

## „Gender“ als ein Aspekt der Aus-, Fort- und Weiterbildung in der Pharmazie

Ein Arzneistoff wirkt, wenn er vom Organismus in ausreichender Menge resorbiert, das Zielorgan erreicht, metabolisiert und in einem angemessenen Zeitraum auch wieder eliminiert wird. Dafür ist u. a. das Zusammenspiel zahlreicher Carrier (Arzneimitteltransportmoleküle), Rezeptoren und Enzyme notwendig, deren Ausbildung individuell genetisch geprägt ist und endogene (z. B. Hormone) und exogene (z. B. Arzneistoffe, Nahrungsbestandteile) Stoffe zusätzlich beeinflusst werden kann.

Hierbei sind Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu beobachten. Für den Apotheker in der täglichen Berufspraxis – Beratung von Patienten und anderen Heilberuflern – ergeben sich daraus beispielsweise folgende Fragen:

### Aufnahme

- Beeinflusst Estrogen oder Testosteron (jeweils unter Berücksichtigung, ob das Hormon endogen gebildet oder exogen zugeführt wird) die Resorption?

### Verteilung

- Fettlöslicher oder wasserlöslicher Arzneistoff?

### Wirkung

- Beeinflusst Estrogen oder Testosteron (jeweils unter Berücksichtigung, ob das Hormon endogen gebildet oder exogen zugeführt wird) die Rezeptorausstattung?

### Abbau

- Beeinflusst Estrogen oder Testosteron (jeweils unter Berücksichtigung, ob das Hormon endogen gebildet oder exogen zugeführt wird) die notwendigen Enzyme im Leberstoffwechsel?
- Welchen Einfluss hat der Zyklus?

### Ausscheidung

- Nierenleistung geschlechtsabhängig?

Das dafür notwendige Wissen wird über Fachliteratur sowie Fort- und Weiterbildung in den bereits berufstätigen Teil der Apothekerschaft getragen; in der Ausbildung wird das Wissen durch die Universität vermittelt.

## **Fachliteratur**

Der Zusammenhang zwischen „Sex“ (der englische Ausdruck für Geschlecht wird in diesem Text benutzt, um deutlich zwischen biologischem Geschlecht (= Sex) und sozialem Geschlecht zu unterscheiden) und Stoffwechselleistungen, zu denen auch die Metabolisierung von Arzneistoffen gehört, ist seit Ende des 20. Jahrhunderts in pharmazeutischen Lehrbüchern und Fachzeitschriften erwähnt, zum Teil auch ausführlicher dargestellt worden.

Bsp.:

Mutschler, E. et al.: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Stuttgart 2008, S. 39

„Einfluss des Geschlechts auf Biotransformation und Transport

Es gibt zunehmend Befunde dafür, dass Frauen und Männer sich hinsichtlich der Expression verstoffwechselnder Enzyme und Transportproteine unterscheiden. So konnte gezeigt werden, dass z. B. CYP3A4, das sehr viele Arzneistoffe metabolisiert, bei Frauen in etwa doppelt so großer Menge in der Leber vorhanden ist. Die klinischen Konsequenzen sind bisher unklar, da es aber aus einer Reihe klinischer Studien Hin-

weise auf ein geschlechtsabhängiges Ansprechen auf eine Pharmakotherapie gibt, werden diese Fragestellungen zukünftig eine wichtige Rolle spielen.“

Schäfer, C.: Gender-Pharmazie. Der kleine Unterschied ganz groß. In: PZ-Prisma, 12, 2005, S. 115-124

s. Anlage

### **Aus-, Fort- und Weiterbildung**

Die in der Fachliteratur veröffentlichten Ergebnisse fließen in allen Bereichen der Aus-, Fort- und Weiterbildung ein – das eingangs zitierte Lehrbuch „Mutschler“ ist ein Standardwerk für die Pharmazeutenausbildung an den Universitäten; PZ-Prisma ist eine pharmazeutische Weiterbildungszeitschrift.

Schwerpunktmäßig wurde das Thema im Kammerbezirk Nordrhein im Rahmen der Landesweiten Aktionswoche 2001 „Frauen und Gesundheit“ und im Anschluss an die Präsentation der Ergebnisse der Enquête-Kommission „Zukunft für eine frauengerechte Gesundheitsversorgung in NRW“, bei der die Apothekerkammer Nordrhein im Expertengremium vertreten war, als Fortbildungsthema für pharmazeutisches Personal flächendeckend angeboten.

Auch über die Grenzen des Kammerbezirkes Nordrhein wurde und wird das Thema im Rahmen der Fortbildungsarbeit der Apothekerkammern entweder als Schwerpunktthema (Fortbildungstag, regionale Apothekertage, etc.) oder – sofern eine unterschiedliche Metabolisierung, voneinander abweichende UAW oder sonstige auf pharmakologischer Ebene bekannte und relevante Unterschiede – in die Fortbildungsangebote zu verschiedenen Themen integriert. Darüber hinaus nehmen Apotheker sowohl als Teilnehmer als auch als Referenten (z. B. zu pharmakologischen Aspekten) interdisziplinär an Veranstaltungen zum Thema Gender teil.

### **Stand des Wissens**

Die Bedeutung der „Sex“-abhängigen Metabolisierung von Arzneistoffen ist durch die AIDS-Bewegung in den USA sehr stark beeinflusst worden. Hier regten sich bereits in den 1980er Stimmen, dass bei der Zulassung von Medikamenten, die zur Behandlung HIV-positiver Patienten eingesetzt wurden, lediglich Männer als Probanden berücksichtigt wurden und bei Frauen häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftraten. Daraufhin wurde 1993 durch die FDA eine Richtlinie erlassen, wonach Frauen – inzwischen wurde dies auch hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit im Sinne des Gendergedankens erweitert – in Arzneimittelzulassungsstudien zu berücksichtigen sind.

In Deutschland wurde ein vergleichbarer Passus bezüglich der Berücksichtigung von Frauen bei Zulassungsstudien erst 2004 in das Arzneimittelgesetz aufgenommen, nachdem erste Richtlinien zu diesem Thema in Europa 2001 erlassen wurden.

Bei den 185 zwischen 1995 und 1999 in den USA durch die FDA zugelassenen neuen Arzneimitteln konnten bei 32 Produkten „sex“-spezifische Unterschiede festgestellt werden. Das entspricht etwa 17 Prozent.

Das Problem stellen aber weniger die Neuzulassungen dar, sondern der bereits vorhandene Arzneimittelschatz. Nach Zahlen des vfa (Verband forschender Arzneimittelhersteller) existierten in Deutschland im Jahr 2011 knapp 8.300 zugelassene Arzneimittel, von denen nach Angaben der GKV (Gesetzliche Krankenversicherung) etwa 2.000 Präparate 90 Prozent des Verordnungsvolumens ausmachen. Würde man die Erfahrungen der FDA mit den Zulassun-

gen zwischen 1995 und 1999 zugrunde legen, wonach bei etwa 17 Prozent der Neuzulassungen geschlechtsspezifische Unterschiede festzustellen waren, würde dies 340 der zugelassenen und häufig zu Lasten der GKV verordneten Arzneimittel betreffen. In den meisten Fällen dürfte es sich dabei um Dosierungsaspekte handeln, da das durchschnittliche Körpergewicht und die Fett-Wasser-Muskel-Verteilung von Frauen und Männern unterschiedlich ausgeprägt sind. Zu einigen Arzneistoffen sind Daten zur Metabolisierung publiziert (s. dazu Anlage). Außerdem sind unterschiedliche Rezeptorverteilungen bekannt. Für das Herz-Kreislauf-System (s. dazu: Untersuchungen von Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek, Berlin) und im Gehirn sind solche Unterschiede beschrieben:

- Frauen haben weniger Serotonin-Rezeptoren
- Stärke der Dopamin-Rezeptor-Bindungs-Charakteristik bei prämenopausalen Frauen > postmenopausalen  $\geq$  Männern
- Opioid-Rezeptoren: unterschiedliche Verteilungsmuster bei Mann und Frau

Beispiele für Wirkstoffe, für die deutlich abweichende pharmakologische Wirkungen bei Frauen im Vergleich zu Männern bekannt sind (modifiziert nach Derendorf, H. (2002): Pharmakokinetik im Alter. In: Derendorf, H., Gramatté, T., Schäfer, H. G.: Pharmakokinetik - Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie. Stuttgart, 2. vollst. überarb. Aufl., S. 224-233; Thürmann, P. A. (2008): Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie. In: Rieder, A., Lohff, B. (Hrsg.), Gender Medizin – geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis. 2. Aufl., Springer-Verlag, S. 31-47; Schäfer, C. (2005): s. Anhang).

| Wirkstoff          | pharmakologische Besonderheit bei Frauen                                             | Ursache                                                                  | Folge                                                                                                                                                                                                                                                                          | Maßnahme                             |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Methylprednisolon  | Abbau 30- bis 40-mal schneller                                                       | CYP 3A4 aktiver                                                          | geringere Wirkung                                                                                                                                                                                                                                                              | Dosierung anpassen                   |
| Propranolol        | Abbau 15 bis 20 % geringer                                                           | CYP 2D6 geringere Aktivität                                              | erhöhte Wirkung                                                                                                                                                                                                                                                                | Dosierung anpassen                   |
| Digoxin            | Muskelmasse von Frauen geschlechtsspezifisch geringer und verstärkter Abbau im Alter | Höherer Anteil an freiem, nicht in der Muskelmasse gespeichertem Digoxin | erhöhte Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                             | Medikation vermeiden (v.a. im Alter) |
| Acetylsalicylsäure |                                                                                      |                                                                          | nur Reduktion des Schlaganfallrisikos um 17 Prozent; bei Männern wird unter der Gabe von Acetylsalicylsäure eine Reduktion des Myokardinfarkts um 44 Prozent und auch eine Schlaganfallreduktion mit der Folge, dass die Gesamtmortalität sinkt, beobachtet. Dieser Effekt ist |                                      |

|          |                                                               |  |                                                                        |                |
|----------|---------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------|----------------|
|          |                                                               |  | für Frauen nicht belegt.                                               |                |
| Clozapin | Reduktion der Biotransformation pro Lebensjahr um ein Prozent |  | erhöhte Plasmaspiegel, die irgendwann in den toxischen Bereich steigen | Dosisreduktion |

Der Forschungsbedarf insgesamt ist als relativ hoch einzustufen. So sind neben fehlenden arzneistoffspezifischen Studien z. B. bislang kaum Kenntnisse zu folgenden Themen vorhanden bzw. aufbereitet:

- Die Trias Sucht – Alter – „Sex“ (sechs Prozent der am häufigsten verordneten Präparate haben ein Suchtpotenzial; vor allem Frauen (45 plus) bekommen diese verordnet, etwa zwei- bis dreimal häufiger als Männer; Frauen sind auch häufiger arzneimittelabhängig als Männer (Stichwort „Stille Sucht“))
- Einfluss von „Sex“ auf die Carrierausstattung (Arzneimitteltransportmoleküle)
- Einfluss von Intersexualität (Häufigkeit 1:5.000 bis 1:100, das entspräche zwischen 16.000 und 800.000 Menschen in Deutschland) auf die Metabolisierung von Arzneistoffen
- Welche Kosten werden durch eine nicht „sex“-gerechte Auswahl und Dosierung von Arzneistoffen in der Therapie verursacht? (In Deutschland sind etwa zehn bis 15 Prozent der Krankenhauseinweisungen älterer Patienten UAW-bedingt und der Kostenfaktor wird auf 400 Mio. bis 1 Mrd. Euro jährlich geschätzt (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2007, S. 70; Glaeske, G. 2006: Pharmakotherapie im Alter: Nutzen erhöhen, Gefährdungen vermeiden – Auffälligkeiten in den Verordnungen und in der Selbstmedikation. Vortrag 7. Februar 2006 in Berlin anlässlich des ABDA-Symposium „Medikationsmanagement bei älteren, multimorbiden Patienten – Erfahrungen aus Australien und Großbritannien – und Umsetzung in Deutschland).)

Weitere Gender-Aspekte wie Häufigkeit der Arztkontakte von Frauen im Vergleich zu Männern, Versorgungsqualität von Frauen und Männern, Abhängigkeitsmuster etc. werden ebenfalls in der pharmazeutischen Aus-, Fort- und Weiterbildung berücksichtigt, jedoch eher am Rande. Diese Themen bearbeiten Arbeitsgruppen im Versorgungsforschungs- oder sozialmedizinischen Kontext, an denen häufig auch Apotheker beteiligt sind.

Eine erwähnenswerte Quelle für Daten ist hier der jährlich erscheinende „Arzneiverordnungsreport“ (Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.). Heidelberg), in dem ein Kapitel sich der Frage „Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht“ widmet. Die Daten zeigen, dass Frauen im Durchschnitt 20 Prozent mehr DDD (Tagesdosen) verordnet bekommen (ausgewertet sind hier die Daten der GKV) als Männer.

Neben den geschlechtsspezifisch zu erwartenden Mehrverordnungen von Sexualhormonen, Gynäkologika und Osteoporosemitteln, wird liegt aber auch bei Schilddrüsentherapeutika, vor allem aber bei Psychopharmaka – Frauen erhalten 56 Prozent mehr als Männer verordnet – und Analgetika – hier erhalten Frauen 54 Prozent mehr verordnet – vor. Andererseits erhalten Männer erwartungsgemäß mehr Urologika verschrieben, aber 33 Prozent mehr an Antithrombotika und 21 Prozent mehr Lipidsenker als Frauen.

Das Problem stellt sich vor allem auch in der Versorgung geriatrischer Patienten – hier ist bedingt durch die Multimorbidität das UAW-Risiko ohnehin erhöht. Zwei Drittel der Menschen über 65 Jahre leiden unter mindestens zwei chronischen Erkrankungen. 35 Prozent der männ-

lichen und 40 Prozent (vgl. hierzu oben Arzneiverordnungsreport) der weiblichen Senioren erhalten deshalb durch Haus- und Fachärzte neun und mehr Wirkstoffe als Dauertherapie verordnet (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2009, S. 7).

**Kontakt:**

Dr. Constanze Schäfer MHA  
Apothekerkammer Nordrhein  
Poststr. 4  
40213 Düsseldorf

c.schaefer@aknr.de  
0211-8388151



PZ Prisma • 12. Jahrgang 2005 • Nr. 2

Tab. 2: Die zehn häufigsten Sterbefälle 2002 bei Männern, Frauen und in der Gesamtbevölkerung [5]

| Rang | Ingesamt                                                | Männer                                                  | Frauen                                                  |
|------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1    | Chronische ischämische Herzkrankheit                    | Chronische ischämische Herzkrankheit                    | Chronische ischämische Herzkrankheit                    |
| 2    | Akuter Myokardinfarkt                                   | Akuter Myokardinfarkt                                   | Herzinsuffizienz                                        |
| 3    | Herzinsuffizienz                                        | Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge        | Akuter Myokardinfarkt                                   |
| 4    | Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet | Herzinsuffizienz                                        | Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet |
| 5    | Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge        | Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet | Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)             |
| 6    | Bösartige Neubildung des Dickdarmes                     | Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheiten       | Bösartige Neubildung des Dickdarmes                     |
| 7    | Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheiten       | Bösartige Neubildung der Prostata                       | Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet               |
| 8    | Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet               | Bösartige Neubildung des Dickdarmes                     | Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus              |
| 9    | Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)             | Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet               | Hypertensive Herzkrankheit                              |
| 10   | Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus              | Alkoholische Leberkrankheit                             | Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge        |

Tab. 3: Kosten 2002 nach Krankheitsklassen und Geschlecht in EUR je Einwohner [6]

| Gegenstand der Nachweisung                               | Gesamt | Männer | Frauen |
|----------------------------------------------------------|--------|--------|--------|
| Krankheiten insgesamt                                    | 2 710  | 2 240  | 3 160  |
| I. bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten       | 50     | 40     | 50     |
| II. Neubildungen                                         | 180    | 160    | 190    |
| III. Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe | 10     | 10     | 20     |
| IV. endokrine Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten    | 160    | 130    | 180    |
| V. psychische und Verhaltensstörungen                    | 270    | 210    | 330    |
| VI. Krankheiten des Nervensystems                        | 130    | 110    | 140    |
| VII. Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde   | 60     | 40     | 70     |
| VIII. Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes     | 30     | 30     | 30     |
| IX. Krankheiten des Kreislaufsystems                     | 430    | 400    | 460    |
| X. Krankheiten des Atmungssystems                        | 150    | 150    | 150    |
| XI. Krankheiten des Verdauungssystems                    | 380    | 330    | 420    |
| XII. Krankheiten der Haut und der Unterhaut              | 50     | 40     | 60     |
| XIII. Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems             | 310    | 230    | 380    |
| XIV. Krankheiten des Urogenitalsystems                   | 110    | 70     | 140    |
| XV. Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett               | 50     | –      | 90     |
| XVI. Zustände mit Ursprung in der Perinatalperiode       | 10     | 10     | 10     |
| XVII. angeborene Fehlbildungen, Deformitäten             | 20     | 20     | 20     |
| XVIII. Symptome und klinische abnorme Befunde a.n.k.     | 150    | 100    | 190    |
| XIX. Verletzungen und Vergiftungen                       | 130    | 110    | 140    |
| XXI. Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen   | 60     | 40     | 90     |

### Gesundheitsverhalten von Männern und Frauen

Frauen gehen eher zum Arzt als Männer, auch bei leichteren gesundheitlichen Beschwerden. Männer hingegen verdrängen Beschwerden eher oder begeben sich zumindest nicht in ärztliche Behandlung. Durch dieses Verdrängen werden schwere, chronische Erkrankungen meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und behandelt. Auch die Inanspruchnahme von Krebsvorsorge spiegelt das unterschiedliche Gesundheitsverhalten von Männern (13 Prozent Teilnahme) und Frauen (36 Prozent Teilnahme) wider. Frauen gehen meist viel gesundheitsbewusster mit ihrem Körper um als Männer. Sie ernähren sich gesünder, achten mehr auf ihr Gewicht, trinken weniger Alkohol und versuchen insgesamt eine Balance zwischen Körper und Seele anzustreben. Frauen haben, vermutlich durch den Zyklus, eine besser Körperwahrnehmung als Männer, schätzen sich selbst aber für ungesünder ein als dies Männer tun [2]. Männer und Frauen leiden nicht unter den gleichen Erkrankungen, wie Zahlen des Statistischen Bundesamtes belegen (Tabelle 1 und 2).

### Frauen und Sucht

Ein eigenständiges Feld im Rahmen der Gesundheitsversorgung und -forschung von Frauen ist der Aspekt Sucht. Wie bei dem BundesFrauenkongress Sucht »Ungeschminkt« 2002 in Berlin berichtet wurde, unterscheidet sich auch das Suchtverhalten der Frauen von dem der Männer.

- Bei Alkohol und illegalen Drogen liegt die Verteilung bei ca. 1/3 Frauen, 2/3 Männern,
- bei der Medikamentenabhängigkeit verhält es sich genau umgekehrt mit 2/3 Frauen und 1/3 Männern,
- bei den Essstörungen ist die Geschlechterrelation 90 Prozent Frauen im Vergleich zu 10 Prozent Männern und
- bei der pathologischen Glücksspielsucht ist das Verhältnis wiederum genau umgekehrt mit 10 Prozent Frauen und 90 Prozent Männern. [3]

### Männer und Frauen im Fokus der Versorgungsforschung

Im Sommer 2004 veröffentlichte das Statistische Bundesamt erstmals einen Bericht, in dem die durch Erkrankungen entstandenen Kosten auch nach Geschlecht aufgeschlüsselt waren (Tabelle 3). Danach werden Frauen etwa 80 Jahre alt und verursachen im Schnitt pro Kopf Krankheitskosten in der Höhe

Tab. 4: Krankheitskosten 2002 nach Einrichtungen und Geschlecht in EUR je Einwohner [7]

| Gegenstand der Nachweisung                     | Gesamt | Männer | Frauen |
|------------------------------------------------|--------|--------|--------|
| Einrichtungen insgesamt                        | 2 710  | 2 240  | 3 160  |
| Gesundheitsschutz                              | 50     | 40     | 60     |
| ambulante Einrichtungen gesamt                 | 1 310  | 1 100  | 1 520  |
| Arztpraxen                                     | 380    | 290    | 470    |
| Zahnarztpraxen                                 | 180    | 150    | 200    |
| Praxen sonstiger medizinischer Berufe          | 70     | 60     | 80     |
| Apotheken                                      | 390    | 350    | 430    |
| Gesundheitshandwerk/-einzelhandel              | 200    | 180    | 210    |
| ambulante Pflege                               | 80     | 60     | 90     |
| sonstige Einrichtungen                         | 10     | 10     | 20     |
| Stationäre/teilstationäre Einrichtungen gesamt | 1 040  | 850    | 1 230  |
| Krankenhäuser                                  | 730    | 640    | 820    |
| Vorsorge-/Rehabilitationseinrichtungen         | 90     | 80     | 100    |
| stationäre/teilstationäre Pflege               | 200    | 120    | 290    |
| berufliche/soziale Rehabilitation              | 20     | 10     | 30     |
| Rettungsdienst                                 | 30     | 30     | 30     |
| Verwaltung                                     | 170    | 140    | 190    |
| sonstige Einrichtungen und private Haushalte   | 100    | 80     | 130    |
| Ausland                                        | 10     | 10     | 0      |



PZ Prisma • 12. Jahrgang 2005 • Nr. 2

von 3 160 Euro jährlich. Die Männer erreichen eine durchschnittliche Lebenserwartung von 74 Jahren und die Ausgabenhöhe pro Kopf liegt bei 2 240 Euro jährlich [6]. Ausgewertet wurde auch, in welchen Bereichen des Gesundheitssystems welche Kosten entstehen und ob diese Kosten mehr durch Frauen oder durch Männer verursacht werden (Tabelle 4). Lediglich bei Aufwendungen im Ausland muss dabei für die Versorgung von Männern ein höherer Betrag aufgebracht werden.

Auch die Krankenkassen erheben Daten zum Arzneimittelverbrauch und den entstehenden Kosten. Die Techniker Krankenkasse in Hamburg stellte unter Berufung auf den Arzneiverordnungsreport 2004 fest, dass Frauen über 15 Jahre durchschnittlich mehr Tagesdosen verordnet bekamen als Männer. Betrachtet man allerdings die Kosten für die einzelnen Tagesdosen, dann zeigt sich, dass die Therapiekosten bei Männern höher als bei Frauen liegen. Frauen werden also mehr Arzneimittel verordnet, Männer erhalten dafür die teureren Präparate.

Die Gmünder Ersatzkasse stellte ebenfalls fest, dass zwar die Anzahl der verordneten Arzneimittel bei Frauen höher sei, aber die Tagesdosiskosten dafür geringer ausfallen. Frauen seien deshalb schlechter mit Medikamenten versorgt als Männer. Männer erhalten nach den Ergebnissen häufiger Innovationen und hochspezifische Arzneimittel. Besonders in der Diabetestherapie zeigt sich dies deutlich. Frauen sind etwas häufiger als Männer von dieser Erkrankung betroffen, dennoch erhalten sie seltener Insulin.

Einige Arzneimittelgruppen werden sogar auffallend häufig für Frauen ab 45 Jahren verordnet. Dazu zählen Tranquilizer, Antidepressiva, Schlaf- und Beruhigungsmittel. Da diese Substanzen durchweg ein hohes Suchtpotenzial aufweisen, wird hier nach Einschätzung der Experten von Ärzten zu leichtfertig verschrieben [8].

Die Bedeutung von Alter, Geschlecht und sozialer Lage wird durch den BKK-Gesundheitsreport 2004 aufgearbeitet. Betrachtet man die Krankheitsarten nach Alter und Geschlecht vor dem Hintergrund einer Arbeitsunfähigkeit, so stehen bei Männern vorwiegend Skelett- und Muskelerkrankungen sowie Erkrankungen des Verdauungs- und Herz-Kreislauf-Systems im Vordergrund. Frauen fallen häufiger wegen Atemwegserkrankungen, psychischen Störungen, Neubildungen und Erkrankungen des Urogenitaltraktes und des Nervensystems aus. Insbesondere bei den psychischen Erkrankungen (Tabelle 5) ist in den vergangenen Jahren eine Zunahme bei beiden Geschlechtern festzustellen. Zahlen der BfA für die Frühverrentung aus psychischen Gründen zeigen jedoch, dass mehr Frauen als Männer davon betroffen sind [9].

## Jung und Alt

Die Unterschiede bei Entwicklungsstufen, Krankheitshäufigkeiten, Sterblichkeitsraten, Todesursachen und anderem mehr lassen sich nicht erst bei Erwachsenen feststellen, sondern bereits bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen. Insgesamt zeigt sich, dass in den Industrienationen die Sterblichkeit von Jungen bei den Neugeborenen bis in das Jugendlichenalter gegenüber Mädchen deutlich erhöht ist (133 zu 100 [2]). Jungen benötigen bis zum Beginn der Pubertät mehr Arzneimittel als Mädchen. In der Altersgruppe der 15- bis 25-jährigen ist besonders auffallend, dass die Kosten je Tagesdosis bei Männern zwischen 40 und 50 Prozent höher liegt als bei den Frauen. Über alle Altersklassen hinweg erhalten Männer um 15 Prozent teurere Tagesdosen [11].

Die Versorgungsforschung beschäftigt sich auch mit der Situation von Alten- und Pflegeheimbewohnern. Insbesondere im Altenheimbereich überwiegt der Frauenanteil, schätzungsweise bis zu 75 bis 80 Prozent der Bewohner sind weiblich. Täglich nehmen die Bewohner im Schnitt vier bis fünf Arzneimittel ein. Neben den geschlechtsspezifischen Unterschieden kommen hier zusätzlich noch die altersbedingten Probleme hinzu.

## Unterschiede in Pharmakologie und Medizin

Ganz allgemein lassen sich geschlechtsspezifisch pharmakokinetische Unterschiede hinsichtlich der Aktivität einiger Cytochrom-Enzyme (Tabelle 6, hier [12]), der Alkoholdehydrogenase und des P-Glykoproteins nachweisen [12]. In der Literatur findet man zu den einzelnen Enzymen jedoch gegensätzliche Aussagen. Vor allem bei CYP3A4, CYP2C19 und CYP2D6 werden die unterschiedlichen Metabolisierungsraten bei Frauen auf das Vorhandensein von Estrogenen zurückgeführt (Tabelle 6, hier [13]). Zum Beispiel wird Nifedipin, Methylprednisolon, Verapamil und Tirilazadmesylat bei Frauen schneller über CYP3A4 abgebaut [13]. In der weiblichen Leber ist signifikant mehr CYP3A4 vorhanden. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva führt zu einer deutlichen Verlangsamung des Abbaus von Omeprazol über CYP2C19 [13]. Bei Männern ist die Aktivität des P-Glykoproteins verstärkt. Dies wird durch die geringere Konzentration in den Leberzellen wieder kompensiert und kann sogar insgesamt zu einer geringeren Clearance führen. In der Darmwand, in der das P-Glykoprotein ebenfalls lokalisiert ist, kommt es durch die höhere P-Glykoprotein-Aktivität zu

Tab. 5: Angaben aus dem BKK-Gesundheitsreport 2004, 2001 und 1981 [10] zur Häufigkeit der Krankschreibung aus psychischen Gründen

| Gesamt (West)                       | Männer (West)                 | Frauen (West)                  |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1980 64 Tage/100 Pflichtmitglieder  | 58 Tage/100 Pflichtmitglieder | 82 Tage/100 Pflichtmitglieder  |
| 2000 104 Tage/100 Pflichtmitglieder | 88 Tage/100 Pflichtmitglieder | 127 Tage/100 Pflichtmitglieder |
| 2003 111 Tage/100 Pflichtmitglieder | 87 Tage/100 Pflichtmitglieder | 138 Tage/100 Pflichtmitglieder |

Tab. 6: Cytochrom P 450-Aktivität einzelner Enzyme in Abhängigkeit von Geschlecht und oralem Kontrazeptivagebrauch [12, 13]

| Enzym   | Keine Unterschiede bekannt | Unterschiede bekannt     | Unterschiede bei Frauen, die Kontrazeptiva einnehmen |
|---------|----------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|
| CYP1A2  |                            | X (Männer > Frauen) [14] |                                                      |
| CYP2E1  |                            | X (Männer > Frauen) [14] |                                                      |
| CYP2D6  | X [14]                     | X [15]                   |                                                      |
| CYP2C19 | X [14]                     | X [15]                   | X [15]                                               |
| CYP3A4  | X [14]                     | X [15]                   |                                                      |

einem verstärkten First-pass-Effekt [12]. Die Ausstattung mit Alkoholdehydrogenase ist bei Frauen geringer, was neben der Körpermasse und dem Fett- und Wasserverteilungsvolumen ein weiterer Grund für die stärkere Alkoholwirkung bei Frauen ist.

Fettlösliche Substanzen können sich im höheren Fettanteil (Tabelle 7) der Frau besser einlagern und benötigen eine längere Zeit, bis sie endgültig aus dem Körper ausgeschieden sind. Wasserlösliche Wirkstoffe werden demgegenüber im weiblichen Körper schneller abgebaut, weil das Verteilungsvolumen des Arzneistoffes im Wasseranteil des Körpers deutlich geringer als beim Mann ausfällt. So lässt sich erklären, dass vor allem bei fettlöslichen Arzneistoffen Frauen länger mit auftretenden Nebenwirkungen zu kämpfen haben [14].

#### Das Herz-Kreislauf-System

Statistisch betrachtet stirbt jede zweite Frau über 50 Jahre an einem Herzinfarkt. Damit sterben mehr Frauen als Männer an einem Herzinfarkt, jede dritte Frau über 65 Jahren sogar vor Erreichen der Klinik. Der Infarkt tritt meist etwa zehn bis 15 Jahre später auf als bei Männern. Jedoch erholt sich der Organismus im Alter von 65 oder 70 schlechter von einem Herzinfarkt als im Alter von 50 Jahren. Deshalb versterben mehr Frauen [15]. Auch ist die Symptomatik bei Frauen anscheinend eine andere (Tabelle 8), der Ernst der Lage wird oft nicht richtig eingeschätzt und der Notarzt zu spät gerufen. Bei der Therapie im Krankenhaus werden Männer mit mo-

Tab. 8: Symptome des Herzinfarkts bei Männern und Frauen

| Symptom                                      | Frau | Mann |
|----------------------------------------------|------|------|
| Retrosternales Brennen                       |      | +    |
| Brustschmerz                                 |      | +    |
| Enges Brustgefühl                            |      | +    |
| Ausstrahlende Schmerzen in den linken Arm    |      | +    |
| Beschwerden werden schlimmer durch Belastung |      | +    |
| Unspezifische Beschwerden                    | +    |      |
| Oberbauchbeschwerden, Bauchschmerzen         | +    |      |
| Kurzatmigkeit                                | +    |      |
| Übelkeit                                     | +    |      |
| Stress-Symptome                              | +    |      |
| Wirbelsäulenschmerzen                        | +    |      |
| Erschöpfung                                  | +    |      |

derneren und hochwirksameren Behandlungsmethoden und Arzneimitteln versorgt als Frauen.

Die Risikofaktoren für das Erleiden eines Herzinfarktes sind bei Männern und Frauen gleich. Dennoch reagiert der weibliche Organismus häufig wesentlich empfindlicher auf die einzelnen Faktoren:

#### – Rauchen

Das Risiko für Raucherinnen ist um 250 Prozent erhöht, für Raucher nur um 140 Prozent im Vergleich zu Nichtraucherinnen und Nichtrauchern [15].

#### – Übergewicht

Vor allem bei androgenem Verteilungsmuster (Kugelbauch) ist das KHK-Risiko bei Frauen mit Übergewicht erhöht. Die Erhöhung des Risikos durch Übergewicht ist bei Männern und Frauen vergleichbar [16].

#### – Bluthochdruck

Ein zu hoher Blutdruck hat bei Männern einen höheren Einfluss als bei Frauen [16].

Tab. 7: Fett-, Wasser-, Muskelverteilung im Geschlechtervergleich

| Körpergewicht | Mann<br>85 kg | Frau<br>60 kg |
|---------------|---------------|---------------|
| Wasseranteil  |               |               |
| jung          | 64 %          | 53 %          |
| alt           | 53 %          | 46 %          |
| Fettanteil    |               |               |
| jung          | 20 %          | 25 %          |
| alt           | 26 %          | 34 %          |
| Muskelanteil  | 45 %          | 35 %          |

PZ Prisma • 12. Jahrgang 2005 • Nr. 2

- Cholesterin/Triglyzeride  
Frauen unter 65 Jahren mit LDL über 160 mg/dl haben ein dreifach erhöhtes Risiko zu Frauen mit 140 mg/dl. Insgesamt geringerer Einfluss als bei Männern. Dafür haben niedrige HDL-Werte und erhöhte Triglyzeride einen stärkeren Einfluss im Vergleich zu Männern [16].
- Diabetes  
Diabetikerinnen haben ein 3- bis 7-fach (8-fach [16]), Diabetiker nur ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko [19].

Ungesättigte Fettsäuren schützen vor kardiovaskulären Erkrankungen. Diese Erkenntnis war bis 2002 lediglich für Männer beschrieben worden. Inzwischen wurde eine Studie hinsichtlich der Wirksamkeit auch bei Frauen im Journal of the American Medical Association veröffentlicht. Demnach sollen zwei Seefischmahlzeiten pro Woche das Herzinfarktrisiko um ein Drittel reduzieren und die Überlebenswahrscheinlichkeit für Frauen erhöhen [17].

In einigen Fachinformationen finden sich Hinweise zu geschlechtsspezifischen Unterschieden. So wird bei Pritor 80 mg (Glaxo Group Ltd., UK, Micardis 80 mg ist ein vergleichbares Präparat) in den Angaben zu den pharmakokinetischen Eigenschaften darauf hingewiesen, dass ein geschlechtsspezifischer Unterschied bei der Plasmakonzentration festgestellt wurde. Bei Frauen ist  $C_{max}$  etwa dreifach und AUC etwa zweifach erhöht. Diese höheren Plasmakonzentrationen beeinflussen nach Angaben der Fachinformation die Wirksamkeit nicht. Es wurde keine Kumulation beobachtet. Hinsichtlich der Dosierung gibt der Hersteller keine geschlechtsspezifischen Unterschiede an.

#### ACE-Hemmer und Betablocker

Frauen leiden häufiger unter den Nebenwirkungen wie Husten, Geschmacksstörungen, Hautausschlägen und renalen Störungen als Männer. Auch konnte nicht in allen Studien –

zum Teil aber wegen zu geringer Probandinnen-Zahlen – eindeutig ein Vorteil der ACE-Hemmer-Behandlung festgestellt werden. Tendenziell scheinen Männer also mehr von einer ACE-Hemmer-Therapie zu profitieren. Bei den Betablockern ist die Mortalitätsreduktion bei Männern und Frauen gleich [18]. Die Blutkonzentration von Metoprolol liegt bei Frauen ohne Pilleneinnahme 30 bis 40 Prozent höher, bei Frauen, die die Pille nehmen, sogar 50 Prozent höher [14, 20]. Bei den Frauen waren Blutdruck und Herzfrequenz stärker abgesenkt. Der Abbau, wie viele andere Betablocker und Antiarrhythmika auch, erfolgt über CYP2D6 [13]. Propranolol verursacht bei Frauen einen um bis zu 80 Prozent erhöhten Blutspiegel bei Einnahme der gleichen Dosis.

#### Antiarrhythmika, Digitalis, ASS

Ein besonders großes gesundheitliches Risiko haben Frauen bei einem Teil der Substanzen, die zu einer Veränderung des Herzrhythmus und zu einer Verlängerung der QTc-Strecken führen können. Bei Frauen treten diese Veränderungen bereits bei geringeren Plasmakonzentrationen als bei Männern auf [20]. Veröffentlicht sind die bis dato bekannten Substanzen (Tabelle 9), für die dieses erhöhte Risiko bei Frauen bekannt ist, auf den Seiten des Arizona Center of Education and Research on Therapeutics.

Die Mortalität von Frauen unter einer Digitalistherapie ist höher als unter einer Placebotherapie. Bei Männern ist dies umgekehrt. Da es sich um eine post-hoc-Studie handelt, lässt sich nicht mehr klären, ob lediglich die höhere Digitalistoxizität wegen einer Überdosierung oder eine zusätzlich durchgeführte Hormonersatztherapie zu diesen Ergebnissen bei den Frauen führte [22, 18]. Außerdem werden Frauen häufiger wegen einer Digitalisintoxikation stationär behandelt und leiden verstärkt unter den Nebenwirkungen der Therapie [23].

ASS, als Arzneimittel zur Thromboseprophylaxe eingesetzt, wirkt bei Männern besser als bei Frauen. Der Grund

Tab. 9: Substanzen mit einem höheren Torsades-de-Pointes (TdP) und/oder QT-Verlängerungs-Risiko (QT) für Frauen [21]

| Substanzname  | Anwendungsgebiet                | Bemerkungen                                 |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| Amiodaron     | Antiarrhythmikum                | TdP, QT-Risiko wird als gering eingeschätzt |
| Bepiridil     | Angina pectoris                 | TdP, QT                                     |
| Chinidin      | Antiarrhythmikum                | TdP, QT                                     |
| Cisaprid      | Gastrointestinaltrakt           | TdP, QT                                     |
| Disopyramidin | Antiarrhythmikum                | TdP, QT                                     |
| Erythromycin  | Antibiotikum                    | TdP, QT                                     |
| Halofantrin   | Malariamittel                   | TdP, QT                                     |
| Ibutilide     | Antiarrhythmikum                | TdP, QT                                     |
| Methadon      | Analgetikum/Substitutionsmittel | TdP, QT                                     |
| Pentamidin    | Antinfektiva                    | TdP, QT                                     |
| Pimozid       | Antipsychotikum                 | QT                                          |
| Sotalol       | Antiarrhythmikum                | TdP, QT                                     |

liegt im Vorhandensein der entsprechenden Sexualhormone. Während Testosteron selbst antithrombotisch wirkt und es in Kombination mit ASS zu einem Synergismus kommt, fördern Estrogene die Entstehung einer Thrombose. Estrogen ist ein funktioneller Antagonist. An diesem Beispiel sieht man, dass nicht nur extern zugeführtes Estrogen eine Rolle spielen kann, sondern auch die körpereigene Produktion [24]. Zudem wird bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, die Glycin-Konjugation induziert [13].

#### Lipidsenker

Simvastatin wird zur Lipidsenkung eingesetzt und soll damit zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikos führen. Zur Untersuchung wurde die Heart protection study (HPS) durchgeführt. 2001 konnte damit gezeigt werden, dass kardiovaskuläre Risikopatienten von der Einnahme von Simvastatin profitieren. Zu diesem Zeitpunkt konnte allerdings noch nicht die Frage beantwortet werden, ob die Therapie bei Frauen und Männern gleichermaßen wirksam ist. Dies wurde 2002 belegt. Insgesamt haben über 5000 Frauen – das entspricht etwa einem Viertel der Teilnehmer – an dieser Studie teilgenommen. Wie sich zeigte, kam es bei den Frauen unter Simvastatin-Gabe zu einer Risikoreduktion um 24 Prozent. Aufgrund der vorgestellten Daten scheint Simvastatin nicht, wie gelegentlich angenommen, das Brustkrebsrisiko zu steigern [25].

#### Schmerzempfinden/Analgesie

Als eine Ursache für das unterschiedliche Schmerzempfinden von Männern und Frauen wird der Wassergehalt in der Haut gesehen. Durch den höheren Östrogenspiegel wird in der Haut der Frau mehr Wasser eingelagert, und damit steigt die elektrische Leitfähigkeit, was zu einer niedrigeren Schmerzschwelle führt. Das Schmerzempfinden beginnt bei Frauen mit der Pubertät empfindlicher zu sein als bei Männern und relativiert sich wieder nach den Wechseljahren, wenn keine Hormonsubstitution durchgeführt wird. Im Laufe der Schwangerschaft erhöht sich die Schmerzschwelle ebenfalls. Neben der besseren Leitfähigkeit im Gewebe scheint Östrogen auch die Verarbeitung von Schmerzreizen im zentralen Nervensystem zu begünstigen [26]. Ein weiterer Unterschied scheint die Verarbeitung der Schmerzreize im Gehirn zu sein. Bei Frauen wird durch den Reiz das limbische System, bei Männern der kognitive oder analytische Bereich angesprochen.

Männer benötigen im Schnitt eine um 40 Prozent höhere Dosis Morphin als Frauen, um schmerzfrei zu sein. Frauen leiden bei gleicher Dosierung zu 30 bis 50 Prozent unter Atemdepression [27]. Sie sprechen auf Opioide, die mit den kappa-Rezeptoren reagieren, besser an. Ibuprofen wirkt bei Frauen weniger gut [14], auch Paracetamol und Acetylsalicylsäure wird bei Frauen und Männern unterschiedlich verstoffwechselt. Keine geschlechtsspezifischen Unterschiede sind bislang für Diclofenac und COX-2-Hemmer [27] und auch für Etanercept, Adalimumab und Infliximab [28] bekannt.

Frauen erwachen früher aus der Anästhesie als Männer, leiden aber verstärkt unter den dabei auftretenden Nebenwir-

kungen. Dies belegen Studien aus den USA. Die Ursachen dafür sind aber bislang nicht geklärt [12, 29, 30].

#### Demenz/Alzheimer

Ein niedriger Testosteronspiegel im Blut soll bei Männern möglicherweise ein Faktor für die Entstehung von Morbus Alzheimer sein. In der Baltimore Longitudinal Study of Aging wurden Probanden, deren Testosteronspiegel über knapp 20 Jahre regelmäßig gemessen wurde, alle zwei Jahre auf Alzheimer untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass ein niedriger Testosteronspiegel auf eine mögliche Alzheimer Erkrankung bereits vor der Diagnose hinweisen kann [31]. Auch ein zu niedriger Östrogenspiegel wird für die Entwicklung von Demenzerkrankungen wie Alzheimer verantwortlich gemacht. Östrogene beeinflussen einerseits die Aktivität der Acetylcholintransferase – hier setzen Arzneimittel zur Therapie von Alzheimer, wie Tacrin, an. Andererseits sind im Gehirn new growth factor receptors (ngfr) lokalisiert, die den Untergang neuronaler Strukturen aufhalten. Die genetische Expression dieser Rezeptoren wird durch ein Estrogenresponse-Element gesteuert.

#### Psychopharmaka, Schlafmittel

Frauen sind doppelt so häufig von Depressionen betroffen. Depressionen entstehen durch einen Mangel an Serotonin im Gehirn. Männer produzieren über 50 Prozent mehr Serotonin im Vergleich zu Frauen [24].

Ein Therapieansatz sind SSRI (selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren). Prämenopausale Frauen sprechen auf diese Wirkstoffe wie Sertalin, Paroxetin oder Fluvoxamin besser an als postmenopausale Frauen. Letztere sollten besser mit trizyklischen Antidepressiva wie Imipramin, Doxepin oder Amitriptylin behandelt werden. Als Ursache wird vermutet, dass die Ausprägung der Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva bei jüngeren Frauen ausgeprägter ist als bei SSRI. Frauen haben im Vergleich zu Männern höhere Plasmaspiegel bei gleicher Dosierung trizyklischer Antidepressiva. Sexualstörungen nach der Anwendung von SSRI werden von beiden Geschlechtern beschrieben. Etwa 15 Prozent aller Depressionspatienten begehen einen Selbstmordversuch. Frauen nehmen in suizidaler Absicht häufig Medikamente, Männer hingegen erhängen oder erschießen sich. Wegen der drastischeren Methoden ist bei Männern der Selbstmordversuch dreimal so häufig erfolgreich, also tödlich [32].

Ogleich Frauen doppelt so häufig wie Männer an Depressionen erkranken, wird bei der Behandlung der Gender-Aspekt vielfach nur unzureichend in den Gesamtherapiekonzepten berücksichtigt [33].

Für die Benzodiazepine sind unterschiedliche Verstoffwechselungsraten bei Männern und Frauen belegt. Dies sollte bei der Auswahl, vor allem auch im Hinblick auf die im Alter zusätzlich verminderte Stoffwechselleistung, von Schlafmitteln berücksichtigt werden. In Tabelle 10 sind die Kriterien zusammengestellt [12]. Sturz und Bruch des Oberschenkelhalsbruchs unter Schlafmitteln mit all den sich daran anschließenden Problemen ist ein frauenspezifisches Altersproblem [9].

PZ Prisma • 12. Jahrgang 2005 • Nr. 2

Tab. 10: Alter und Geschlecht als Kriterien zur Auswahl von Benzodiazepinen [34]

| Substanz        | Stoffwechsel<br>in Abhängigkeit<br>vom Geschlecht<br>(Clearancerate im Vergleich) | Stoffwechsel<br>in Abhängigkeit<br>vom Alter                                                             | Konsequenz                                        |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Alprazolam      | Keine Angaben gefunden                                                            | Keine Einschränkung in<br>Pharmakodynamik und<br>Pharmakokinetik                                         | Keine Anpassung wegen<br>Alter notwendig          |
| Bromazepam      | M = W                                                                             | Sowohl pharmakokinetische<br>als auch pharmakodynamische<br>Veränderungen,<br>Folge: Wirkungsverstärkung | Anpassung wegen Alter<br>notwendig                |
| Chlordiazepoxid | M > W                                                                             |                                                                                                          | Anpassung wegen Alter<br>und Geschlecht notwendig |
| Diazepam        | M < W                                                                             |                                                                                                          | Anpassung wegen Alter<br>und Geschlecht notwendig |
| Lorazepam       | M = W                                                                             |                                                                                                          | Anpassung wegen Alter<br>notwendig                |
| Midazolam       | M < W                                                                             | Erhöhte Empfindlichkeit des<br>ZNS mit zunehmendem Alter,<br>erhöhte Toleranzentwicklung                 | Anpassung wegen Alter<br>und Geschlecht notwendig |
| Nitrazepam      | M = W                                                                             | Sowohl pharmakokinetische als<br>auch pharmakodynamische<br>Veränderungen,<br>Folge: Wirkungsverstärkung | Anpassung wegen Alter<br>notwendig                |
| Oxazepam        | M > W                                                                             |                                                                                                          | Anpassung wegen Alter<br>und Geschlecht notwendig |
| Temazepam       | M > W                                                                             |                                                                                                          | Anpassung wegen Alter<br>und Geschlecht notwendig |
| Triazolam       | M = W                                                                             | Vermutlich nur pharmako-<br>kinetische Veränderungen,<br>Folge: Wirkungsverstärkung                      | Anpassung wegen Alter<br>notwendig                |

## Onkologie

Frauen leiden häufiger unter den unerwünschten Wirkungen einer FU-5-Uracil-Therapie als Männer, vor allem unter Knochenmarksschädigung, Schleimhautschäden und Haarausfall [13, 14].

Bei Frauen tritt ein Schilddrüsenkarzinom dreimal häufiger als bei Männern auf. Inzwischen konnte nachgewiesen werden, dass Estrogene sowohl einen genomischen als auch non-genomischen Anteil tragen (Synergismus). Estrogene – sowohl endogene als auch exogene – haben einen proliferativen Effekt auf Schilddrüsenzellen. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um eine gesunde oder eine Krebszelle handelt [35].

## Laborwerte im Vergleich

Bei den Laborwerten muss zum einen das Geschlecht, zum anderen teilweise auch das Alter berücksichtigt werden. In Tabelle 11 sind einige Beispiele für solche unterschiedlichen Laborwerte zusammengestellt. Warum die Werte teilweise unterschiedlich ausfallen, ist nicht endgültig geklärt. Auf die Sexualhormonwerte wurde in der Aufstellung bewusst verzichtet.

## Genderspezifische Zulassung von Arzneimitteln

Ein Virus, der sich zunächst hauptsächlich unter Männern verbreitete, ist der HI-Virus. Erst verzögert waren auch mehr

und mehr Frauen betroffen. AIDS-Medikamente wurden nun nicht mehr vorwiegend von Männern eingenommen, sondern auch von Frauen. Vielfach traten aber unerwünschte Nebenwirkungen auf, oder die betroffenen Frauen wurden nicht in die Studien mit aufgenommen und konnten so erst deutlich später von den neuen Therapieansätzen profitieren. Die FDA hat daraufhin neue Zulassungskriterien erlassen, die heute neben dem Aspekt männlich-weiblich auch ethnische Minderheiten berücksichtigen [13]. Allerdings haben Untersuchungen der im Zeitraum von 1995 bis 1999 durch die FDA zugelassenen Arzneistoffe gezeigt, dass zwar unterschiedliche pharmakologische Daten für Männer und Frauen ermittelt wurden, dennoch daraus nicht automatisch eine geschlechterspezifische Dosierungsangabe resultiert [36].

Nach Angaben des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller liegt der Anteil von Frauen an Studien der Phase I bei zehn bis 40 Prozent, bei Untersuchungen in Phase II und III zwischen 30 und 80 Prozent. Bis zu Beginn der 1990er-Jahre wurden Frauen nach den Erfahrungen mit Thalidomid und Diethylstilbestrol in Studien möglichst nicht berücksichtigt. Die Erstanwendung erfolgt aber aus Gründen der Sicherheit für das ungeborene Leben nur an gesunden männlichen Probanden. Erst wenn nachgewiesen ist, dass keine Interaktionen zwischen dem zu untersuchenden Arzneistoff und oralen Kontrazeptiva zu erwarten sind, werden auch Frauen im gebärfähigen Alter zugelassen [37]. Wenngleich ausgewertete Analysen zunehmend auch Daten von Frauen einschließen, so werden die geschlechtsspezifischen Aspekte bisher noch immer nur unzureichend berücksichtigt [38].

### Ausblick

Im Land Nordrhein-Westfalen hat sich die Landesregierung dem Thema angenommen. Eine Enquete-Kommission hat dabei folgende Ziele formuliert [39]:

- Genderblick in die Aus- und Fortbildung der Gesundheitsberufe,
- Gesundheitsforschung muss geschlechtersensibel werden,
- Weiterentwicklung und Verstärkung geschlechtssensibler Gesundheitsberichterstattung,
- Frauen(gesundheits)initiativen absichern!

Bei der Umsetzung und Einführung von DMP sollen zukünftig geschlechtsspezifische Aspekte mehr berücksichtigt werden. Schon 2002 hatte der Deutsche Frauenrat bemängelt, dass die DMP zu männerorientiert seien. Ergänzend sollen Altersfaktoren einfließen. Neben rein geschlechtsspezifisch angelegten DMP wie Brustkrebs sollen entsprechende Inhalte zum Beispiel bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen einfließen [40].

### Literatur

- [1] Hammarström, A.: The Integration of Gender in medical Research and Education – Obstacles and Possibilities from a Nordic Perspective. Teaching Gender, Teaching Women's Health. New York 2003. 121 – 133
- [2] Eickenberg, H.-U.; Hurrelmann, K.: Warum fällt die Lebenserwartung von Männern immer stärker hinter die der Frauen zurück? Medizinische und soziologische Erklärungsansätze. Zeitschrift für Sozialisationsforschung 17 (H. 2), 118 – 133 (1997)
- [3] Stadt Münster – Gesundheitsberichte Band 9: Frauen und Medikamente – Gebrauch oder Missbrauch? Gesundheitsamt der Stadt Münster 1999. 46 – 47 <http://www.bmgs.bund.de/downloads/FrauenundSucht.pdf>
- [4] <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab11.php>
- [5] <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php>
- [6] <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab24.php>

Tab. 11: Laborwerte, bei denen Unterschiede zwischen den Geschlechtern auftreten

| Laborwert      | männlich       | weiblich       |
|----------------|----------------|----------------|
| AP             | < 180 U/l      | < 160 U/l      |
| GGT            | < 28 U/l       | < 18 U/l       |
| GLDH           | < 4 U/l        | < 3 U/l        |
| GOT            | < 18 U/l       | < 15 U/l       |
| GPT            | < 22 U/l       | < 17 U/l       |
| LAP            | 20 – 35 U/l    | 16 – 32 U/l    |
| Kreatinin      | < 1,4 mg/dl    | < 1,1 mg/dl    |
| BSG < 50 Jahre | < 15 mm/Stunde | < 20 mm/Stunde |
| BSG > 50 Jahre | < 20 mm/Stunde | < 30 mm/Stunde |
| Eisen          | 9 – 28 µmol/l  | 8 – 25 µmol/l  |
| Kupfer         | 70 – 140 µg/dl | 76 – 152 µg/dl |
| Zink           | 9 – 117 µg/dl  | 66 – 110 µg/dl |

PZ Prisma • 12. Jahrgang 2005 • Nr. 2

- [7] <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab25.php>
- [8] ks: GEK-Arzneimittelreport. Frauen werden schlechter mit Medikamenten versorgt. DAZ 141, 5168–5170 (2001)
- [9] Thesing-Bleck, E.: Gender Mainstreaming: Frauen werden anders krank. PZ 148, 21–27 (2003)
- [10] Telefonische Auskunft der BKK
- [11] Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2004. Heidelberg 2004. S. 1099–1111
- [12] Derendorf, H. et al.: Pharmakokinetik – Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie. Stuttgart 2002. 233–236
- [13] Thürmann, P. A.: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneimitteln; Bundesgesetzblatt 2005, angenommen, noch nicht veröffentlicht
- [14] [www.dkfz-heidelberg.de/einblick/ein2002/4\\_2002/10\\_02\\_4.html](http://www.dkfz-heidelberg.de/einblick/ein2002/4_2002/10_02_4.html), Anders, D.: Frauen: eine Wissenschaft für sich
- [15] Berufsverband der Frauenärzte: Frauenherzen schlagen anders; [www.frauenheilkunde.medizin-2000.de/texte/deutsch/frauenherz.html](http://www.frauenheilkunde.medizin-2000.de/texte/deutsch/frauenherz.html) (2000)
- [16] R8: Diabetes ist bei Frauen der stärkste KHK-Prädiktor; ÄZ 22, 174 (29. Sept. 2003)
- [17] Hu, F. B. et al.: Fish and Omega-3 Fatty Acid Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women. JAMA 287, 1815–1821 (2002)
- [18] Auswahl aus: Weber, T. et al.: Kardiologie, in: Rieder, A., Lohff, B. (Hrsg.): Gender Medizin – Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis. Wien, New York 2004. 313–356
- [19] Heinemann, S.: Das Herz der Frau – Unter dem Einfluss der Hormone, in: Der Hausarzt, Sonderheft/02
- [20] nsi: Medikamentenwirkung ist geschlechtsabhängig; ÄZ 20, 167 (19. Sept. 2001)
- [21] [www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/list-01.cfm](http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/list-01.cfm) und [www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/list-03.cfm](http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/list-03.cfm) (Arizona Cert)
- [22] Rathore, S. S. et al.: Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. N. Engl. J. Med. 347, 1403–1411 (2002)
- [23] Thürmann, P. A. et al.: Drug-related hospital admissions: a gender- and age-specific analysis. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 41, 555; Abst. P 28 (2003)
- [24] Aktueller Bericht: Gender pharmacy. ÖAZ 57, 1140–1141 (2003)
- [25] Overbeck, P.: Simvastatin von Nutzen auch bei Diabetikern, Frauen und Älteren; Beilage der ÄZ Forschung und Praxis 21, 344/02, 8
- [26] Cerutti, H.: Harte Männer – wehleidige Frauen? SAZ 16, 542–544 (2002)
- [27] Marosi, C. et al.: Onkologie, in: Rieder, A., Lohff, B. (Hrsg.): Gender Medizin – Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis. Wien, New York 2004. 113–148
- [28] Engel, J.-M.: Rheumatologie, in: Rieder, A., Lohff, B. (Hrsg.): Gender Medizin – Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis. Wien, New York, 2004. 215–246
- [29] [www.liwomen.com/drugreactions.html](http://www.liwomen.com/drugreactions.html)
- [30] Reiter, A. et al.: Intensivmedizin, in: Rieder, A., Lohff, B. (Hrsg.): Gender Medizin – Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis. Wien, New York 2004. 300–311
- [31] Moffat, S. D. et al.: Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. Neurology 62, 188–193 (2004)
- [32] Ebner, N.; Fischer, G.: Psychiatrie. In: Rieder, A., Lohff, B. (Hrsg.): Gender Medizin – Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis. Wien, New York 2004. S. 77–112
- [33] akr: Mann oder Frau – bislang irrelevant für psychiatrische Behandlung ÄZ 22, 121 (2. 7. 2003)
- [34] Derendorf, H. et al.: Pharmakokinetik – Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie. Stuttgart 2002. 224–236
- [35] <http://www.brs-ub.ruhr-uni-bochum.de/metahtml/HSS/Diss/>, link: GosnellBernadett/diss. – Gosnell, B. I.: Molekulare Mechanismen der Östrogenwirkung auf Schilddrüsenzellen; 2004
- [36] Evelyn, B. et al.: Women's Participation in Clinical Trials and Gender-Related Labeling: A Review of New Molecular Entities Approved 1995–1999; [www.fda.gov/edcr/reports/womens\\_health/women\\_clin\\_trials.htm](http://www.fda.gov/edcr/reports/womens_health/women_clin_trials.htm) (2001)
- [37] awa: Frauen werden bei Arzneiprüfung heute mehr berücksichtigt als früher. ÄZ 21, 219 (2. 12. 2002)
- [38] Thürmann, P. A.; Fleisch, J.: Inclusion of women in clinical drug trials reported in Clinical Pharmacology & Therapeutics and The British Journal of Clinical Pharmacology. Eur. J. Clin. Pharmacol. 58, 85 (Abstr. 50) (2002)
- [39] Hürten, M.: Enquête-Kommission legt Abschlussbericht vor. informiert!, 4, Nr. 8, 4–5 (2004)
- [40] af: DMP sollten bei Männern und Frauen mehr differenzieren; ÄZ 23, 208 (16. 11. 2004)

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bei Prof. Dr. Petra A. Thürmann, Philipp-Klee-Institut für Klinische Pharmakologie, Helios Klinikum Wuppertal, bedanken.

Constanze Schäfer  
Apothekerkammer Nordrhein  
Poststraße 4  
40213 Düsseldorf