



## Factsheet Pharmakologie

Autor:in: Prof. Dr. Dr. h.c. Vera Regitz-Zagrosek

09.10.2022

Ergänzend hierzu: Foliensatz zum Factsheet Pharmakologie

Vorbemerkung: Das Factsheet Pharmakologie stellt, wie alle anderen Factsheets, beispielhaft einzelne Geschlechterunterschiede dar. Es erhebt keinen Anspruch auf vollständige Darstellung der Problematik. Die Kommission ist sich der verschiedenen, fachspezifischen Perspektiven auf Gender/Geschlecht bewusst. Alle Factsheets wurden in der Kommission Sex and Gender in Medicine der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich diskutiert und in der vorliegenden Form verabschiedet. Die inhaltliche Verantwortung liegt bei den Autorinnen und Autoren.



**Universität  
Zürich** UZH



Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

# Inhaltsverzeichnis

1 Pharmakologie	4
2 Literaturverzeichnis	5

# Factsheet Pharmakologie

## 1 Pharmakologie

Geschlechterunterschiede in der Pharmakokinetik können dazu führen, dass Frauen und Männer unterschiedliche Arzneimitteldosierungen brauchen, und sind häufig mit Arzneimittelnebenwirkungen bei Frauen assoziiert [1].

Geschlechterunterschiede in der Pharmakokinetik entstehen auf dem Boden von Unterschieden in der Körperzusammensetzung, des Darmmikrobioms, der Metabolisierung in der Leber, der Ausscheidung über die Nieren, der Interaktion der Pharmaka und ihrer Metabolisierung mit Sexualhormonen [1].

Schwangerschaft verändert den Medikamentenbedarf, u.a. durch die Veränderung des zirkulierenden Volumens, des Leberstoffwechsels, der Nierenfunktion, der Interaktionen der Medikamente mit Sexualhormonen [2].

Geschlechterunterschiede in der Pharmakodynamik, d.h. in der spezifischen Wirkung von Arzneimitteln entstehen durch Unterschiede in den Zielstrukturen, d.h. den Zellen von Männern und Frauen, auf dem Boden genetischer, epigenetischer oder hormonaler Effekte. Sie sind besonders gut für kardiovaskuläre Pharmaka beschrieben [3]. Zum Beispiel sind Ionenkanäle im Herzen bei Männern und Frauen unterschiedlich exprimiert [4].

Ein Geschlechterbias in der Arzneimittelentwicklung besteht im Bereich der Tierversuche, die immer noch an überwiegend männlichen Tieren durchgeführt werden und im Bereich von klinischen Studien, die Geschlecht unzureichend berücksichtigen (Ramirez et al. 2017) [5-7]. Sie führen dazu, dass frauenspezifische Arzneimittel oder frauenspezifische Dosierung selten entwickelt werden.

Frauen haben mehr Arzneimittelnebenwirkungen als Männer. Ursachen sind neben Geschlechterunterschieden in der Pharmakokinetik auch Unterschiede in der Pharmakodynamik sowie fehlende Leitlinien zu geschlechtsspezifischen Dosierungen und im Gebrauch von Arzneimitteln [8 9].

Häufig hilft eine Dosistitration, um Arzneimittelnebenwirkungen zu vermeiden, wie bei der Therapie der Hypertonie oder Herzinsuffizienz mit ACE Hemmern oder  $\beta$ -Blockern [10].

In der Onkologie sind zahlreiche geschlechtsspezifische Arzneimittelnebenwirkungen beschrieben [11].

Hormontherapie wird mittlerweile in vielen Formen angewendet, Kontrazeption, Fertilitätsbehandlung, Hormontherapie in der Meno- oder Andropause, Genderaffirmative Hormontherapie, und die zugrundeliegenden Leitlinien ändern sich schnell [12] (Meyer, Boczek, and Bojunga 2020).

Die Internationalen Richtlinien zur Arzneimittelentwicklung (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH) sehen sehr allgemein vor, dass möglichst alle Bevölkerungsgruppen, denen Arzneimittel verabreicht werden, auch entsprechend in die Prüfung dieser Arzneimittel einbezogen werden sollen. Eine Konkretisierung dieser Regelungen hat die europäische Zulassungsbehörde EMA 2005 abgelehnt (EMA/CHMP/3916/2005 - ICH). In der Folge gibt es keine verpflichtenden Regelungen zur Wirksamkeitsprüfung und Analyse für Nebenwirkungen getrennt für Frauen und Männern [13]. Darüber hinaus legen die ICH Richtlinien nicht fest, dass Nebenwirkungen gesondert für die Gruppe der Männer und der Frauen beschrieben und veröffentlicht werden müssen.

## 2 Literaturverzeichnis

1. Zucker, I. & Prendergast, B. J. *Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women*. *Biol Sex Differ* **11**, 32, doi:10.1186/s13293-020-00308-5 (2020).
2. Regitz-Zagrosek, V. et al. 2018 *ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy*. *Eur Heart J* **39**, 3165-3241, doi:10.1093/eurheartj/ehy340 (2018).
3. Tamargo, J. et al. *Gender differences in the effects of cardiovascular drugs*. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* **3**, 163-182, doi:10.1093/ehjcvp/pvw042 (2017).
4. Abi-Gerges, N. et al. *Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsades de Pointes*. *Fundam Clin Pharmacol* **18**, 139-151, doi:10.1111/j.1472-8206.2004.00230.x (2004).
5. Raz, L. & Miller, V. M. *Considerations of sex and gender differences in preclinical and clinical trials*. *Handb Exp Pharmacol*, 127-147, doi:10.1007/978-3-642-30726-3\_7 (2012).
6. Brady, E., Nielsen, M. W., Andersen, J. P. & Oertelt-Prigione, S. *Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies*. *Nat Commun* **12**, 4015, doi:10.1038/s41467-021-24265-8 (2021).
7. Gebhard, C. & Regitz-Zagrosek, V. *Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease*. *N Engl J Med* **384**, 776-777, doi:10.1056/NEJMc2034992 (2021).
8. Martin, R. M., Biswas, P. N., Freemantle, S. N., Pearce, G. L. & Mann, R. D. *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* **46**, 505-511, doi:10.1046/j.1365-2125.1998.00817.x (1998).
9. Watson, S., Caster, O., Rochon, P. A. & den Ruijter, H. *Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century*. *EClinicalMedicine* **17**, 100188, doi:10.1016/j.eclinm.2019.10.001 (2019).
10. Santema, B. T. et al. *Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study*. *Lancet* **394**, 1254-1263, doi:10.1016/S0140-6736(19)31792-1 (2019).
11. Ozdemir, B. C., Csajka, C., Dotto, G. P. & Wagner, A. D. *Sex Differences in Efficacy and Toxicity of Systemic Treatments: An Undervalued Issue in the Era of Precision Oncology*. *J Clin Oncol* **36**, 2680-2683, doi:10.1200/JCO.2018.78.3290 (2018).
12. DGGG. *Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen*, <[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-062I\\_S3\\_HT\\_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062I_S3_HT_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2021-01.pdf)> (2020).
13. Ruiz Cantero, M. T. & Angeles Pardo, M. *European Medicines Agency policies for clinical trials leave women unprotected*. *J Epidemiol Community Health* **60**, 911-913, doi:10.1136/jech.2006.048769 (2006).