One size passt nicht immer

Genderpharmazie-- In der Forschung wurde der Einfluss des Geschlechts auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten lange Zeit nicht berücksichtigt. Das ändert sich langsam. Interessante Erkenntnisse im Überblick.

TEXT: KIRSTEN BECHTOLD

Ganz offensichtlich unterscheiden sich die meisten Männer und Frauen in Körpergröße und -gewicht: Frauen sind im Schnitt kleiner und leichter. Doch auch bei der Organgröße, den -funktionen, dem Stoffwechsel, Hormonen und Enzymaktivitäten sowie der Körperzusammensetzung gibt es Unterschiede. Das alles beeinflusst die Verteilung, den Abbau und die Ausscheidung von Wirkstoffen – und damit auch die Wirksamkeit von Medikamenten –, muss sich allerdings nicht zwingend in der Praxis bemerkbar machen. Bei den meisten Arzneimitteln sind die Dosierungen so gewählt, dass sie für Männer und Frauen gleichermaßen gelten. Studien bestätigen ihre Wirksamkeit und Sicherheit. Doch heute auch bekannt ist, dass Frauen oftmals häufiger unter Nebenwirkungen leiden als Männer.

Dazu muss angemerkt werden, dass geschlechtsspezifische Aspekte in der Vergangenheit bei Zulassungsstudien nicht ausreichend berücksichtigt worden sind. Der Standardpatient war historisch ein 70 Kilogramm schwerer Mann.

Foto: Olga Yastremska, Getty Images/iStockphoto

Luft nach oben

Bekannt ist heute zum Beispiel, dass lipophile Arzneimittel wegen des durchschnittlich höheren Fettgewebeanteils von Frauen oft länger im Körper verbleiben. Auch die Aufnahme von Wirkstoffen verzögert sich teilweise, da es bei Frauen im Schnitt länger dauert, bis ein festes, oral aufgenommenes Medikament (Tablette, Dragee, Kapsel) den Magen passiert. Das liegt am Einfluss der Geschlechtshormone Progesteron und Östrogen. Sie verlangsamen die Bewegungen des Magen-Darm-Trakts. Progesteron wirkt zudem muskelentspannend, was die Magenentleerung messbar verzögert. Bei Säften oder Tropfen ist der Effekt geringer ausgeprägt, denn Flüssigkeiten passieren den Magen meist schneller und gleichmäßiger als feste Oralia.

ES MACHT EINEN UNTERSCHIED, OB MANN ODER FRAU

Hormone haben darüber hinaus Einfluss auf die Aktivität einiger Leberenzyme. Zum Beispiel wird das Enzym CYP1A2 durch Östrogene (und noch stärker durch östrogenhaltige Kontrazeptiva) gehemmt. Substanzen wie Koffein oder einige Psychopharmaka werden deshalb bei Frauen oft langsamer abgebaut. Das sorgt für höhere Wirkstoffspiegel und kann Nebenwirkungen verstärken. Die Aktivität des Enzyms CYP3A4 ist hingegen höher, weshalb einige Medikamente schneller in der Leber verstoffwechselt werden.

Trotz dieser Fortschritte sind noch viele Fragen offen und es fehlen Daten (Gender Data Gap). In Leitlinienempfehlungen werden geschlechtsspezifische Unterschiede zurzeit noch nicht ausreichend berücksichtigt. Laut einer Mitteilung der Apothekerkammer Nordrhein zeigt zum Beispiel eine Analyse von 325 europäischen Leitlinien, dass zwar 74 Prozent der Leitlinien geschlechtsbezogene Begriffe enthielten, jedoch nur 4,7 Prozent der Empfehlungen sich tatsächlich mit diesen Aspekten befassten. Hier ist also noch deutlich Luft nach oben.

Verteilung und Abbau

Insbesondere bei der Verteilung und dem Abbau von Wirkstoffen spricht vieles dafür, individuell und geschlechtsspezifisch genauer hinzuschauen. Ein klassisches Beispiel sind stark lipophile Wirkstoffe wie das Beruhigungsmittel Diazepam. Da Frauen durchschnittlich einen höheren Körperfettanteil haben, vergrößert sich das Verteilungsvolumen für solche Substanzen: Sie reichern sich im Fettgewebe an, werden von dort nur langsam wieder ins Blut abgegeben und verbleiben somit länger im Körper. Das Risiko für Überhangeffekte am nächsten Morgen steigt.

Doch auch ohne diese „Fettspeicher“-Wirkung kann es zu gefährlichen Überhängen kommen, etwa bei dem

orthomol immun

Mein Immunheld? Mein Immunsystem![1]

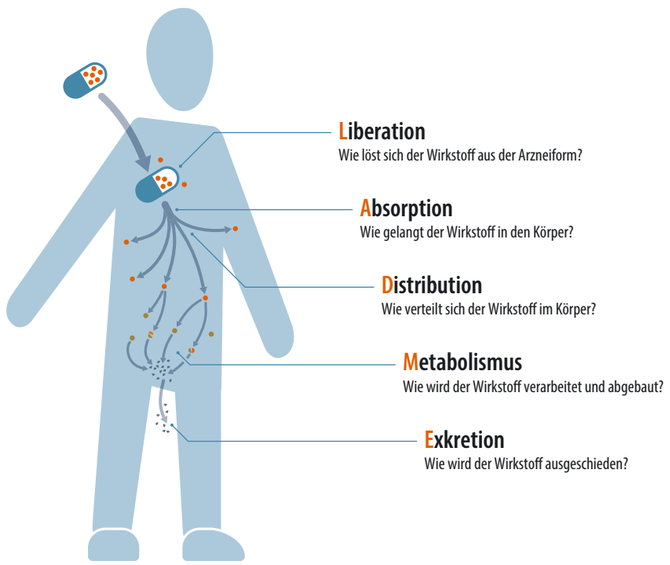
Bereit.
Fürs Leben.

1. Mit Vitamin C, Vitamin D und Zink als Beitrag zu einer normalen Funktion des Immunsystems.
www.orthomol.com

Schlafmittel Zolpidem. Hier greift allerdings ein anderer geschlechtsspezifischer Mechanismus: Zolpidem wird in der weiblichen Leber langsamer abgebaut (geringere systemische Clearance). Kommt dann noch das oft geringere Körpergewicht hinzu, führt dieselbe Standarddosis bei Frauen zu deutlich höheren Blutspiegeln als bei Männern.
In den USA reagierte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA bereits 2013 auf diese Erkenntnisse: Sie schrieb für Zolpidem verbindlich vor, die empfohlene Dosis für Frauen zu halbieren. Vorausgegangen waren unter anderem pharmakokinetische Daten und Fahrsimulator-Studien, die zeigten, dass die Blutspiegel bei vielen Frauen acht Stunden nach der Einnahme noch so hoch waren, dass die Fahrtüchtigkeit am nächsten Morgen beeinträchtigt war.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA entschied sich 2014 gegen eine strikte geschlechtsspezifische Dosierungsvorgabe für Erwachsene. Ihr fehlte die Evidenz, dass fünf Milligramm bei Frauen durchweg ausreichend schlafanstoßend wirken. In den Fachinformationen findet sich daher der allgemeine Hinweis, dass ältere oder geschwächte Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich auf Zolpidem reagieren, eine Tagesdosis von fünf Milligramm nur in Ausnahmefällen überschreiten sollten.

Bei manchen Medikamenten hat das Geschlecht Einfluss darauf, wie gut sie wirken oder wie stark die Nebenwirkungen zum Tragen kommen.

Das LADME-Modell



Die Pharmakokinetik beschreibt den Weg eines Wirkstoffs durch den Körper. Die zentralen Prozesse dabei sind: Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (LADME).

Individuell dosieren

Bereits heute fordern einige Experten, Betablocker wie Metoprolol (oder auch Propranolol) bei Frauen in einer niedrigeren Dosierung anzusetzen. Denn nach einer Standarddosis lassen sich oftmals deutlich höhere Blutspiegel messen als bei Männern. Das hängt unter anderem mit geschlechtsspezifischen Enzymaktivitäten in der Leber und der Aktivität von bestimmten Transportproteinen im Darm und in der Leber zusammen. Müdigkeit und Schwindel treten durch den stärker abfallenden Blutdruck häufiger auf. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva kann diesen Effekt noch verstärken.
Auch das Beispiel des Leukotrienrezeptor-Antagonisten Montelukast verdeutlicht, dass die Wirksamkeit eines Arzneimittels zwischen verschiedenen Patientengruppen variieren kann. Eine randomisierte Studie zur zusätzlichen Behandlung von Asthma zeigte alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede im therapeutischen Nutzen: So linderte Montelukast Asthmasymptome bei zwei- bis fünfjährigen Jungen gut. Der Effekt nahm bei Sechs- bis Neunjährigen ab und war bei pubertierenden Jungen im Alter von zehn bis 14 Jahren nicht mehr nachweisbar. Bei Mädchen in diesem Alter wirkte es weiterhin.
Als mögliche Erklärung wird ein hormoneller Einfluss von Testosteron diskutiert. Auch wenn hier noch viel Forschungsbedarf besteht, könnte ein Wechsel auf alternative Therapeutika (z. B. inhalative Kortikosteroide) einen Versuch wert sein, sollten sich bei pubertierenden Jungen Asthmasymptome unter Montelukast verschlechtern. In den medizinischen Leitlinien ist dieser geschlechtsspezifische Aspekt allerdings nicht als Standard verankert.

Angepasste Medikation

Bei einigen Arzneimitteln haben sich so deutliche Unterschiede gezeigt, dass die Dosisempfehlung in der Fachinformation an das Geschlecht angepasst wurde.
Metreleptin-- Der Wirkstoff gegen einen krankhaften Verlust von Fettgewebe (Lipodystrophien) aufgrund eines Leptinmangels muss bei Frauen höher dosiert werden als bei Männern (5 mg/d vs. 2,5 mg/d bei Gewicht > 40 kg). So wird der physiologisch höhere Leptinspiegel einer gesunden Frau besser imitiert.

DIE GLEICHE DOSIS KANN ZU UNTERSCHIEDLICHEN WIRKSTOFFKONZENTRATIONEN FÜHREN

Minoxidil-- Der Wirkstoff wird unter anderem zur Behandlung eines erblich bedingten Haarausfalls angewendet. Eine zu hohe Dosis erhöht das Risiko für reversibles Haarwachstum im Gesicht, denn obwohl der Wirkstoff topisch aufgebracht wird, gelangt ein Teil in den Blutkreislauf. Frauen reagieren insgesamt empfindlicher; systemische Nebenwirkungen wie der verstärkte Haarwuchs treten schneller auf als bei Männern. Deshalb ist die Standarddosierung für Frauen niedriger gewählt (2%ige Lsg.). Alternativ wenden sie wie Männer einen fünfprozentigen Schaum an, dann allerdings nur einmal täglich (Männer 2 x tgl. Schaum oder Lösung).

Sensibilisiert beraten

Für das Beratungsgespräch in der Apotheke ist das Wissen um geschlechtsspezifische Unterschiede ebenfalls wichtig. Klagen Kundinnen oder Kunden im Beratungsgespräch über Nebenwirkungen oder nicht vorhandene Wirkungen, sollten PTA zum Gespräch mit dem behandelnden Arzt raten. Möglicherweise lässt sich durch eine Dosisanpassung Abhilfe schaffen.
Ein erster Ansatz, das Thema ins Pharmaziestudium zu integrieren, ist das vom Netzwerk Frauen- und Geschlechterforschung NRW entwickelte „Gender Curriculum Pharmazie“. Ziel ist es, geschlechtsspezifische Inhalte nicht als separates Fach zu unterrichten, sondern als Querschnittsthema direkt in die bestehenden pharmazeutischen Fächer einzubinden. Die Studierenden sollen damit für die Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei Gesundheit und Krankheit sowie die daraus resultierenden Folgen für die Arzneimittelwirkung frühzeitig sensibilisiert werden. ✶

ZUSAMMENGEFASST

- Geschlechtsspezifische Unterschiede können Pharmakokinetik und -dynamik und damit auch die Arzneimittelwirkung beeinflussen.
- Manche Arzneimittel verbleiben wegen des im Schnitt höheren Fettgewebeanteils bei Frauen oft länger im Körper als bei Männern.
- Bei gleicher Einnahmedosis können Gewichtsunterschiede zu unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen im Blut führen.
- Hormonelle Schwankungen, beispielsweise im Verlauf des Zyklus, können die Arzneimittelwirkung beeinflussen.

Anzeige

Grafik/Foto: DAV/DAS PTA MAGAZIN; Katleho Seisa, Getty Images