

Geschlecht, Dosis, Wirkung: Warum der kleine Unterschied wichtig ist

Frauen sind bei den meisten klinischen Arzneimittelstudien noch immer unterrepräsentiert. Dabei reagieren sie auf viele Medikamente anders als Männer. Auch nehmen Frauen Herzerkrankungen anders wahr und haben ein höheres Risiko an ihnen zu versterben, wie auf einer Fortbildungsveranstaltung des Instituts für Qualität im Gesundheitswesen Nordrhein (IQN) Ende Februar deutlich wurde.

von Dagmar M. David und Martina Levartz

Das Erbgut des Menschen unterscheidet sich von dem des Schimpansen in 1,2 Prozent. Der Unterschied zwischen Männern und Frauen liegt bei 1,5 Prozent. Dieser Unterschied von 0,3 Prozentpunkten ist aus genetischer Perspektive gewaltig. Je weiter die Forschung fortschreitet, desto mehr werden die „Auswirkungen“ der Geschlechterunterschiede deutlich.

Doch nicht nur auf diesem Gebiet, auch in der Entwicklung von Arzneimitteln gibt es große Unterschiede zwischen Mann und Frau: Besonders in den 1980er-Jahren wurden kaum Probandinnen in klinische Arzneimittelstudien einbezogen, zu tief saß der Schock nach dem Contergan-Skandal, zu wenig kalkulierbar war die Gefahr des Eintretens einer Schwangerschaft und zu unklar waren die möglichen Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva. So wurde für eine Reihe von Medikamenten ein Wirkungsunterschied bei Männern und Frauen erst lange nach der Marktzulassung festgestellt. Auch derzeit sind Frauen noch in den meisten klinischen Studien unterrepräsentiert, wie auf der Fortbildungsveranstaltung „Gendergerechte Medikamentengabe“ des Instituts für Qualität im Gesundheitswesen Nordrhein (IQN) deutlich wurde. Mehr als 100 Ärztinnen und Ärzte verfolgten Ende Februar in Düsseldorf Expertenbeiträge von Professor Dr. Petra Thürmann, Direktorin des Instituts für klinische Pharmakologie

am Helios-Klinikum Wuppertal, Professor Dr. Bettina Pfeleiderer, Leiterin der Forschungsgruppe „Cognition und Gender“ an der Universität Münster, Dr. Barbara Lüthen, Kardiologin aus Neuss, und Privatdozent Dr. Christian Lange-Asschenfeldt, Leitender Oberarzt am LVR-Klinikum Düsseldorf.

Während inzwischen bekannt ist, dass im Alter die Nierenfunktion sinkt und weniger Leberenzyme gebildet werden, ist das Wissen über die unterschiedlichen Enzym-Muster von Frau und Mann noch lückenhaft. Bekannt ist heute, dass die für die Verstoffwechslung von Medikamenten wichtigen Cytochrome genetisch unterschiedlich aktiv sind, was zwangsläufig dazu führt, dass bestimmte Medikamente bei gleicher Dosierung zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln führen und je nach Metabolismus weniger Wirkung zeigen oder mehr Nebenwirkungen erzeugen. So führt bei Frauen die erhöhte Aktivität von CYP 3A4 zum Beispiel zu niedrigeren Plasmaspiegeln von Substanzen wie Amitriptylin, Haloperidol und Zolpidem.

Aktivitätsunterschiede im Zytochrom-P450-System (CYP)	
	Aktivität
CYP3A4	Frauen > Männer
CYP2D6	Frauen ≥ Männer
CYP1A2	Frauen < Männer
CYP2C19	Frauen < Männer

Quelle: nach Aichhorn et al., Nervenarzt 2007

Die Antwort des Gehirns auf Stress ist je nach Geschlecht unterschiedlich. So zeigen Frauen eine stärkere Antwort der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse auf Stress. Auch die Dichte und Aktivität der Rezeptoren des Gehirns unterscheidet sich, was unter anderem dazu führt, dass Abhängigkeitskrankheiten bei Frauen und Männern anders ausgeprägt sind und verlaufen. Frauen werden schneller süchtig und können schlechter „aufhören“. Unterschiede gibt es aber auch bei den Auswirkungen von Suchtverhalten auf die Gesundheit. Raucherinnen haben

ein um 25 Prozent höheres Risiko, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln, als rauchende Männer. Auch die Wahrscheinlichkeit, an COPD oder Lungenkrebs zu erkranken, ist bei gleicher Anzahl der gerauchten Zigaretten für Frauen erhöht.

Genetische Faktoren scheinen auch der Grund zu sein für die sich unterscheidenden Symptome von Erkrankungen des Herzens bei Frauen, die (Eigen-)Wahrnehmung dieser Krankheiten, die Therapie und Mortalität: So sind die Symptome oft unspezifischer oder fehlen ganz, 60 Prozent der Frauen mit koronarer Herzkrankheit sterben den plötzlichen Herztod. Obwohl Herzerkrankungen bei Frauen nicht wesentlich seltener als bei Männern auftreten, setzt die Therapie bei ihnen später ein, sie bekommen weniger Medikamente, weniger Katheteruntersuchungen und PTCAs und versterben häufiger.

Koronare Herzkrankheit (KHK) bei Frauen

- Manifestation der KHK durchschnittlich zehn bis 15 Jahre später als bei Männern
- „atypische“ Symptomatik
- oft längere Prähospitalphase, spätere Therapieeinleitung und andere Therapiewahl
- ähnlich gute Ergebnisse nach PTCA und Stentimplantation, aber mehr Blutungs- und Bypasskomplikationen als bei Männern
- höhere Mortalität, besonders bei jüngeren Frauen mit KHK und Diabetes
- die Sterbeziffer bei Herzrhythmusstörungen liegt bei Frauen höher als bei Männern: Dies ist wichtig für die Therapieentscheidung bei implantierbarem Cardioverter Defibrillator (ICD) und kardialer Resynchronisationstherapie (CRT)

Quelle: Dr. Barbara Lüthen auf der IQN-Fortbildung „Gendergerechte Medikamentengabe“ am 25. Februar 2015

Frauen sind deutlich anfälliger für bestimmte Nebenwirkungen von Medikamenten, zum Beispiel für eine QT-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen, insbesondere der Torsade de pointes, Osteoporose oder Exsikkose unter Diuretika.

Arzneimittel-induzierte QT-Verlängerung (Torsade de pointes (TdP))

- TdP kann durch viele verschiedene Medikamente ausgelöst werden:
 - Antibiotika (z.B. Erythromycin)
 - Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol)
 - Antiarrhythmika (z.B. Sotalol), Budipin (bei Mb. Parkinson),
 - Citalopram (Antidepressivum)
- TdP hat in den vergangenen Jahren zur Marktrücknahme diverser Medikamente geführt: Gyrasehemmer, Cisaprid, Sertindol, Clobutinol
- TdP kommt bei Frauen doppelt so häufig vor wie bei Männern

Quelle: Professor Dr. Petra Thürmann auf der IQN-Fortbildung „Gendergerechte Medikamentengabe“ am 25. Februar 2015

Zu den biologischen Unterschieden, die für sich allein genommen schon eine differenzierte Behandlung von Frauen und Männern erforderlich machen, kommen jene Gegensätze, die den eigentlichen Genderaspekt darstellen. Durch Erziehung und die sozio-kulturellen Einflüsse der Gesellschaft werden Rollenbilder entwickelt, die das Verhalten prägen. Ein markantes Beispiel für die Auswirkung solcher unbewusster Verhaltensmuster wurde in einer Untersuchung festgestellt, die die Angabe der Schwere von Schmerzen auf einer Schmerzskala in Abhängigkeit vom Geschlecht des Untersuchers betrachtete. Männliche Patienten geben deutlich weniger Schmerzen an, wenn sie von Ärztinnen befragt werden, als gegenüber Ärzten, während Patientinnen bei der Schilderung fast keine Unter-

schiede zwischen Ärztin oder Arzt machen. Dieses Verhalten hat erhebliche Auswirkungen auf Therapieentscheidungen.

Der Unterschied zwischen Mann und Frau hat Einfluss auf die Inzidenz von Krankheiten, die Symptome von Krankheiten, den Verlauf einer Erkrankung, die Therapie, die Kommunikationsmuster und die Erwartungen von Patientinnen und Patienten sowie die Prävention von Erkrankungen oder die Minderung von Folgen. Ärztinnen und Ärzte, die auch diesem Aspekt ihre Aufmerksamkeit schenken, können viel zu einer besseren Versorgung beitragen.

Dr. med. Dagmar M. David, MPH, ist Referentin im Institut für Qualität im Gesundheitswesen Nordrhein (IQN). **Dr. med. Martina Levartz**, MPH, ist Geschäftsführerin des IQN.



Institut für Qualität
im Gesundheitswesen Nordrhein

Fortbildungsveranstaltung Verordnungssicherheit Teil 21

Verschreibung und Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und die Kommunikation mit den Eltern

Mittwoch, 17. Juni 2015, 16.00 – 19.30 Uhr, Haus der Ärzteschaft, Tersteegenstraße 9, 40474 Düsseldorf

Begrüßung

Dr. med. Martina Levartz, MPH,
Geschäftsführerin des IQN

Moderation und Einführung

Dr. med. Hubert Radinger,
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Bonn

Problematik des off-label use der Medikamentengabe bei Kindern – was darf ich verordnen, wo liegen die Probleme?

Prof. Dr. med. Stephanie Läer,
Leiterin des Instituts für Klinische Pharmazie und
Pharmakotherapie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Antibiotikagabe bei Kindern – worauf muss man besonders achten?

Dr. med. Heidemarie Pankow-Culot,
Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Heiligenhaus

Notfälle mit Medikamenten und Intoxikationen bei Kindern – was ist zu tun?

Dr. med. Bernd Jeschke,
Institut für Notfallmedizin, HELIOS Klinikum Wuppertal

Workshop:

Kommunikationstraining: Kommunikation mit Eltern und Kindern

Dr. med. André Karger,
Oberarzt Klinisches Institut für Psychosomatische Medizin und
Psychotherapie, Universität Düsseldorf
Dr. med. Britta Waskowiak,
Klinisches Institut für Psychosomatische Medizin und
Psychotherapie, Universität Düsseldorf
Dr. med. Hans-Martin Bosse,
Oberarzt der Klinik für allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und
Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Zertifiziert 5 Punkte

Begrenzte Teilnehmerzahl

Schriftliche Anmeldung erforderlich unter

E-Mail: iqn@aekno.de
oder Fax: 0211 4302-5751

Kontakt

Institut für Qualität im Gesundheitswesen Nordrhein
Geschäftsführerin: Dr. med. Martina Levartz, MPH
Tersteegenstraße 9, 40474 Düsseldorf,
Tel.: 0211 4302-2751

Internet www.iqn.de

IQN Institut für Qualität im Gesundheitswesen Nordrhein
Einrichtung einer Körperschaft öffentlichen Rechts