da andererseits Nikotin-

abusus zu einer Induktion des hepatischen Enzyme CYP2D6 und CYP1A2 führt, erklären sich die niedrigeren Plasmakonzentrationen von Haloperidol (CYP2D6) und Clozapin bzw. Olanzapin (CYP1A2) bei Männern möglicherweise aber auch dadurch, dass Männer mit Schizophrenie häufiger und stärker rauchen als Frauen [24]. Ein weiterer zu beachtender Aspekt ist die Tatsache, dass Frauen mit Schizophrenie häufiger Begleitmedikation wie z. B. Antidepressiva, erhalten. Während Johanniskraut durch Enzyminduktion von CYP3A4 zu einer erheblichen Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Quetiapin und Ziprasidon führt, inhibieren SSRIs (Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin und Fluvoxamin) den Abbau von Risperidon und führen zu einem etwa 5fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen [24]. Gerade bei den typischen Neuroleptika besteht ein enger Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen und Wirkung bzw. unerwünschten Wirkungen, so dass auch kleinere Unterschiede in der Pharmakokinetik signifikante klinische Auswirkungen haben können. Aber auch in der Pharmakodynamik der Nebenwirkungen bestehen Unterschiede, so treten pulmonale Embolien und QT-Verlängerung als seltene UAW häufiger bei Frauen als bei Männern auf, auch die Neuroleptika-induzierte Gewichtszunahme scheint bei Frauen ausgeprägter zu sein [24].

Schlussfolgerungen

Der Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede mangelt es zum einen an einer fächerübergreifenden Grundlagenforschung und zum anderen einer systematischen Evaluation im Rahmen der Arzneistoffentwicklung [5, 23]. Frauen werden aufgrund des „Risikos“ einer Schwangerschaft in Studien zur Pharmakokinetik nur beschränkt eingeschlossen [28]. In randomisierten Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pharmaka sind Frauen immer noch teilweise unterrepräsentiert [18, 19] bzw. die Ergebnisse werden nicht geschlechtsspezifisch publiziert [10, 23].

Tab. 1 Bei welchen Arzneimitteln muss mit geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Wirksamkeit und/der Verträglichkeit gerechnet werden [5]?

Substanz(-gruppe)	bei Frauen bestehen Hinweise auf:
ASS	langsamere Metabolisierung (ohne orale Kontrazeptiva); schwächer ausgeprägte Thrombozytenaggregation; in der Primärprävention Einfluss auf die Rate ischämischer Schlaganfälle, nicht aber auf die Herzinfarktrate
Metoprolol	stärker ausgeprägte Wirkung und UAW
Digitalis	höhere Blutspiegel; Nutzen bei Herzinsuffizienz nur bei niedrigen Serumkonzentrationen; häufiger Intoxikationen
Morphin	geringerer Bedarf stärker ausgeprägte UAW (Übelkeit, Erbrechen)
Antidepressiva	nur prämenopausal: besseres Ansprechen auf Sertalin (SSRI) als auf Trizyklika oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
Antipsychotika	besseres Ansprechen, geringere Dosis nötig (cave Rauchen und Begleitmedikamente!)
QT verlängernde Medikamentene	höheres Risiko für QT-Verlängerung und Arrhythmien

Für zahlreiche Erkrankungen mehrten sich jedoch die Hinweise, dass es klinisch relevante geschlechtsspezifische Unterschiede im Metabolismus von Arzneistoffen und bei dem Ansprechen auf eine Therapie gibt, wobei Letzteres zum Einen auf Unterschieden an Rezeptoren und Zielstrukturen und zum Anderen auch auf grundsätzlichen Unterschieden in der Pathophysiologie oder Symptomatik der Erkrankung beruhen kann [23].

Für den praktisch tätigen Arzt können derzeit nur in beschränktem Umfang konkrete Empfehlungen zu einer geschlechtsspezifischen Therapie ausgesprochen werden, da i. d. Regel die Studienlage nicht ausreichend ist. Für einige der hier aufgeführten Beispiele kann zumindest eine erhöhte „Sensibilität“ bei der Verordnung und Überwachung der Therapie empfohlen werden (s. Tab. 1).

Interessenskonflikte: keine

Literatur

- 1 Martin R, Biswas PN, Freemantle SN, et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 505–511
- 2 Schröder H, Selke W. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg). *Arzneiverordnungsreport 2000*. Springer, Berlin 2000; 770–783
- 3 Thürmann PA, Hompesch BC. Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 586–590
- 4 Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 329–342
- 5 Thürmann PA. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneimitteln. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2005; 48: 536–540
- 6 Parkinson A, Mudra DR, Johnson C, et al. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199: 193–209
- 7 Spranger M, Aspey BS, Harrison MJG. Sex difference in antithrombotic effect of aspirin. *Stroke* 1989; 20: 34–37
- 8 Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–1304
- 9 Berger J, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. *JAMA* 2006; 295: 306–313
- 10 Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243–2252
- 11 Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403–1411
- 12 Blaustein MP, Robinson SW, Gottlieb SS, et al. Sex, digitalis and the sodium pump. *Mol Interv* 2003; 3: 68–72
- 13 Luchner A, Bröckel U, Muscholl M, et al. Gender-specific differences of cardiac remodeling in subjects with left ventricular dysfunction: a population-based study. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 720–727
- 14 Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group Trial. A retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 497–504
- 15 Hippis M, Humaid B, Sicker T, et al. Adverse drug reaction monitoring – digitoxin overdosing in very old age. *Int J Clin Pharm Ther* 2001; 39: 336–343
- 16 Thürmann PA, Szymanski J, Valentin S, et al. Hasford J for the German Pharmacovigilance Study Group. Drug-related hospital admissions: a gender- and age-specific analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 555
- 17 Anastos K, Charney P, Charon RA, et al. Hypertension in women: what is really known? The women's caucus, working group on women's health of the Society of General Internal Medicine. *Ann Intern Med* 1991; 115: 287–293
- 18 Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286: 708–713
- 19 Vidaver RM, Lafleur B, Tong C, et al. Women subjects in NIH-funded clinical research literature: lack of progress in both representation and analysis by sex. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9: 495–504
- 20 Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. In-creased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 429–437
- 21 Glaeske G, Janhsen K. *GEK-Arzneimittel-Report 2004*. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse 2004; 29
- 22 Pittrow D, Kirch W, Bramlage P, et al. Patterns of antihypertensive drug utilization in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 135–142
- 23 Pinn VW. Sex and gender factors in medical studies. Implications for health and clinical practice. *JAMA* 2003; 289: 397–400
- 24 Kornstein SG, Sloan DM, Thase ME. Gender-differences in depression and treatment response. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 99–112
- 25 Hildebrandt MG, Steyerberg EW, Stage KB, et al. Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1643–1650
- 26 Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1445–1452
- 27 Seeman MV. Gender differences in prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1324–1333
- 28 Fleisch J, Fleisch MC, Thurm PA. Women in early-phase clinical drug trials: have things changed over the past 20 years? *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 445–452

Zur Person



Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann, Direktorin des Philipp Klee-Instituts für Klinische Pharmakologie und Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie der Universität Witten/Herdecke seit 1998. Geschäftsführerin des HELIOS Research Center der HELIOS Kliniken GmbH. Forschungsschwerpunkte sind Pharmakoepidemiologie, Drug Utilisation Review und Pharmakovigilanz, Herz/Kreislaufpharmaka sowie klinische Studien unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Aspekte. Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und im Vorstand der Clinical Division der International Union of Experimental and Clinical Pharmacology.