

# Pharmakotherapeutische Besonderheiten bei Frauen

U. Ravens

## Schlüsselbegriffe

Geschlechtsunterschiede, Arzneimitteltherapie, Pharmakokinetik, Pharmakogenomik

## Zusammenfassung

Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern in der Arzneimittelwirkung können sowohl pharmakokinetisch (Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination) als auch pharmakodynamisch (Ansprechbarkeit pharmakologischer Zielstrukturen) bedingt sein. Im Zeitalter der personalisierten Medizin ist uns wohl bewusst, dass individuelle Unterschiede in den Reaktionen auf Medikamente sowohl den Therapieerfolg infrage stellen als auch für ernste unerwünschte Arzneimittelwirkungen verantwortlich sein können. Jahrzehntlang wurden neue Arzneimittel vorwiegend an Männern geprüft, aber trotz der lückenhaften Datenlage auch bei Frauen eingesetzt. Trotz vielfältiger Hinweise auf geschlechtsbezogene Unterschiede, gibt es nur wenige systematische Untersuchungen über die Besonderheiten der Pharmakotherapie bei Frauen. In der folgenden Übersicht werden die frauenspezifischen Besonderheiten bei der medikamentösen Therapie anhand einiger klinisch bedeutsamer Beispiele zusammengefasst.

## Repräsentation von Frauen bei der klinischen Arzneimittelprüfung

Dass Krankheiten sich bei Frauen und Männern unterschiedlich manifestieren, ist eine generelle klinische Erfahrung. Darüber hinaus geht das biologische Geschlecht aber auch mit Unter-

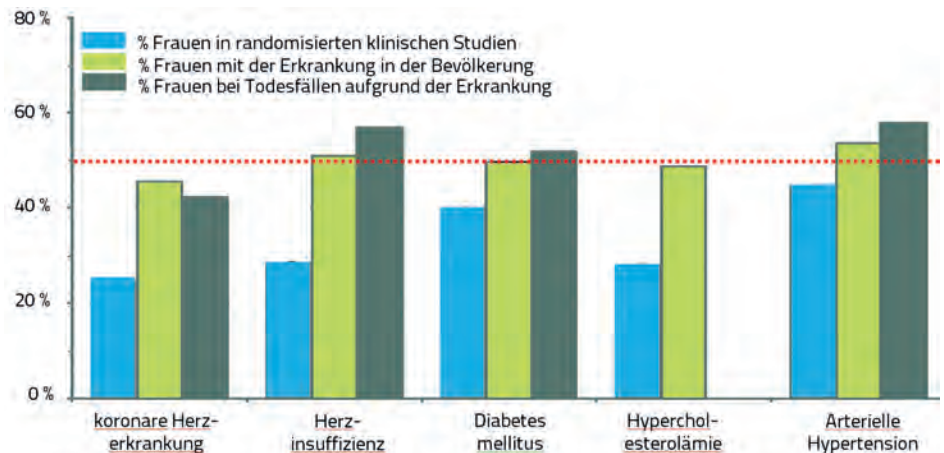


Abb. 1: Anteil von Frauen an klinischen Studien im Vergleich zu ihrem Anteil an bestimmten kardiovaskulären Erkrankungen beziehungsweise zum Anteil der Frauen, die an der entsprechenden Erkrankung versterben. Gezeichnet nach Daten von [3].

schieden in der Ansprechbarkeit auf Medikamente [1] und im Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) einher [2]. Obwohl in den hoch entwickelten Industrieländern mehr Frauen als Männer leben – in Deutschland kommen auf 1.000 Frauen 968 Männer (United Nations Population Report 2015) – sind Frauen in klinischen Studien zur Arzneimittelprüfung jahrzehntlang unterrepräsentiert worden. Am Beispiel von kardiovaskulären Erkrankungen wird in Abbildung 1 das Missverhältnis zwischen dem Frauenanteil bei klinischen Studien und dem Anteil von Frauen bei den zu behandelnden Erkrankungen deutlich [3].

Die Gründe für die Unterrepräsentation sind vielfältig. Ganz vordergründig ist die Variabilität in einer geschlechtshomogenen Probandengruppe geringer, als wenn beide Geschlechter einbezogen werden, sodass gerade die frühen Phasen der klinischen Prüfung bevorzugt an Männern durchgeführt werden. Da sich viele Herzkrankheiten, wie zum Beispiel die koronare Herzerkrankung,

bei Frauen in einer späteren Lebensphase manifestieren, in der die Prävalenz für kardiovaskuläre Risikofaktoren deutlich ansteigt, werden Frauen auch von den späten Phasen der klinischen Prüfung neuer Arzneimittel ausgeschlossen [4]. Der wichtigste Grund liegt jedoch in den katastrophalen Erfahrungen mit dem Schlafmittel Thalidomid (Contergan®), die einen unmittelbaren Einfluss auf die Richtlinien der Arzneimittel zulassenden Behörden hatten. So schlossen die Leitlinien der amerikanischen Behörde Food and Drug Administration (FDA) 1977 schwangere Frauen grundsätzlich von der Arzneimittelprüfung aus, weil potenzielle fötale Missbildungen durch Arzneimittel verhindert werden sollten. In den folgenden Jahren stellte sich heraus, dass auf der einen Seite verlässliche Informationen über Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Medikamenten hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Rasse dringend benötigt werden, dass auf der anderen Seite jedoch selbst bei Studien mit großen Patientengruppen geschlechtsbezogene Analysen der

Tab. 1: Für die Verteilung wichtige Unterschiede zwischen Frauen und Männern nach [24]

Parameter	Frauen	Männer
Körpergewicht (kg)	68	78
Größe (cm)	162	176
Gesamtkörperwasser (L)	29,0	42,0
Körperfett (kg)	16,5	13,5

Daten häufig fehlen. Erst 1993 wurde in neuen Richtlinien der FDA ausdrücklich festgelegt, dass beide Geschlechter in die klinische Arzneimittelprüfung einbezogen werden sollten [5]. Eine Analyse von 126 Publikationen aus den folgenden zehn Jahren (1993 bis 2003), ob Geschlechtsunterschiede bei Arzneimittelinteraktionen aufgrund pharmakokinetischer Interferenzen feststellbar sind, brachte allerdings unbefriedigende Ergebnisse: nur in fünf Studien wurden die Daten von Frauen und Männern direkt miteinander verglichen, fünf Studien befassten sich nur mit Frauen, 60 Studien nur mit Männern, und in vier Studien gab es sogar überhaupt keine Angaben zum Geschlecht der Probanden [6]. Nach wie vor müssen daher frauenspezifische Daten für die Zulassung neuer Arzneimittel gefordert werden. Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA; European Medi-

cine Agency) betrachtet die Geschlechter als spezifische Populationen, deren Ausschluss bei einer Studie extra begründet werden muss (EMA 2017). Im Folgenden sollen Besonderheiten bei Frauen hinsichtlich der medikamentösen Therapie aufgrund pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Unterschiede zwischen den Geschlechtern sowie anhand einiger klinisch wichtigen geschlechtsbezogenen Unterschiede bei UAW zusammengefasst werden.

### Pharmakokinetik

Der zeitliche Verlauf der Arzneistoffkonzentration im Körper nach der Einnahme eines Medikamentes wird von seinen pharmakokinetischen Eigenschaften bestimmt. Dazu zählen die Resorption, Verteilung, Biotransformation und die Elimination. Pharmakokinetische Besonderheiten bei Frauen

und Männern (Tab. 1) haben unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen und damit unterschiedliche erwünschte aber auch unerwünschte Medikamentenwirkungen zur Folge [1, 7].

### Resorption

Die Resorption im Darm ist bei Frauen wegen der verzögerten Magen-Darm-Passage langsamer als bei Männern. Das trifft allerdings nicht für die Alkoholresorption zu. Sie ist bei Frauen beschleunigt, weil deren Alkoholdehydrogenase in der Magenschleimhaut weniger aktiv ist als bei Männern [8]. Für die transdermale Resorption sind keine geschlechtsbezogenen Unterschiede bekannt.

### Plasmaeiweißbindung

Viele Arzneistoffe sind schlecht wasserlöslich und werden im Blut an Plasmaeiweiße gebunden transportiert. Die Plasmaeiweißbindung stellt ein Reservoir an Arzneistoff dar: Nur der freie, nicht gebundene Anteil eines Pharmakons bestimmt seine Wirkung oder Toxizität und steht für die Verteilung ins Gewebe zur Verfügung. Von den Pharmaka-bindenden Plasmaproteinen Albumin, saures  $\alpha$ Glykoprotein und  $\alpha$ Globulin sind geschlechtsbezogene Unterschiede nur für saures  $\alpha$ Glykoprotein bekannt, dessen Plasmakonzentration durch Estrogene reduziert wird [1].

### Verteilung

Die Verteilung eines Medikaments im Organismus bestimmt die Wirkstoffkonzentration am Ort der Wirkung. Als Maß für die Verteilung wird das Verteilungsvolumen herangezogen, das als das virtuelle Volumen definiert ist, in dem die gesamte Dosis eines Arzneistoffes in derselben Konzentration wie im Plasma gelöst vorliegen würde. Dabei muss das Pharmakon vollständig resorbiert und nicht metabolisiert worden sein. Stark lipophile Substanzen



Jahrzehntelang wurden neue Arzneimittel vorwiegend an Männern geprüft, aber trotz der lückenhaften Datenlage auch bei Frauen eingesetzt.

haben ein großes Verteilungsvolumen, weil sie sich im Fettgewebe anreichern. Da Frauen einen höheren Anteil an Fettgewebe am Gesamtkörpervolumen besitzen (Tab. 1), unterscheidet sich ihr Verteilungsvolumen von dem der Männer. Für lipophile Substanzen, wie zum Beispiel Diazepam, ist das Verteilungsvolumen bei Frauen größer, für mehr wasserlösliche Stoffe, wie zum Beispiel Alkohol oder Alprazolam, dagegen kleiner als bei Männern. Frauen wiegen im Durchschnitt weniger als Männer (Tab. 1). Oftmals wird dies im klinischen Alltag nicht ausreichend berücksichtigt, sodass Frauen bei gleicher Dosierung wie für Männer eine relativ zu hohe Dosis erhalten. Obwohl bei beiden Geschlechtern große interindividuelle Schwankungen in der Fläche unter der Kurve beziehungsweise in den maximalen Plasmakonzentrationen von ganz unterschiedlichen Pharmaka festgestellt wurden, waren die entsprechenden Werte bei Frauen signifikant um 20 bis 88 Prozent höher, wenn nicht um das Körpergewicht korrigiert wurde [9].

### Biotransformation

Die Biotransformation durch arzneimittelabbauende Enzyme ist einer der beiden wichtigen Prozesse für das Abklingen des pharmakologischen Effektes. Sie findet vornehmlich in der Leber statt, aber auch Darm, Niere, Lunge oder Haut können daran beteiligt sein. Die Cytochrom P450 Isoenzyme sind für die Umwandlung in zum Teil noch aktive Metabolite (Phase I) verantwortlich; der endgültige Inaktivierungsschritt findet durch Kopplung unter anderem an Glucuronsäure (Phase II) statt. Etwa die Hälfte aller Arzneistoffe, einschließlich Sexualhormone und Glukokortikoide, werden durch das Isoenzym CYP3A4 umgewandelt. Bei Frauen wird CYP3A4 vermehrt in der Leber exprimiert, seine Aktivität ist höher und dementsprechend ist die Abbaugeschwindigkeit für

Tab. 2: Unterschiede in der Biotransformation von Arzneimitteln bei Frauen und Männern (zusammengestellt nach [1])

Enzym	Aktivität	Metabolismus bei Frauen im Vergleich zu Männern
CYP3A4	F > M	↑ für: Cyclosporine, Erythromycin, Verapamil, Nifedipin, Diazepam, Alfentanil, Lovastatin, Simvastatin, Steroidhormone
CYP2D6	F > M	↑ für: Desipramin, Flecainid, Fluoxetin, Metoprolol, Phenformin, Testosteron
CYP2C9	F = M	↔ Fluvastatin, Ibuprofen, Losartan
CYP2C19	F = M	↔ Celecoxib, Imipramin, Omeprazol
Uridin-diphosphat-glucuronyltransferase	F = M	↔ Clofibrat, Diflusalin, Ibuprofen, Paracetamol, Zidovudin
N-Acetyltransferasen	F = M	↔ Hydralazin, Isoniazid
Methyltransferasen	F < M	↓ für: Azathioprin, Dopamin, Levodopa, Mercaptopurine

viele Pharmaka (hepatische Clearance) um bis zu 50 Prozent größer als bei Männern [10]. Die Aktivität von CYP2D6, das  $\beta$ -Blocker wie Metoprolol oder Propranolol hydroxyliert, ist bei Frauen ebenfalls höher als bei Männern. Nach Gabe einer Standarddosis werden bei Frauen aber dennoch deutlich höhere Wirkspiegel gefunden, auch wenn um das niedrigere Körpergewicht korrigiert wird, weil die beiden Stereoisomere der  $\beta$ -Blocker unterschiedlich rasch metabolisiert werden [11, 12]. Für CYP2C9 und CYP2C19 (Tab. 2) sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beschrieben worden [1]. Die Phase II-Kopplungsenzyme haben ähnliche Aktivität bei beiden Geschlechtern, lediglich für die Methyltransferasen wurde eine geringere Aktivität bei Frauen festgestellt (Tab. 2).

### Elimination

Die Elimination der Arzneistoffe erfolgt im Wesentlichen über die Leber (Biotransformation) und die Niere. Die glomeruläre Filtration ist bei Frauen niedriger als bei Männern. Vorwiegend renal eliminierte Arzneistoffe erreichen daher bei Frauen auch nach Korrektur um das Körpergewicht höhere Wirkspiegel als bei Männern. Ein klinisch relevantes Beispiel ist die verminderte

renale Clearance von Digoxin bei Frauen und die damit verbundenen höheren Plasmaspiegel als bei Männern [13].

### Pharmakodynamik

Die geschlechtsspezifische Ansprechbarkeit auf Arzneimittel und die Häufigkeit und Schwere von UAW sind ein multifaktorielles Problem, das sowohl Unterschiede in der Pharmakokinetik als auch der Pharmakodynamik umfasst (Tab. 3). Gesichert scheint die höhere Ansprechbarkeit von Frauen auf Opiate, Digoxin, Antiarrhythmika und Antikoagulantien [14]. Geschlechtsspezifische Besonderheiten in der Pharmakodynamik sind noch wenig systematisch untersucht und außerdem schwer zu beurteilen, weil in vielen therapeutischen Bereichen Medikamente bei Frauen und Männern unterschiedlich angewendet werden (Anxiolytika und Antidepressiva, [15]; allgemein, [16 – 18]).

Es ist gut belegt, dass UAW häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten [19 – 21]. Neben den Faktoren hohes Alter, Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Medikamente, Leber- und Nierenerkrankungen ist das weibliche Geschlecht ein anerkannter Risikofaktor für das Auftreten von UAW [2]. Die

Tab. 3: Beispiele von unterschiedlichen Arzneimittelwirkungen bei Frauen im Vergleich zu Männern (erweitert nach [14])

Arzneimittel	Parameter	Unterschied	Ursache	Referenz
Digoxin	Mortalität	F > M	(pharmakokinetisch)	[13, 25]
ASS	Schlaganfallrisiko	nur Frauen	nicht bekannt	[26]
	Myokardinfarkttrisiko	nur Männer	nicht bekannt	Physician's Health Report. NEJM 1889
Antikoagulantien	schwere Blutungen	F > M	multifaktoriell	[27]
ACE Hemmer	Reizhusten	F > M		[28]
b-Blocker (Metoprolol, Propranolol)	Bradykardie; Blutdrucksenkung	F > M	pharmakokinetisch	[11, 12]
Antiarrhythmika; nicht kardial indizierte Medikamente	TdP-Risiko	F >> M	längere QT-Zeit bei Frauen, höhere Empfindlichkeit bei Frauen	[29, 30]
Opiate	analgetische Wirksamkeit	F > M	Rezeptorempfindlichkeit Periaquäduktales Höhlengrau	[31, 32]
Antidepressiva	Wirksamkeit von SSRI	F > M	nicht bekannt	[33]
	Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva	F < M	nicht bekannt	[33]
Intravenöse Kontrastmittel	schwere anaphylaktische Reaktionen	F >> M	nicht bekannt	[34]
Zytostatika (Krebsmittel)	Toxizität	F > M	relative Überdosierung (?)	[35]

Gründe hierfür sind vielfältig. Frauen werden meist überdosiert, erhalten mehr Medikamente als Männer und sind möglicherweise auch eher bereit, unerwünschte Wirkungen mitzuteilen. In einer schwedischen Studie erhielten Frauen signifikant mehr Arzneimittelverschreibungen als Männer, Antidepressiva wurden doppelt so häufig bei Frauen verschrieben [16].

Besonders bei Therapie mit Medikamenten, die eine enge therapeutische Breite haben, wirkt sich eine relative Überdosierung verheerend aus [22]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass gerade im kardiovaskulären Bereich und bei Krebserkrankungen höhere Inzidenzen für UAW bei weiblichen Patienten berichtet werden [4, 22]. Eine Metaanalyse zur 5-Fluorouracil-Toxizität bei Patienten konnte die Daten von 1.093 Frauen und 1.355 Männern auswerten. Trotz ähnlicher Ansprechbarkeit und Überlebensraten nach 5-Fluorouracil zur Therapie eines kolorektalen

Karzinoms bei beiden Geschlechtern wurde bei Frauen eine signifikant höhere Inzidenz der typischen schweren Nebenwirkungen (Mucositis, gastrointestinale und hämatologische Toxizität) gefunden [23]. Diese Beobachtungen sind mehrfach bestätigt worden, sodass die Autoren vorschlagen, doch niedrigere Dosen für die Chemotherapie bei Frauen als bei Männern in Erwägung zu ziehen [23].

Im Zeitalter der personalisierten Medizin ist uns wohl bewusst, dass individuelle Unterschiede in den Reaktionen auf Medikamente sowohl den Therapieerfolg infrage stellen als auch für ernste unerwünschte Arzneimittelwirkungen verantwortlich sein können. Trotz vielfältiger Hinweise auf geschlechtsbezogene Unterschiede, gibt es nur wenige systematische Untersuchungen über die Besonderheiten der Pharmakotherapie bei Frauen. Jahrzehntlang wurden neue Arzneimittel vorwiegend an Männern geprüft, aber

trotz der lückenhaften Datenlage auch bei Frauen eingesetzt. Es gilt also, das Bewusstsein dafür zu schärfen, dass Frauen aufgrund der geschlechtsspezifischen Unterschiede im Krankheitsverlauf und in der Empfindlichkeit gegenüber erwünschten wie unerwünschten Arzneimittelwirkungen anders als Männer behandelt werden müssen. Die Evidenz hierfür ist bislang lückenhaft und muss systematisch erhoben werden. ■

Interessenkonflikte: keine

Literatur bei der Autorin

Prof. Dr. Dr. h.c. Ursula Ravens  
 Institut für Physiologie, Medizinische Fakultät  
 Carl-Gustav-Carus der Technischen Universität  
 Dresden und Institut für Experimentelle  
 Kardiovaskuläre Medizin, Universitäts-Herz-  
 zentrum Freiburg, Bad Krozingen

Anschrift:  
 Institut für Experimentelle  
 Kardiovaskuläre Medizin  
 Universitäts-Herzzentrum  
 Elsässerstraße 2Q, 79110 Freiburg  
 E-Mail: ursula.ravens@uniklinik-freiburg.de  
 ursula.ravens@tu-dresden.de