



**Universität
Zürich** ^{UZH}

Medizinische Fakultät

Foliensatz zum Factsheet Pharmakologie

Rolle von Geschlecht in der Arzneimitteltherapie

Autor:in: Vera Regitz-Zagrosek

Universitäre Medizin Zürich

Institut für Geschlechterforschung in der Medizin, Charite, Berlin

Geschlechterunterschiede in der Magen Darm Passage – Bioverfügbarkeit

Anatomie:

- DD länger bei Männern
- Kolon länger bei Frauen

Transit: langsamer bei F

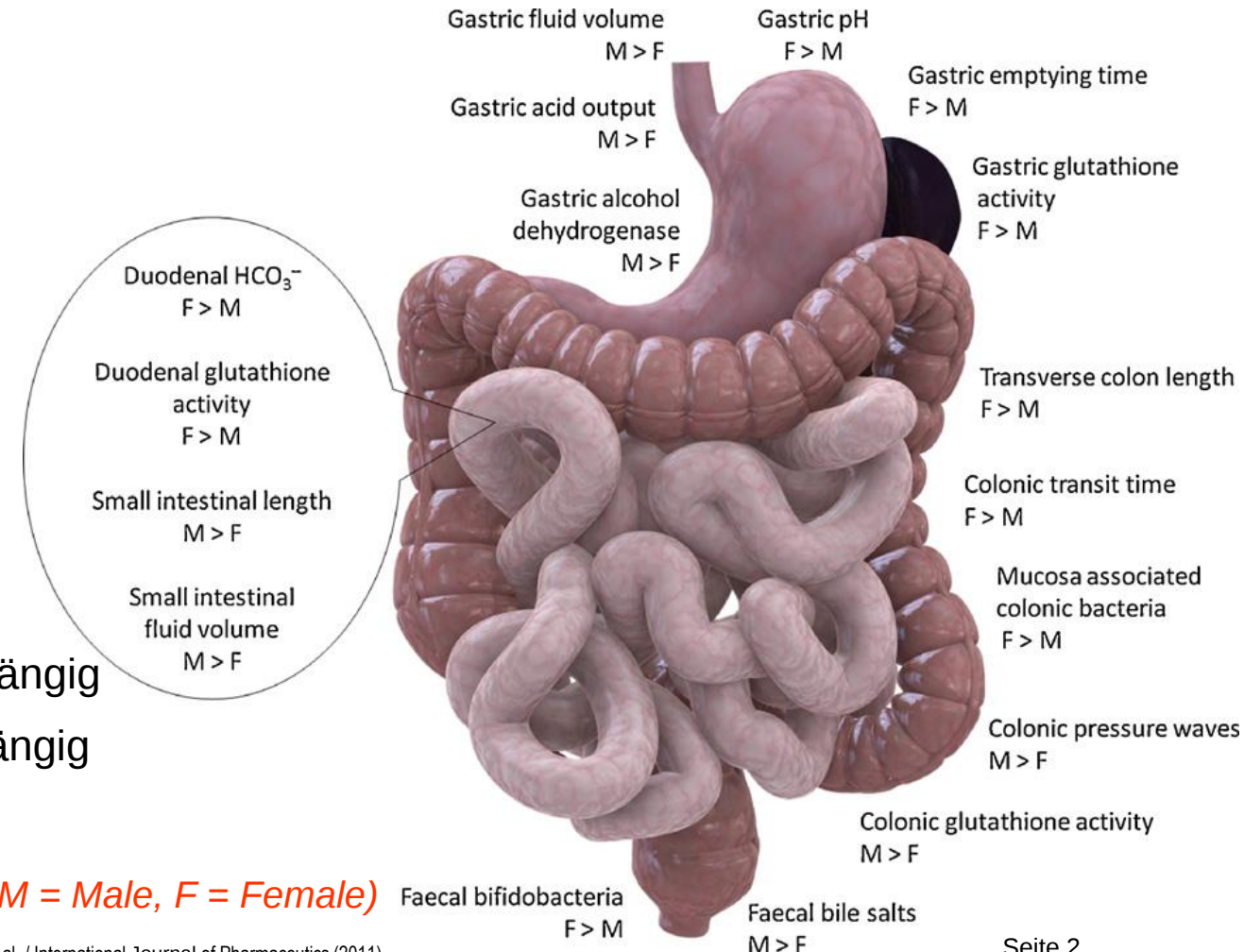
Enzymaktivitäten:

- Alkohol DH: M>F
- Cytochrome: GU
- p-Glycoprotein: ?

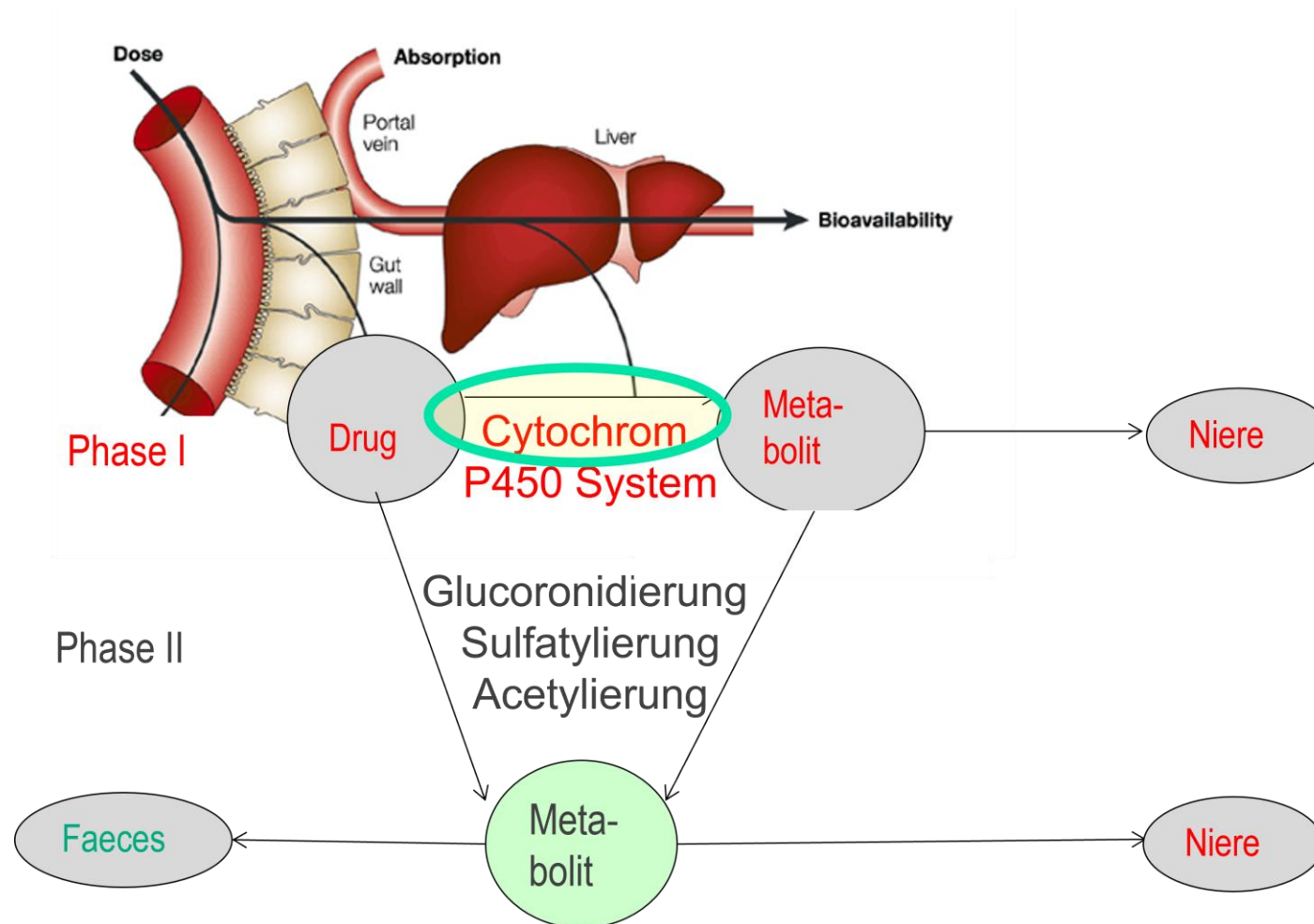
Darmbakterien:

- Mikrobiom
- nahrungsabhängig
- Geschlechtsabhängig
- Interaktion mit Immunsystem

(M = Male, F = Female)



Geschlechterunterschiede im Arzneimittelstoffwechsel und Elimination





GU in der Pharmakokinetik sagen geschlechts-spezifische Nebenwirkungen voraus

Meta-analyse von Arbeiten mit Angaben zu: Geschlechterunterschiede in Pharmakokinetik und/oder GU in Nebenwirkungen (NW), Datenbankanalysen zu NW –WHO VigiBase

- 86 Substanzen mit Geschlechterunterschieden in der Pharmakokinetik wurden identifiziert.
- 76/86 hatten höhere Blutspiegel bei Frauen.
- Höhere Blutspiegel **sagten in 88% geschlechtsspez. NW bei Frauen voraus.**

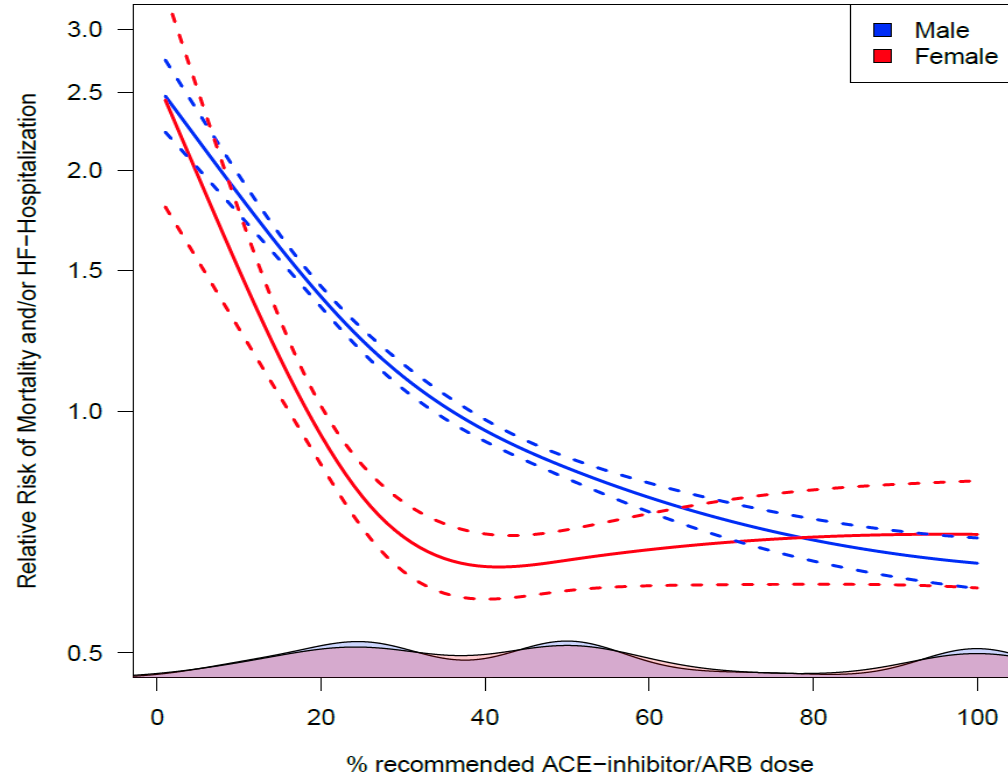
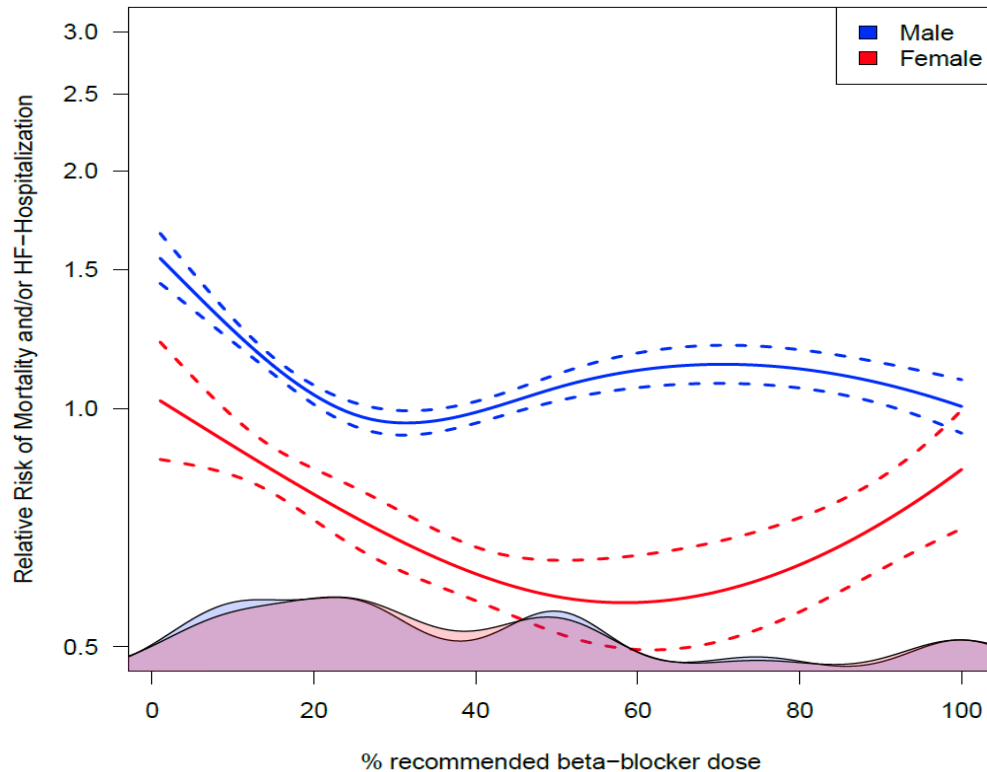


Zusammenfassung Pharmakokinetik

- Geschlechterunterschiede in der Pharmakokinetik führen zu geschlechtsspezifischem Arzneimittelbedarf und sind häufig mit Nebenwirkungen bei Frauen assoziiert. (Zucker and Prendergast 2020)
- 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. (Zucker and Prendergast 2020)
- Schwangerschaft verändert den Medikamentenbedarf, u.a. durch die Veränderung des zirkulierenden Volumens, des Leberstoffwechsels, der Nierenfunktion, der Interaktionen der Medikamente mit Sexualhormonen. (Regitz-Zagrosek et al. 2018)

Optimale Dosen von Herzmedikamenten bei Frauen und Männern

BIOSTAT-CHF, 11 Europ. countries, ca 4000 pts with HFrEF (EF<40%)

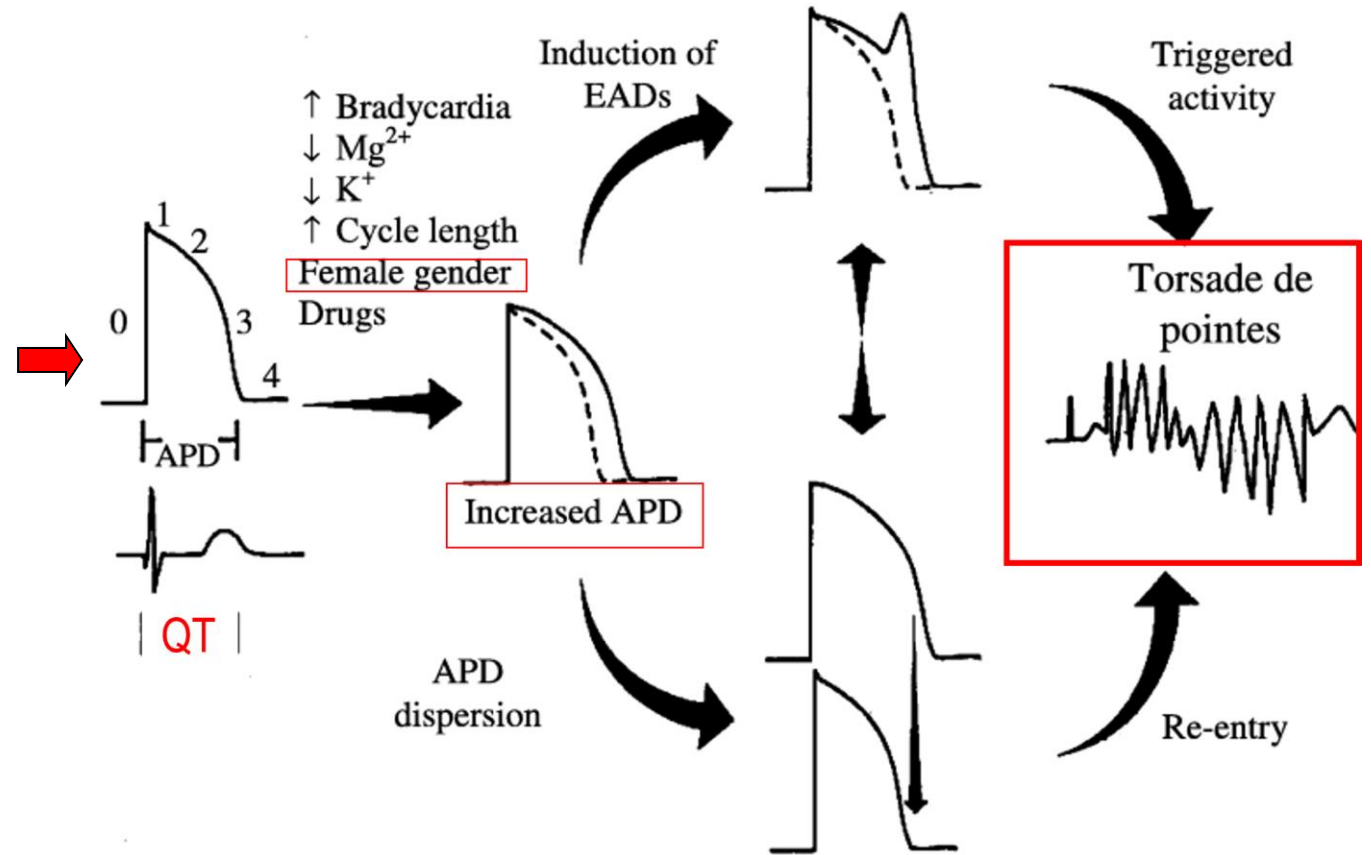


Männer hatten das niedrigste Risiko bei 100% der empfohlenen Dosen. Frauen hatten ein 30% niedrigeres Risiko bei 50% der empfohlenen Dosen, keinen weiteren Nutzen bei höheren Dosen

Einfluss von Geschlechtshormonen auf den Herzrhythmus

Östrogene und Testosteron
beeinflussen
Aktionspotential
und EKG, vor allem die QT Zeit

0: I_{Na}
1: I_{to}-transient outward
2: I_{Ca,L}- inward L-type Ca
3: I_{Kr}, I_{Ks}- delayed rectifier
4: I_{K1}-inward rectifier



Bei verlängerter QT Zeit entstehen
Arrhythmien – „long QT-Syndrom“



Zusammenfassung Pharmakodynamik

- 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 oder in der Onkologie, auch bei Psychopharmaka/Schlafmitteln beschrieben. (Tamargo et al. 2017) Zum Beispiel sind Ionenkanäle im Herzen bei Männern und Frauen unterschiedlich exprimiert. (Abi-Gerges et al. 2004)



Geschlechterunterschiede bei der Arzneimittelentwicklung

Phasen:

Prälinik

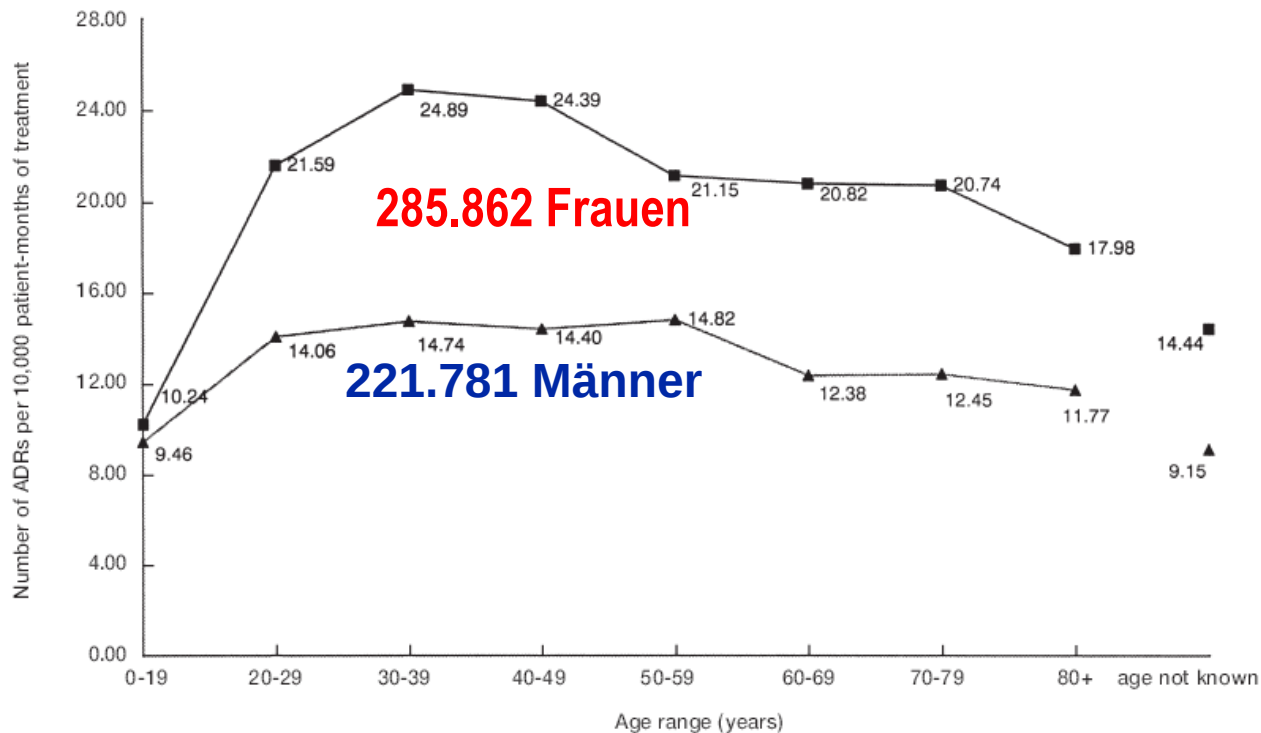
Klinik:

- 1 Pharmakokinetik in gesunden Freiwilligen
- 2 Dosisabhängige Wirksamkeit
- 3 Wirksamkeit
- 4 Postmarketing

Geschlechtsspezifische Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen

Data from 48 cohort studies for novel drugs

Age and sex distribution of suspected ADRs



Unerwünschte Wirkungen
per 10.000
Behandlungsmonate

Frauen: 20,6

Männer: 12,9

RR: 1,6 (1,5 – 1,7)

Figure 1 Age and sex specific incidence rates of suspected adverse drug reactions (ADRs) ■ female, ▲ male.

Zusammenfassung Arzneimittelentwicklung

- Tierversuche, werden immer noch an überwiegend männlichen Tieren durchgeführt.
- Klinische Studien berücksichtigen Geschlecht unzureichend. Beides führt dazu, dass frauenspezifische Arzneimittel oder frauenspezifische Dosierung selten entwickelt werden.
- Frauen haben mehr Arzneimittelnebenwirkungen als Männer. Ursachen:
 - Geschlechterunterschieden in der Pharmakokinetik,
 - Unterschiede in der Pharmakodynamik,
 - fehlende Leitlinien zu geschlechtsspezifischen Dosierungen
- Besonders in der Kardiologie und Onkologie sind zahlreiche geschlechtsspezifische Arzneimittelnebenwirkungen beschrieben.
- Die ICH Richtlinien zur Arzneimittelentwicklung sehen vor, dass möglichst alle Bevölkerungsgruppen, denen Arzneimittel verabreicht werden, in die Prüfung einbezogen werden **sollen**, jedoch ohne verpflichtenden Regelungen zur Wirksamkeits- und NW Prüfung getrennt für Frauen und Männern.

Referenzen

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. 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).