

■ PROF. EM. DR. SC. NAT. HABIL. KAREN NIEBER

Im Interview

## Mehr Zeit und Geld für die Forschung zu den offenen Fragen der Gendermedizin

**ÄRZTIN:** Die geschlechtsspezifische Medizin gewinnt an Bedeutung in Forschung, Lehre und Fortbildung. Wo sind geschlechtsspezifische Unterschiede bei Arzneimitteln relevant?

**Prof. Karen Nieber:** Dass Frauen auf viele Medikamente anders reagieren als Männer, scheint naheliegend. Man denke nur an die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Hormonhaushalt, in Körpergewicht, Körperbau und Fettverteilung. Es gibt eine Reihe von Arzneimitteln, die Frauen auffällig häufig verordnet bekommen. Dazu gehören Sexualhormone, Osteoporosemittel, Schilddrüsen-therapeutika und Mineralstoffe. Bei antithrombotischen Mitteln und Lipidsen-

**ÄRZTIN:** Wer interessiert sich aktuell für geschlechtsspezifische Aspekte in der Arzneimitteltherapie?

**Prof. Karen Nieber:** Geschlechtsspezifische Aspekte rücken zunehmend in den Fokus der Gesundheitsversorgung. Denn das weibliche Geschlecht ist ein Risikofaktor für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Gendermedizin als Teil einer modernen, individualisierten Medizin umfasst viele Bereiche der Gesundheitsversorgung und hat viele Fachgebiete der Medizin erreicht. Am besten untersucht ist die Kardiologie. Sowohl in der Forschung als auch in der Behandlung wird in der Neurologie stark auf geschlechterspezifische Unterschiede geachtet. Aber auch in



Prof. em. Dr. sc. nat. habil.  
Karen Nieber

Digoxin analysiert. Die ursprüngliche Studie war zum Schluss gelangt, dass das aus Fingerhutpflanzen gewonnene Glykosid bei Herzpatienten das Risiko eines Herztods senkt. Doch die nachträgliche Datenanalyse zeigte überraschend, dass dieser Überlebensvorteil nur für Männer gilt. Bei Frauen lag das Sterberisiko nach einer Digoxin-Therapie sogar höher als nach einer Behandlung mit Placebo.

Ein weiteres Beispiel: Bei Gesunden, die noch keinen Herzinfarkt erlitten haben, sollte nach früheren Studien mit vorwiegend männlichen Probanden die Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure das Infarktrisiko senken. Doch für Frauen konnte eine 2005 veröffentlichte Langzeitstudie mit fast 40.000 Teilnehmerinnen diesen Effekt nicht bestätigen. Aspirin hatte bei ihnen keine Verringerung des Infarktrisikos zur Folge, reduzierte jedoch das Risiko eines Schlaganfalls -

kern wird von einer häufigeren Verschreibung bei Männern als bei Frauen berichtet. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede werden bei den Psychopharmaka besonders offensichtlich. Frauen erhalten deutlich mehr Psychopharmaka verordnet als Männer. Sowohl bei den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern als auch bei den trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin etc.) sind die Unterschiede überdeutlich. Das Gleiche gilt für die Benzodiazepine oder die sogenannten Z-Substanzen (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon).

der Chirurgie und Nephrologie gibt es bereits Arbeitsgruppen, die sich mit den geschlechtsspezifischen Unterschieden von Krankheiten und ihren Behandlungsmöglichkeiten beschäftigen. Auch die Psychiatrie ist für dieses Thema offen. Eine stärkere Sensibilisierung ist allerdings weiterhin notwendig, und die Aufnahme in das Pharmazie- und Medizinstudium dringend erforderlich.

Aufhorchen ließ im Jahr 2002 die nach Geschlechtern getrennte Analyse einer früheren Studie, die den Nutzen des Herzmittels

ein Effekt, von dem Männer offenbar nicht profitieren. Ein drittes Beispiel: Im Bereich der Schmerztherapie wird immer mehr bekannt, dass es hier ganz bedeutsame geschlechtsspezifische Unterschiede gibt, die nicht nur biologisch erklärt werden können. Bei Frauen ist eine etwa 50 Prozent niedrigere Morphinkonzentration am Rezeptor erforderlich als bei Männern, um ein vergleichbares Ausmaß an Schmerzlinderung zu erzielen. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen wurde mehrfach dokumentiert, dass Frauen signifikant häufiger als Männer an Übelkeit und Erbrechen

nach Opioidgabe leiden. Und ein weiteres Beispiel: Frauen wachen nach einer körpergewichtsadaptierten Narkose schneller auf als Männer, was möglicherweise an unterschiedlicher Empfindlichkeit der GABA-Rezeptoren liegt.

**ÄRZTIN:** Nicht nur Regulationsbehörden fordern, dass pharmakologische und klinische Studien, insbesondere die Testung neuer Arzneimittel, geschlechtsspezifisch durchgeführt

mittelgesetzt ist verankert, dass die vorgelegten Unterlagen zur klinischen Prüfung auch geeignet sein müssen, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen. Weiterhin haben die Hersteller mit der Einführung der frühen Nutzenbewertung für alle seit dem 1. Januar 2011 in Deutschland eingeführten Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eine geschlechts-

hältnis der betroffenen Männer und Frauen entspricht. Bei einem weiteren HIV-Medikament war angegeben, dass die Mehrzahl der Patienten Männer waren. Drei Medikamente gegen Prostatakrebs und eins gegen erektile Dysfunktion wurden naturgemäß nur mit Männern geprüft. Entscheidend ist, ob die Zahl der einbezogenen Frauen statistisch ausreicht, um relevante geschlechtsspezifische Unterschiede entdecken zu können. Es tut sich also etwas. Allerdings ist der Anteil



werden. Bisher ist jedoch sehr viel mehr über die Pharmakologie von Arzneimitteln bei Männern als bei Frauen bekannt, da Frauen traditionell in klinischen Studien unterrepräsentiert sind. Ändert sich dies nach Ihrer Einschätzung gerade?

### Beteiligung von Frauen an Studien ist noch nicht ausreichend umgesetzt

**Prof. Karen Nieber:** Ja, zum Teil. Zwar geht die Tendenz dahin, mehr Frauen an Studien zu beteiligen, aber in vielen Bereichen ist das noch nicht ausreichend umgesetzt. Durch die Umsetzung der EG-Richtlinie zur Harmonisierung klinischer Prüfungen in deutsches Recht im 12. Änderungsgesetz zum Arznei-

spezifische Auswertung der Zulassungsstudien einzureichen.

Auch hierfür einige Beispiele: Die Auswertung der öffentlichen Bewertungsberichte der EMA für die 49 im Jahr 2013 EU-weit zugelassenen Medikamente mit neuen Wirkstoffen ergab bei 15 Arzneimitteln einen Anteil der Frauen zwischen 50 bis 83 Prozent bei den Zulassungsstudien, bei weiteren 20 Arzneimitteln zwischen 30 und 50 Prozent, und in einem Fall lag der Anteil bei 25 Prozent. Im Fall eines Gichtmedikaments entsprach der Frauenanteil von 20 Prozent genau dem Verhältnis, in dem Männer und Frauen erkranken. Bei zwei HIV-Medikamenten waren 17 beziehungsweise 18 Prozent Frauenanteil eingeschlossen, was in Deutschland dem Ver-

hältnis der betroffenen Männer und Frauen entspricht. Bei einem weiteren HIV-Medikament war angegeben, dass die Mehrzahl der Patienten Männer waren. Drei Medikamente gegen Prostatakrebs und eins gegen erektile Dysfunktion wurden naturgemäß nur mit Männern geprüft. Entscheidend ist, ob die Zahl der einbezogenen Frauen statistisch ausreicht, um relevante geschlechtsspezifische Unterschiede entdecken zu können. Es tut sich also etwas. Allerdings ist der Anteil

**ÄRZTIN:** Der Arzneimittelverbrauch ist auch von Alter sowie Geschlecht abhängig und damit ein Kostenfaktor. Wird dies von den Krankenkassen ausreichend berücksichtigt?

### Krankenkassen stellen Daten für Forschungsprojekte aus unterschiedlichem Interesse zur Verfügung

**Prof. Karen Nieber:** Alter ist eine der wichtigsten Determinanten für die Inanspruch-

nahme des Gesundheitssystems. Während Kinder und jüngere Männer (0 bis 39 Jahre) durchschnittlich zwischen 7,5- und 17,1-beziehungswise Frauen durchschnittlich zwischen 9- und 17,5-mal jährlich je Altersgruppe Vertragsärzte aufsuchen, erhöht sich dieser Wert ab etwa dem 40. Lebensjahr stetig. Ab einem Alter von 85 Jahren finden sich unabhängig vom Geschlecht etwa 40 Arztkontakte jährlich. Erwachsene im Alter von über 60 Jahren machen zwar nur etwa ein Viertel (26,7 Prozent) aller gesetzlich Versicherten aus; auf sie entfallen aber 64 Prozent des Verordnungsvolumens von Arzneimitteln beziehungsweise 54 Prozent des Umsatzes. Die im Alter zunehmende Multimorbidität führt nicht selten dazu, dass ältere Menschen eine Vielzahl verschiedener Wirkstoffe gleichzeitig verordnet bekommen beziehungsweise im Rahmen der Selbstmedikation einnehmen. Deshalb müssten auch Krankenkassen an einer adäquaten Therapie interessiert sein – schon um die Nebenwirkungen zu reduzieren, die ja dann wieder mit Medikamenten behandelt werden. Krankenkassen wie beispielsweise AOK, BARMER-GEK, TK, DAK oder BKK stellen ihre Daten für Forschungsprojekte zur Verfügung, jedoch mit unterschiedlichen Nutzungsbedingungen, Mitwirkungsinteresse und Zugangsweise zu den Daten.

**ÄRZTIN:** Die Nebenwirkungen von Arzneimitteln belegen, dass Frauen häufiger unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen leiden als Männer – können Sie hier Beispiele nennen?

**Prof. Karen Nieber:** Der Betablocker Metoprolol wirkt bei Frauen länger und stärker, weil ihr Körper ihn langsamer abbaut. Anzeichen dafür, dass das Mittel zu hoch dosiert ist, sind neben einem sehr niedrigen Blutdruck kalte Hände und Füße sowie Müdigkeit. Der sogenannte Kalziumantagonist Verapamil wirkt bei Frauen ebenfalls stärker. ACE-Hemmer verursachen bei ihnen häufiger als bei Männern Nebenwirkungen wie Reizhusten. Digoxin und Digitoxin, beides Wirkstoffe gegen Herzschwäche, haben bei Frauen eher als bei Männern schwerwiegende, sogar tödliche Nebenwirkungen. Ihr Körper scheidet die Substanzen langsamer aus. Deshalb sollten diese Mittel bei Frauen, wenn überhaupt, nur sehr vorsichtig eingesetzt werden. Fluorouracil wird in der Chemotherapie verwendet und verursacht bei Frauen etwa doppelt so viele schwerwiegende Nebenwirkungen als bei Männern, obwohl es entsprechend der Körperoberflä-

che dosiert wird. Auch diese Substanz bauen Frauen langsamer ab. Eine Reihe von Antipsychotika sind bei Frauen effektiver, sodass eine niedrigere Dosis reicht. Allerdings verschwindet dieser Vorteil nach den Wechseljahren.

**ÄRZTIN:** Insbesondere bei psychischen Erkrankungen sind geschlechtsspezifische Unterschiede von zunehmender Bedeutung. Was gilt es hier zu beachten?

### Geschlechtsspezifische Aspekte sollten verbindlicher Bestandteil der Behandlung sein

**Prof. Karen Nieber:** Tatsächlich wurde in der Psychiatrie viele Jahrzehnte lang ignoriert, dass Frauen anders auf Psychopharmaka reagieren, dass sie spezielle Bedürfnisse haben und auch Situationen emotional anders verarbeiten. Heute weiß man, dass bei Mädchen/Frauen wesentlich häufiger Depressionen, Angst- und Essstörungen, somatoforme Störungen und posttraumatische Belastungsstörungen diagnostiziert werden. Jungen/Männer haben dagegen ein höheres Risiko, Verhaltens- und Entwicklungsstörungen (zum Beispiel Autismus, ADHS) in der Kindheit und eine Abhängigkeit von Alkohol oder Drogen im Erwachsenenalter zu entwickeln. Alle ambulanten und stationären Beratungs-, Betreuungs- und Behandlungsangebote sollten von ärztlicher Seite so ausgerichtet sein, dass beide Geschlechter über geschlechtsspezifische Angebote, Rechte und Wahlmöglichkeiten informiert werden. Eine Beratung zu Risiken und Nebenwirkungen unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Aspekte sollte verbindlicher Bestandteil der Behandlung sein.

**ÄRZTIN:** Sie haben die künftige Entwicklung auf dem Gebiet der Gendermedizin vor drei Jahren als sehr hoffnungsvoll eingeschätzt. Trifft dies Ihrer Ansicht nach immer noch zu?

**Prof. Karen Nieber:** Ja, ich denke schon, dass in den letzten Jahren Mediziner, Pharmazeuten und Wissenschaftler wie auch die Öffentlichkeit auf dieses so wichtige Gebiet aufmerksam gemacht wurden. Ein Beweis ist die hohe Akzeptanz des 7. Kongresses der Internationalen Gesellschaft für Gendermedizin (IGM) in Berlin 2015, der neue Impulse für eine geschlechtsspezifische Medizin und Forschung erbracht hat. In Europa wird auch lebhaft über die Implementierung der Gendermedizin in die Ausbildung der Ärztinnen

und Ärzte diskutiert. Es muss mehr Fakten geben, die für die Vorteile einer geschlechterspezifischen Medizin sprechen. Der Geschlechteraspekt gehört in alle Studien, alle Forschungsaufgaben, von Anfang an. Auch hier kommen wir voran. Ein Beispiel ist das GenderMed-Wiki-Projekt an der Universität Münster. Es wird durch das BMBF gefördert und ist ein gemeinsames Kooperationsprojekt zwischen den medizinischen Fakultäten Münster, Duisburg-Essen, Innsbruck und der Hochschule Heilbronn. Die Austausch- und Wissensplattform bündelt Fachwissen zum Einfluss des Geschlechts bei Erkrankungen und Therapien. Eine bundesweite Master- beziehungsweise Doktorandenbörse, die medizinrelevante Doktor- und Masterarbeiten mit geschlechterspezifischen Aspekten beinhaltet, soll integriert werden. Aber es bleibt auch die Forderung: Es müssen mehr Zeit und Geld in alle Bereiche der Forschung fließen, damit die offenen Fragen zur Gendermedizin beantwortet werden können.

### Literatur bei der Verfasserin.

*Das Interview führte Gundel Köbke.*

*Prof. em. Dr. sc. nat. habil. Karen Nieber hatte von 1995 bis 2013 eine Professur für Pharmakologie für Naturwissenschaftler am Institut für Pharmazie der Universität Leipzig.*

*E-Mail: nieber@rz.uni-leipzig.de*

### Zum Weiterlesen

Gendermedizin: Prävention, Diagnose, Therapie von Alexandra Kautzky-Willer, 280 Seiten, Verlag: UTB GmbH 2012, ISBN-10: 3825236463, ISBN-13: 978-3825236465

Handbuch Geschlecht und Gesundheit: Männer und Frauen im Vergleich von Petra Kolip (Herausgeberin), Klaus Hurrelmann (Herausgeber), Hogrefe Verlag 2015, 448 Seiten, ISBN-10: 3456854668, ISBN-13: 978-3456854663

Gender-Medizin, Krankheit und Geschlecht in Zeiten der individualisierten Medizin von Mariacarla Gadebusch Bondio / Elpiniki Katsari (Hg.), unter Mitarbeit von Tobias Fischer, transcript Verlag Bielefeld, 2014, 212 Seiten, ISBN 978-3-8394-2131-4.