

# Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie

**Sabine Oertelt-Prigione**

Department of Primary and Community Care, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands  
Medizinische Fakultät OWL, Universität Bielefeld, Bielefeld, Germany

# **Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie**

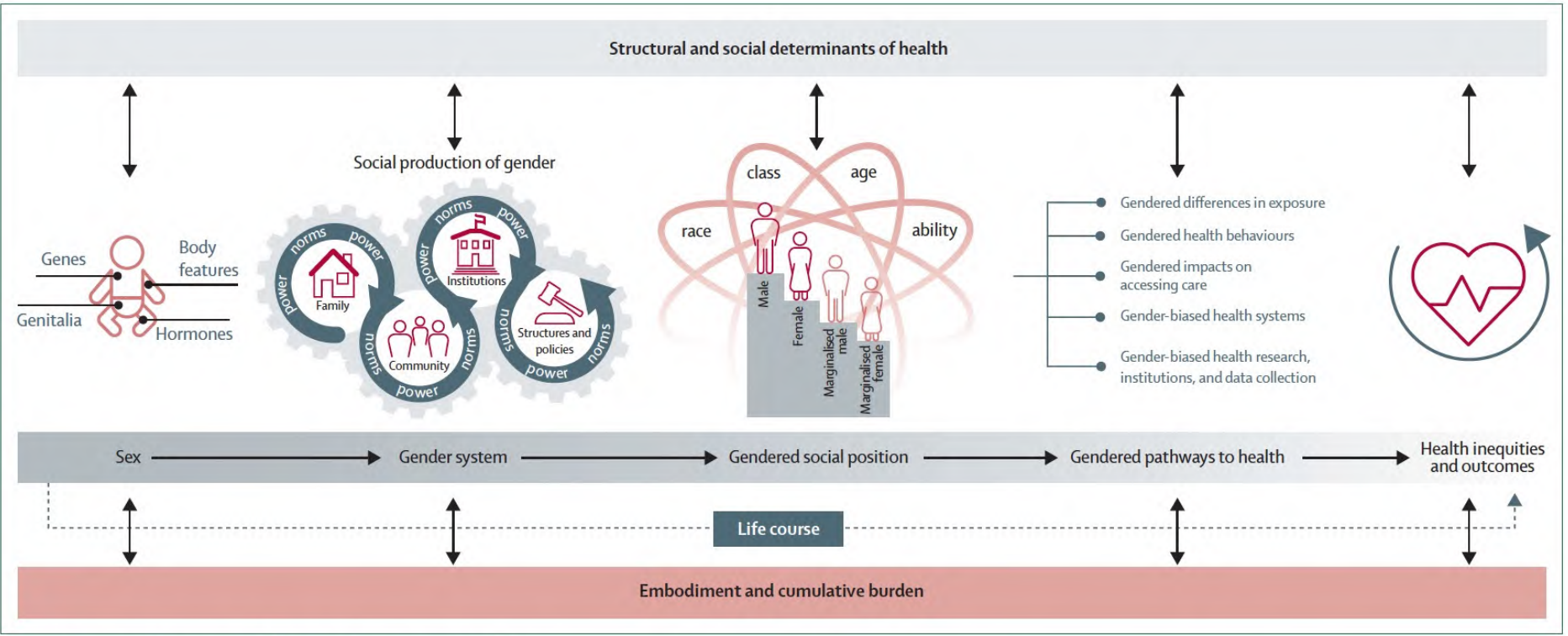
---

- **Physiologische Grundlagen für pharmakologische Geschlechterunterschiede**
- **Beispiele für pharmakologische Geschlechterunterschiede**
- **Geschlechterverteilung in klinischen Studien**
- **Regulatorische Perspektive**

---

# Grundlagen für pharmakologische Geschlechterunterschiede

# Der Einfluss von Geschlecht auf gesundheitliche Ungleichheit



---

# Physiologische Geschlechterunterschiede

Mechanism	Gender-specific Differences
General Differences <ul style="list-style-type: none"><li>•Lean/fat mass ratio</li><li>•Distribution volume</li><li>•Drug binding</li></ul>	Lower lean/fat mass ratio in female Increased volume for lipophilic drugs in women Smaller and fluctuating distribution volume in females Increased volume for hydrophilic drugs in males Hormonal influences on drug binding
Gastrointestinal Differences	Longer gastric emptying time in women due to <ul style="list-style-type: none"><li>•Slower motility</li><li>•Higher pH</li></ul>
Metabolic differences (Phase I) <ul style="list-style-type: none"><li>•CYP</li><li>•P-glycoproteins</li></ul>	CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 all have higher activity in men CYP3A4 higher activity in females (maybe rate limiting step is P-glycoprotein)
Excretion Differences	Females generally have lower GFR, mostly due to body size Active secretion might be reduced in females
Hormonal Influences	Estrogens influence inflammation, vasodilation, apoptosis, contractility

# Cytochrome

Enzymes	Predominant sex	Substrates	Observations	References
Acetylcholinesterase	+ M (human) = rat	Acetylcholine		(Alves-Amaral <i>et al.</i> , 2010; Zimmer <i>et al.</i> , 2012)
Butyrylcholinesterase	+ F (rat) + M (human)	Succinylcholine, ester-type local anesthetics, cocaine		(Alves-Amaral <i>et al.</i> , 2010; Zimmer <i>et al.</i> , 2012)
Alcohol dehydrogenase 1	+ F	Cyclophosphamide		(Huang <i>et al.</i> , 2011)
Carboxylesterase 1	= (murine)	Methylphenidate, oseltamivir, irinotecan	Inducer: Phenobarbital	(Zhu <i>et al.</i> , 2009)
Carboxylesterase 2	= murine	Prasugrel, fans		(Zhu <i>et al.</i> , 2009)
Carboxylesterase 3	+ M (rat)	Irinotecan, capecitabine		(Huang <i>et al.</i> , 2011)
Carboxylesterase 4	+ M (rat)			(Huang <i>et al.</i> , 2011)
Catechol-O-methyl transferase	+ M	Dopamine, noradrenaline, adrenaline, levodopa, azathioprine		(Franconi <i>et al.</i> , 2007; Soldin and Mattison, 2009)
CYP1A2	+ M	Caffeine, clozapine, steroids, flutamide, lidocaine, mexiletine	Inducer: coffee, smoking, charcoal-grilled meat, omeprazole, carbamazepine, rifampicin Inhibitor: fluvoxamine, cimetidine, ciprofloxacin, disulfiram, OC	(Anderson and Walton, 2005; Zanger and Schwab, 2013)
CYP2A6	+ F	Nicotine	In fertile age, is increased by OC	(Benowitz <i>et al.</i> , 2006)
CYP2B6	+ M	Cyclophosphamide, thiotepa, procarbazine,	Inducer: St. John's wort, rifampicin, phenytoin, phenobarbital	(Zanger and Schwab, 2013)
CYP2C9	=	Losartan, irbesartan, candesartan, valsartan		(Hallberg <i>et al.</i> , 2002; Anderson and Walton, 2005; Zanger and Schwab, 2013)
CYP2C19	=		OC influence it	(Anderson and Walton, 2005; Zanger and Schwab, 2013)
CYP2D6	+ M	Dacarbazine, cisplatin etoposide, etoposide, propranolol, metoprolol, tamoxifen, ondansetron,	Inhibitor: fluoxetine, paroxetine, quinidine	(Schwartz, 2007; Zanger and Schwab, 2013)

---

# Körperoberfläche ist nicht viel aussagekräftiger als Gewicht

„Both fat-free mass and fat mass are metabolically active, yet their activity differs“

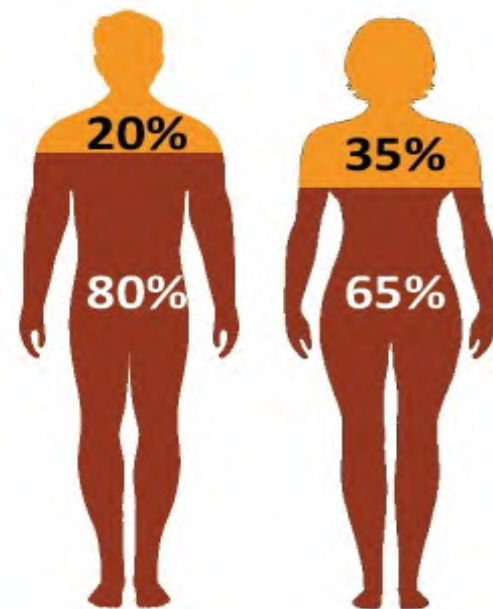
FFM – resting metabolic rate, free radical production

FM – aromatization of hormones

BWt 65 kg  
Ht 1.70 m

BSA 1.75 m<sup>2</sup>  
BMI 22.5 kg/m<sup>2</sup>

FFM<sub>male</sub> 52 kg  
FFM<sub>female</sub> 42 kg



---

# Beispiele für pharmakologische Geschlechterunterschiede



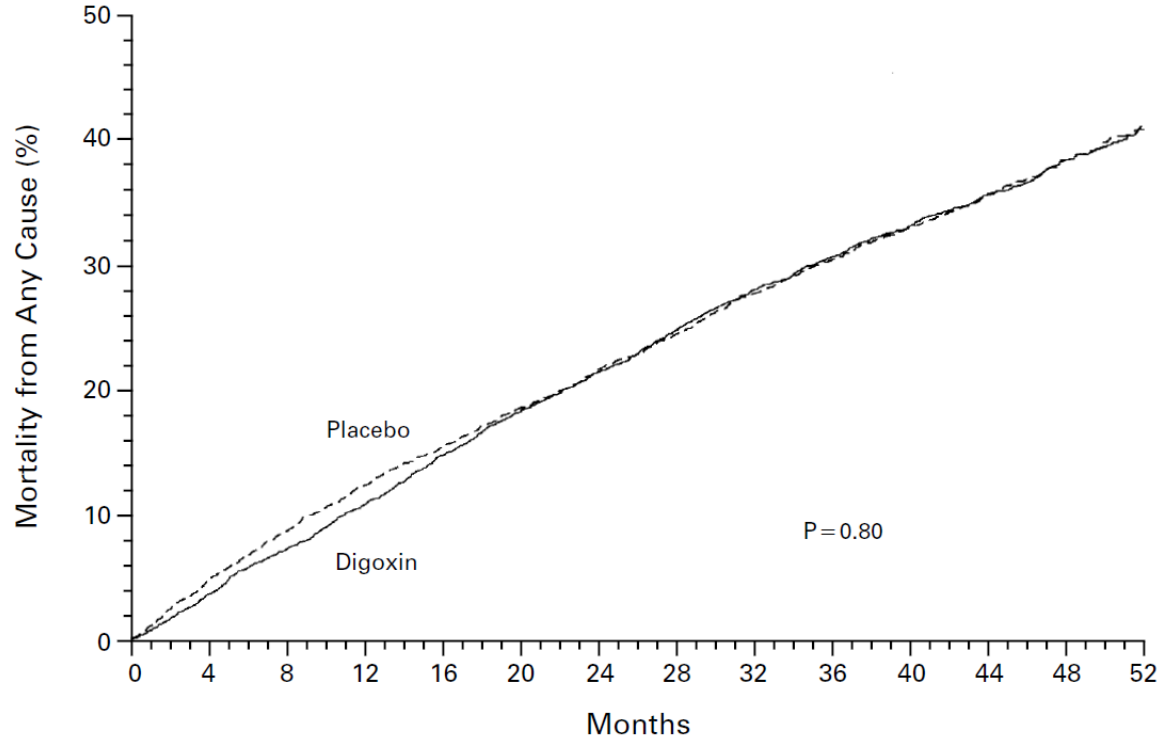
# Warum frühzeitige Berücksichtigung von Geschlecht?

TABLE 1. PRESCRIPTION DRUGS WITHDRAWN FROM UNITED STATES MARKET, JANUARY 1, 1997–DECEMBER 31, 2000

<i>Drug</i>	<i>Type of drug</i>	<i>Date approved</i>	<i>Date withdrawn</i>	<i>Primary health risk</i>
Pondimin (fenfluramine hydrochloride)	Appetite suppressant	6/14/1973	9/15/1997	Valvular heart disease
Redux (dexfenfluramine hydrochloride)	Appetite suppressant	4/29/1996	9/15/1997	Valvular heart disease
Seldane (terfenadine)	Antihistamine	5/8/1985	2/27/1998	Torsades de pointes
Posicor (mibefradil dihydrochloride)	Cardiovascular	6/20/1997	6/8/1998	Bradycardia in elderly and adverse drug interaction
Hismanal (astemizole)	Antihistamine	12/19/1988	6/18/1999	Torsades de pointes
Rezulin (troglitazone)	Diabetic	1/29/1997	3/21/2000	Liver failure
Propulsid (cisapride monohydrate)	Gastrointestinal	7/29/1993	7/14/2000	Torsades de pointes
Lotronex (alosetron hydrochloride)	Gastrointestinal	2/9/2000	11/28/2000	Ischemic colitis
Raxar (grepafloxacin hydrochloride)	Antibiotic	11/6/1997	11/1/1999	Torsades de pointes
Durac (bromfenac sodium)	Analgesic and anesthetic	7/15/1997	6/22/1998	Liver failure

# Mangelnde Berücksichtigung in klinischen Studien

## kann Ergebnisse fälschen I



NO. OF PATIENTS AT RISK

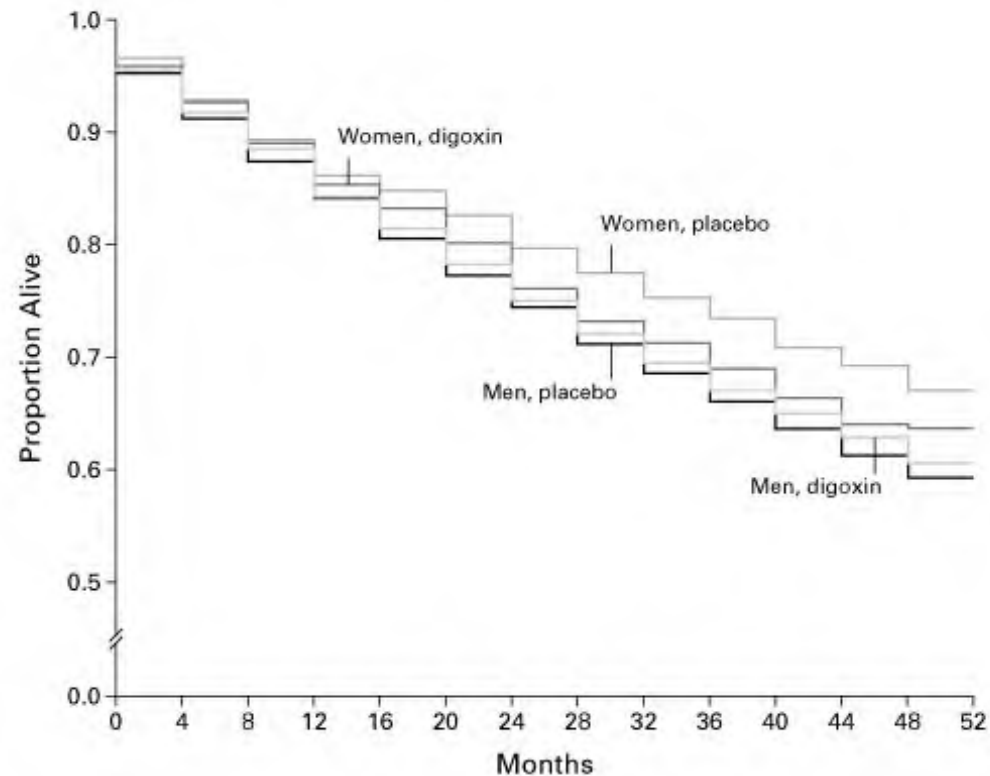
Placebo	3403	3239	3105	2976	2868	2758	2652	2551	2205	1881	1506	1168	734	339
Digoxin	3397	3269	3144	3019	2882	2759	2644	2531	2184	1840	1475	1156	737	335

**Figure 1.** Mortality in the Digoxin and Placebo Groups.

The number of patients at risk at each four-month interval is shown below the figure.

# Mangelnde Berücksichtigung in klinischen Studien

## kann Ergebnisse fälschen II



No. AT RISK

Men, placebo	2639	2510	2401	2301	2210	2111	2022	1944	1686	1438	1152	886	568	255
Men, digoxin	2642	2549	2449	2353	2243	2135	2047	1962	1685	1420	1129	870	572	249
Women, placebo	764	729	701	675	657	645	628	603	511	440	347	266	163	73
Women, digoxin	755	720	693	665	638	621	596	564	488	414	338	261	164	79

---

## Beta-Blocker

- Plasmakonzentration von Propranolol kann bis zu 80% höher in Patientinnen sein als in Patienten
- Plasmakonzentration bei Einnahme von 50mg Metoprolol durch Patientinnen war ca. so hoch wie die Einnahme von 100mg Metoprolol durch Patienten. Interaktion mit Hormonen, z.B. Antikontrazeptiva, ebenfalls relevant.
- Post Hoc Analyse der Daten des BIOSTAT-CHF (Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) Trials führte zur Empfehlung einer niedrigeren Dosierung von ACE-Hemmern, ARBs und Beta Blockern bei Patientinnen im Vergleich zu Patienten

---

# Opioide

- Sowohl in Tierversuchen als auch in klinischen Studien zeigt sich, dass weibliche Tiere und Probandinnen eine höhere Dosis Opioide benötigen um denselben analgetischen Effekt zu erzeugen
- In verschiedenen Studien zeigte sich dennoch dass bei Selbstdosierung Patientinnen geringere Mengen an Opioiden gebrauchen als Patienten (und mehr Nebenwirkungen erleben)
- Genderaspekte können hierbei eine Rolle spielen – Geschlechterstereotypen können sich auf Verschreibungspraxis und Berichterstattung auswirken
- In 79% der präklinischen Studien zu Schmerz wurden nur männliche Tiere eingeschlossen

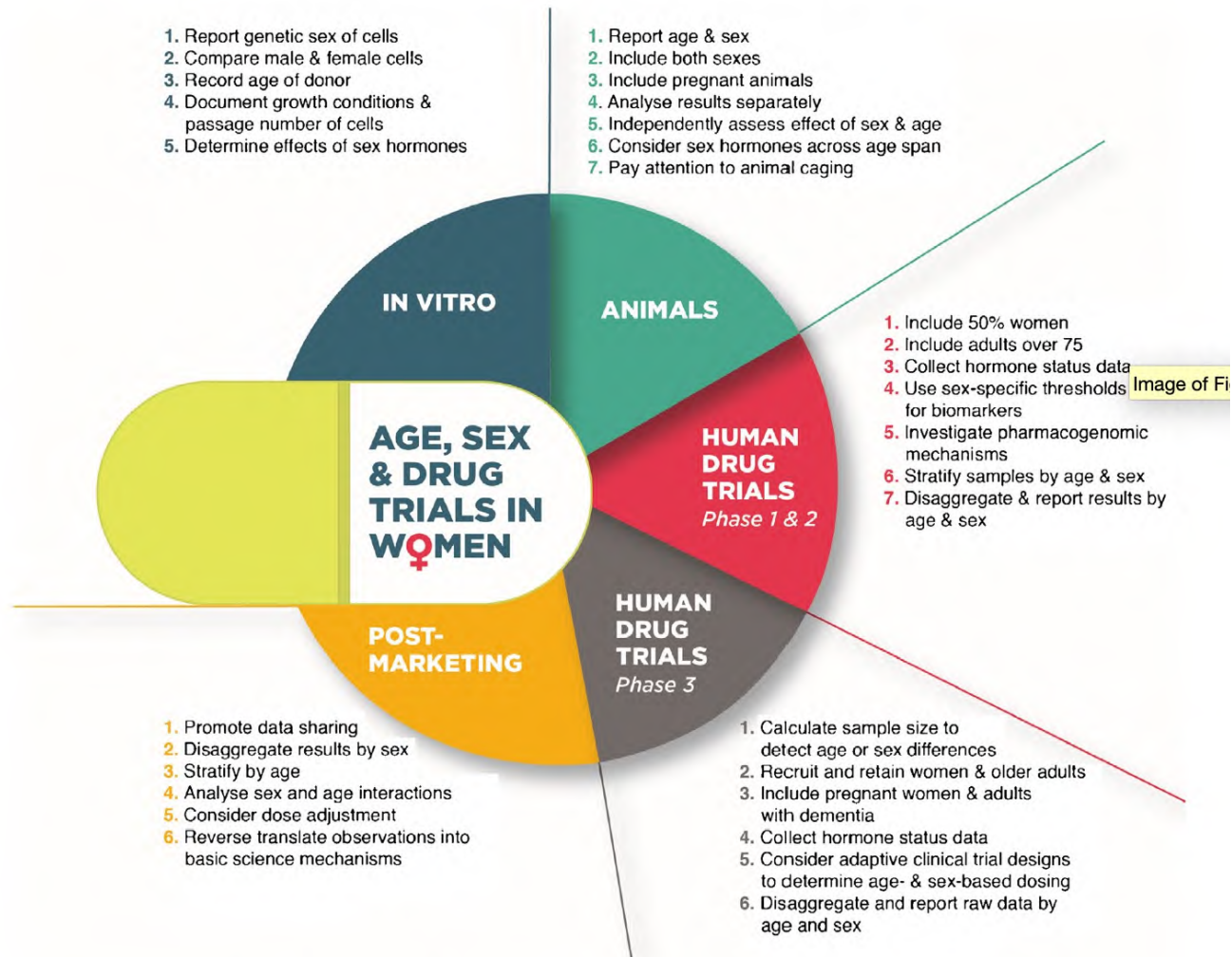
---

# Immune Checkpoint Inhibitoren (ICIs)

- ICI (Epilimumab, Nivolumab etc.) scheinen einen signifikanten Wirkungsunterschied bei Patienten und Patientinnen aufzuweisen – als Monotherapie scheinen sie bei Patienten effektiver
- Verschiedene Erklärungsmöglichkeiten:
  - aktivere Immunantwort bei Patientinnen – relative Vorteil aufgrund einer ungünstigeren Ausgangssituation bei Patienten
  - Antigenproduktion der Tumore könnte unterschiedlich sein – falls bei Patienten weniger verschiedene Antigene stärker exprimiert sind, ist die Erkennung durch das Immunsystem begünstigt

# Empfehlungen zur Berücksichtigung von Geschlecht in

## klinischen Studien



---

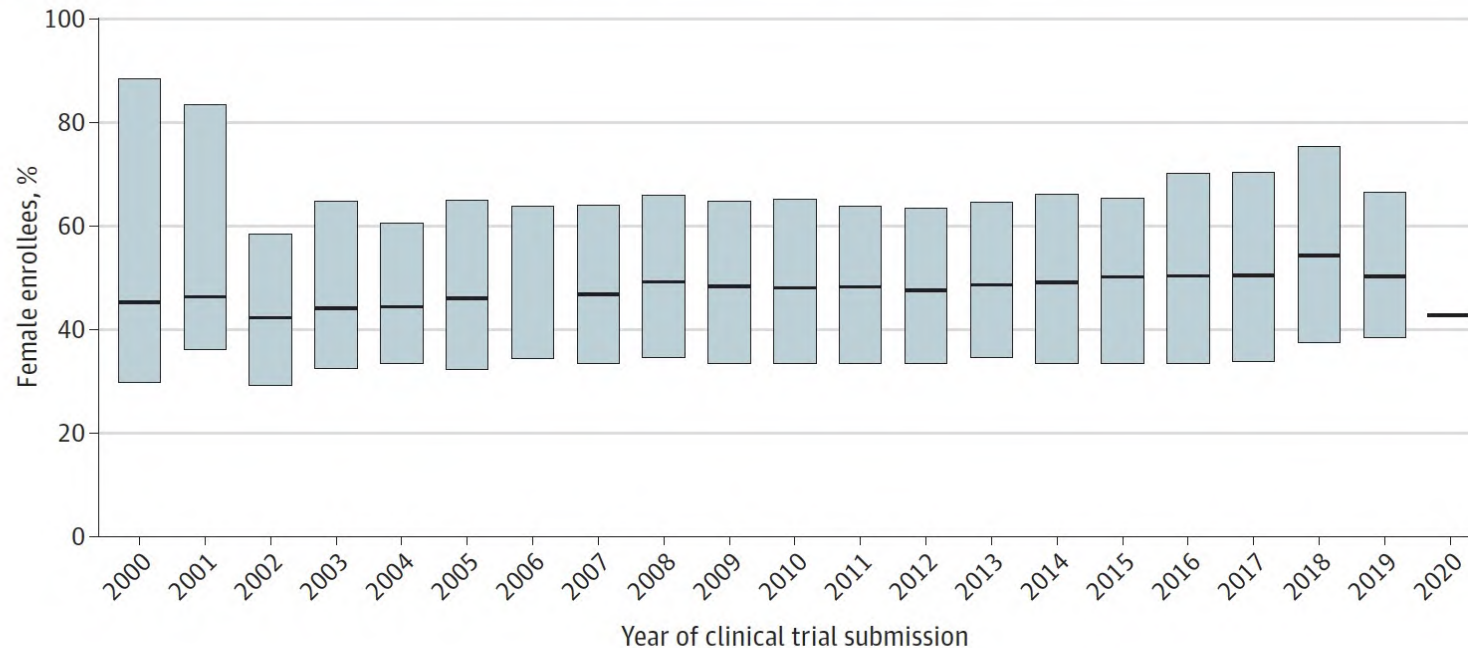
# **Geschlechterverteilung in klinischen Studien**



# Berücksichtigung von Geschlecht in klinischen Studien

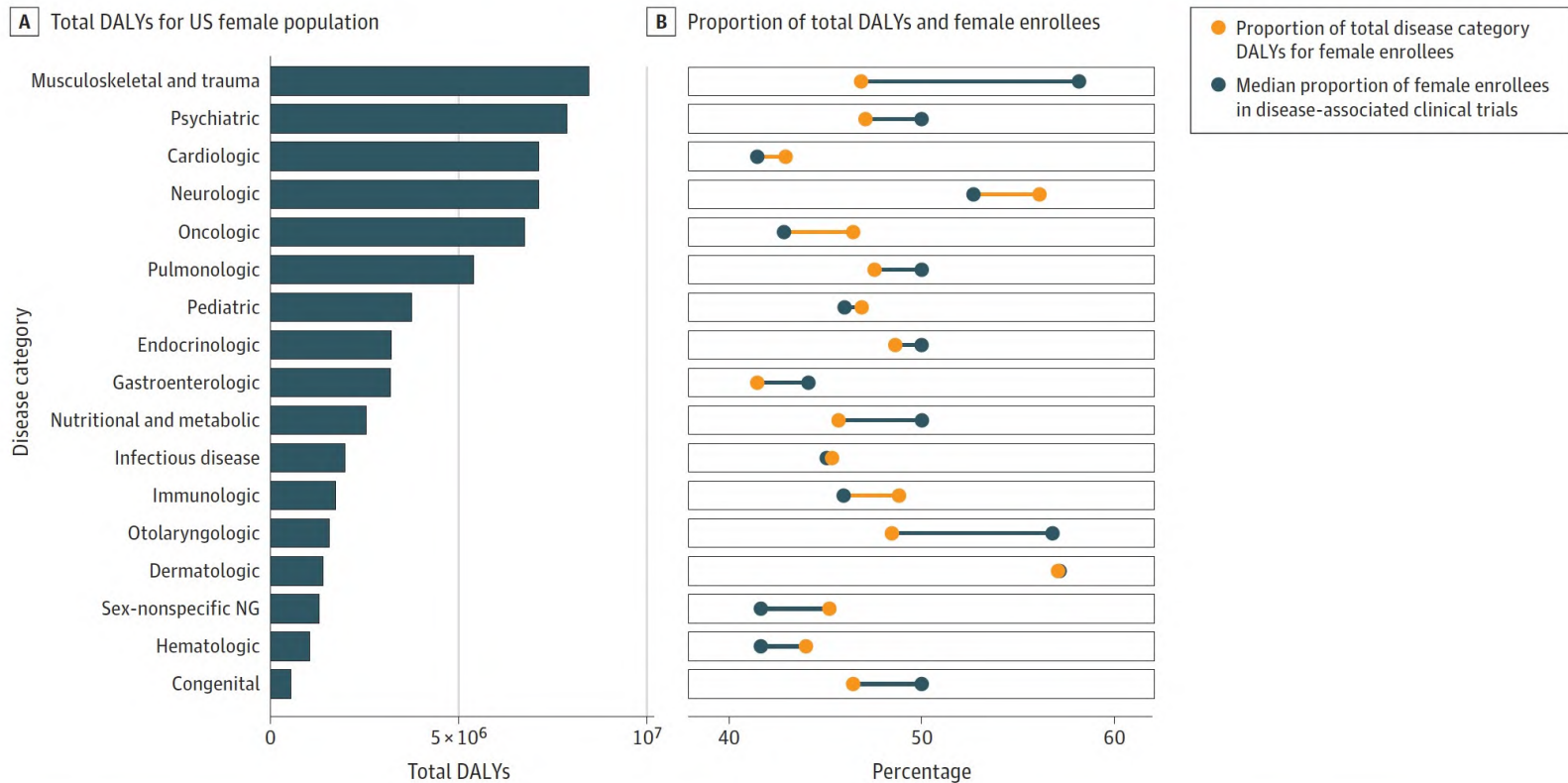
## Trends 2000-2020

Figure 2. Median Enrollment of Female Participants in US Clinical Trials by Year



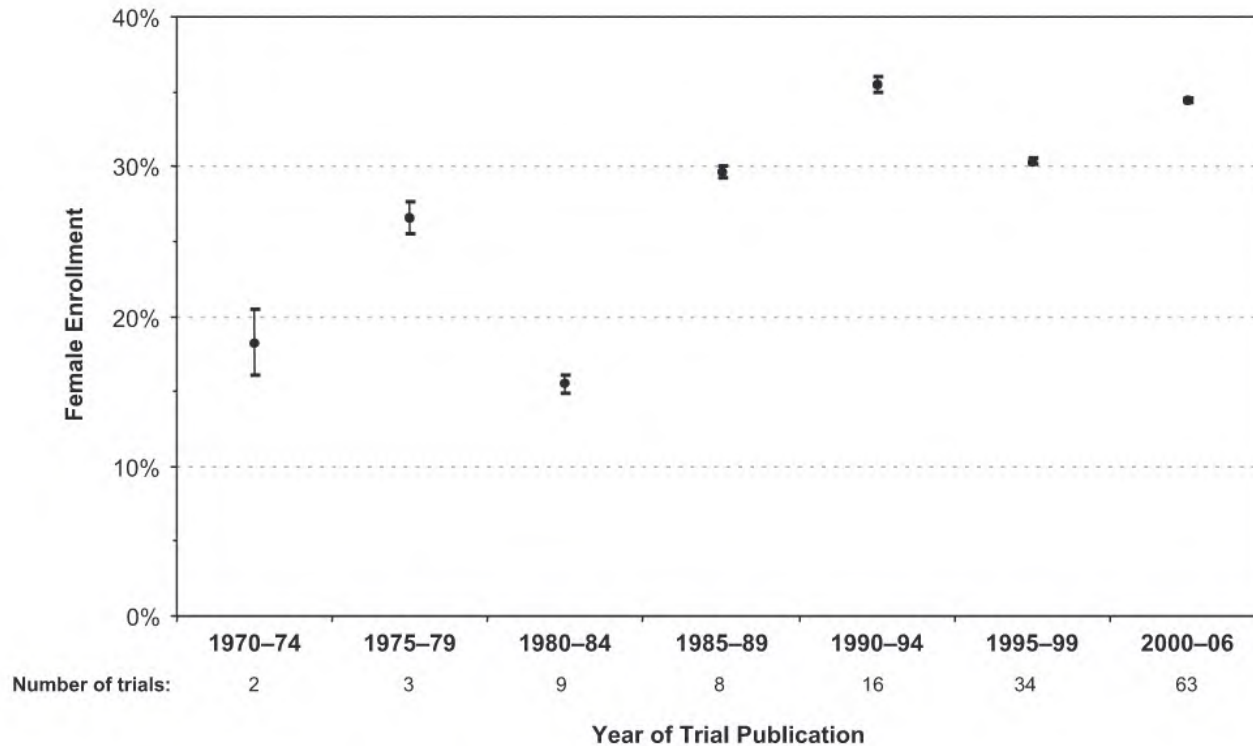
# Einschluss von Frauen im Verhältnis zu DALYs

Figure 3. Burden of Disease, Female Proportion of Disability-Adjusted Life-Years (DALYs), and Female Proportion of Clinical Trial Enrollees by Disease Focus



# Kardiovaskuläre Präventionstrials 1970-2006

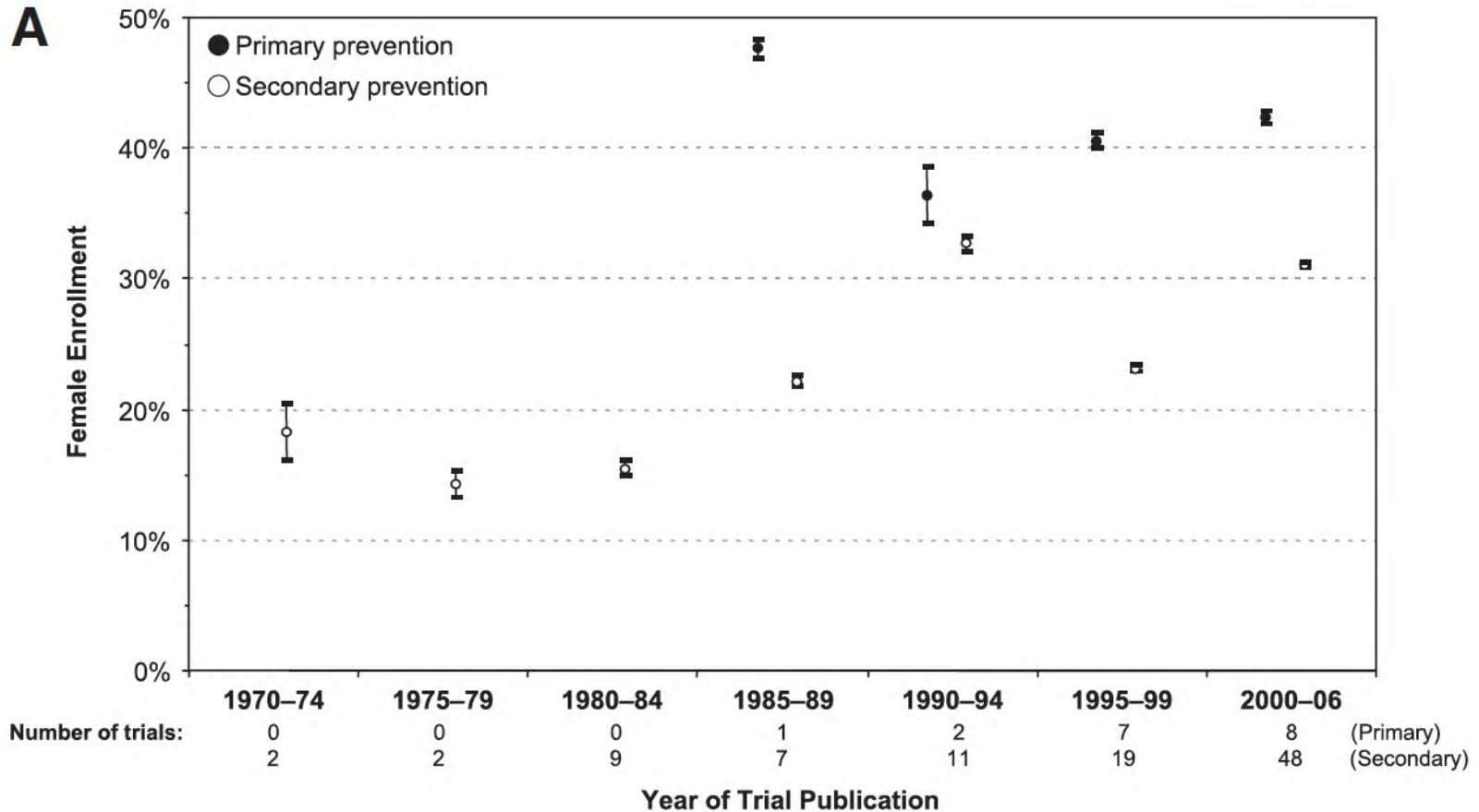
## Einschluss von Frauen im Zeitverlauf



156 Trials die in den AHA Richtlinien für kardiovaskuläre Prävention bei Frauen eingeschlossen wurden

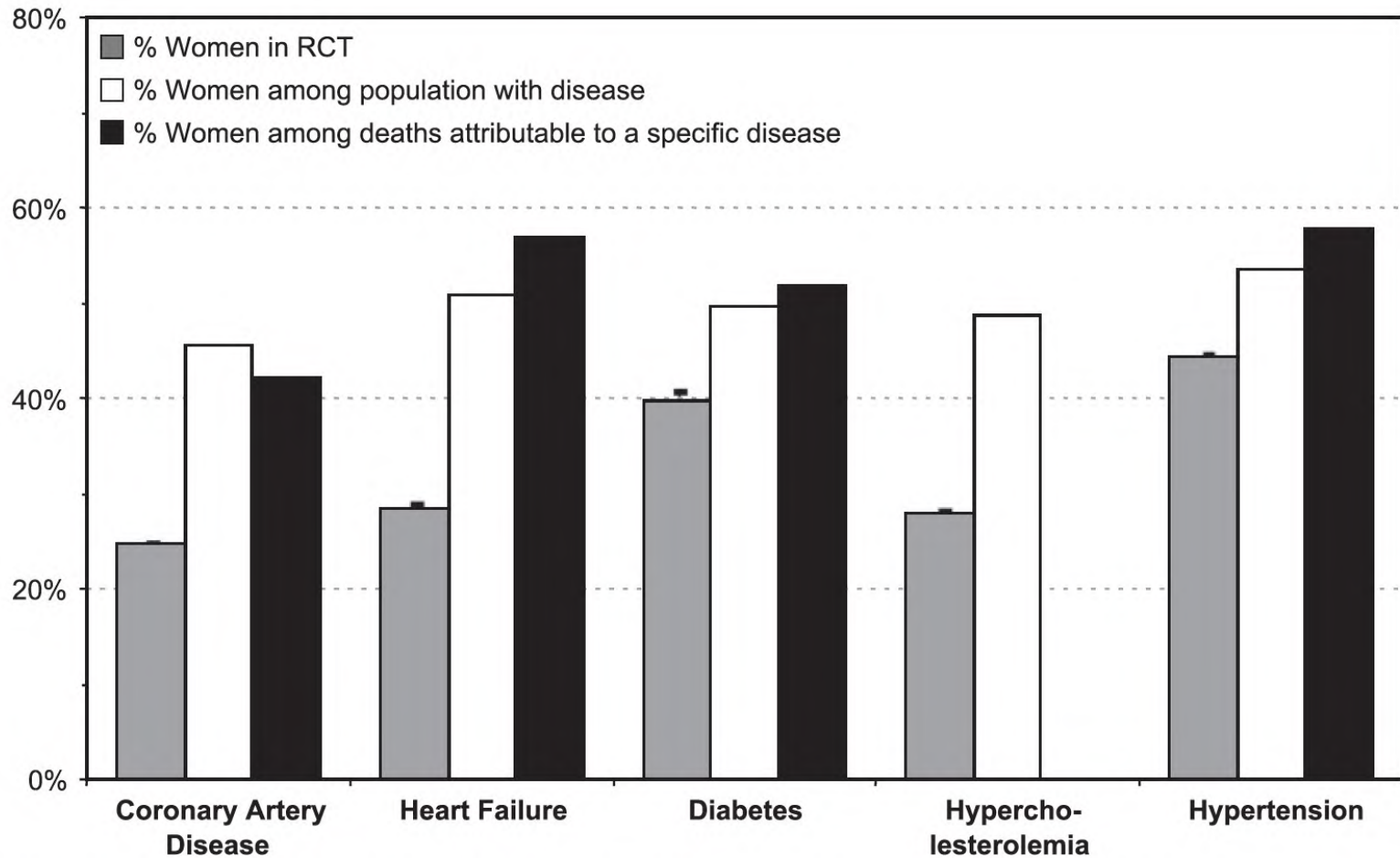
# Kardiovaskuläre Präventionstrials 1970-2006

## Art der Prävention



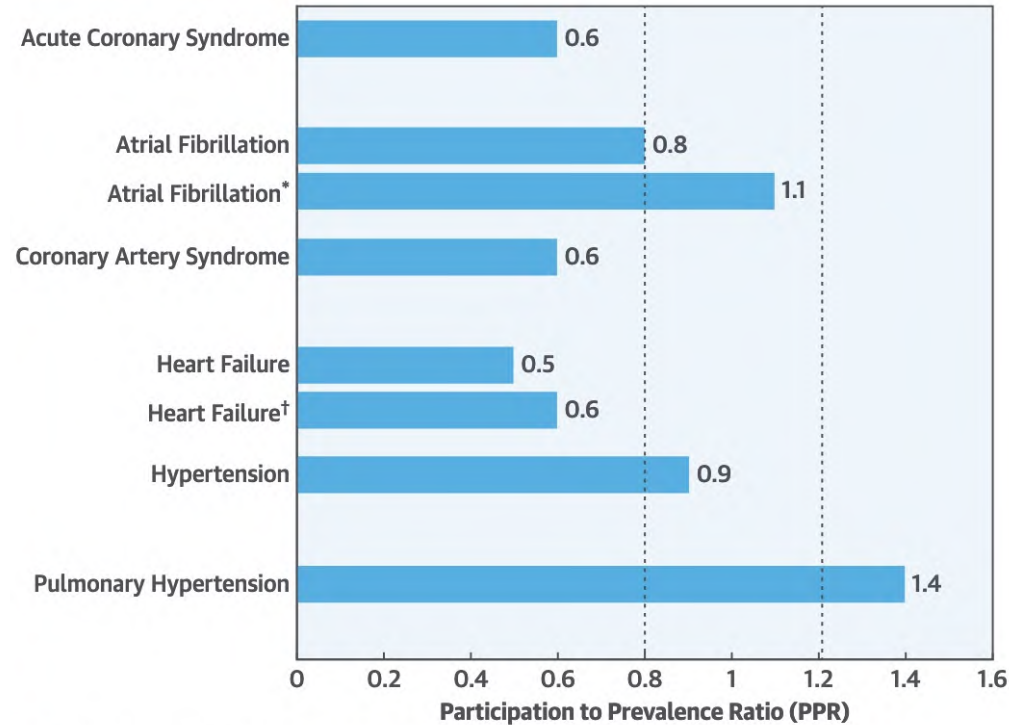
# Kardiovaskuläre Präventionstrials 1970-2006

## Einschluss von Frauen nach Erkrankung



# Kardiovaskuläre Trials zur FDA Zulassung

## Einschluss-Prävalenzraten



FDA Datenbank

36 zur Zulassung eingereichte Arzneimitteldossiers zwischen 2005 – 2015

# Liegt es an der mangelnden Wahrnehmung in der Öffentlichkeit?

The New York Times

IN HER WORDS

## Does Covid-19 Hit Women and Men Differently? U.S. Isn't Keeping Track

Data from other countries shows that more men are dying from the virus than women — a discrepancy that should inform the response and vaccine research in the U.S. But it isn't.



 SCHNELLER SCHLAU

## Männer trifft es härter

Von BASTIAN BENRATH, MARTIN FRANKE und GUSTAV THEILE, Grafiken: OLIVER SCHLÖMER · 31. Mai 2021

Zwischen den Geschlechtern gibt es deutliche Unterschiede bei den Corona-Erkrankungen – und den Todesfällen. Doch auch sonst liefert der Blick in die Corona-Daten ein paar überraschende Erkenntnisse.



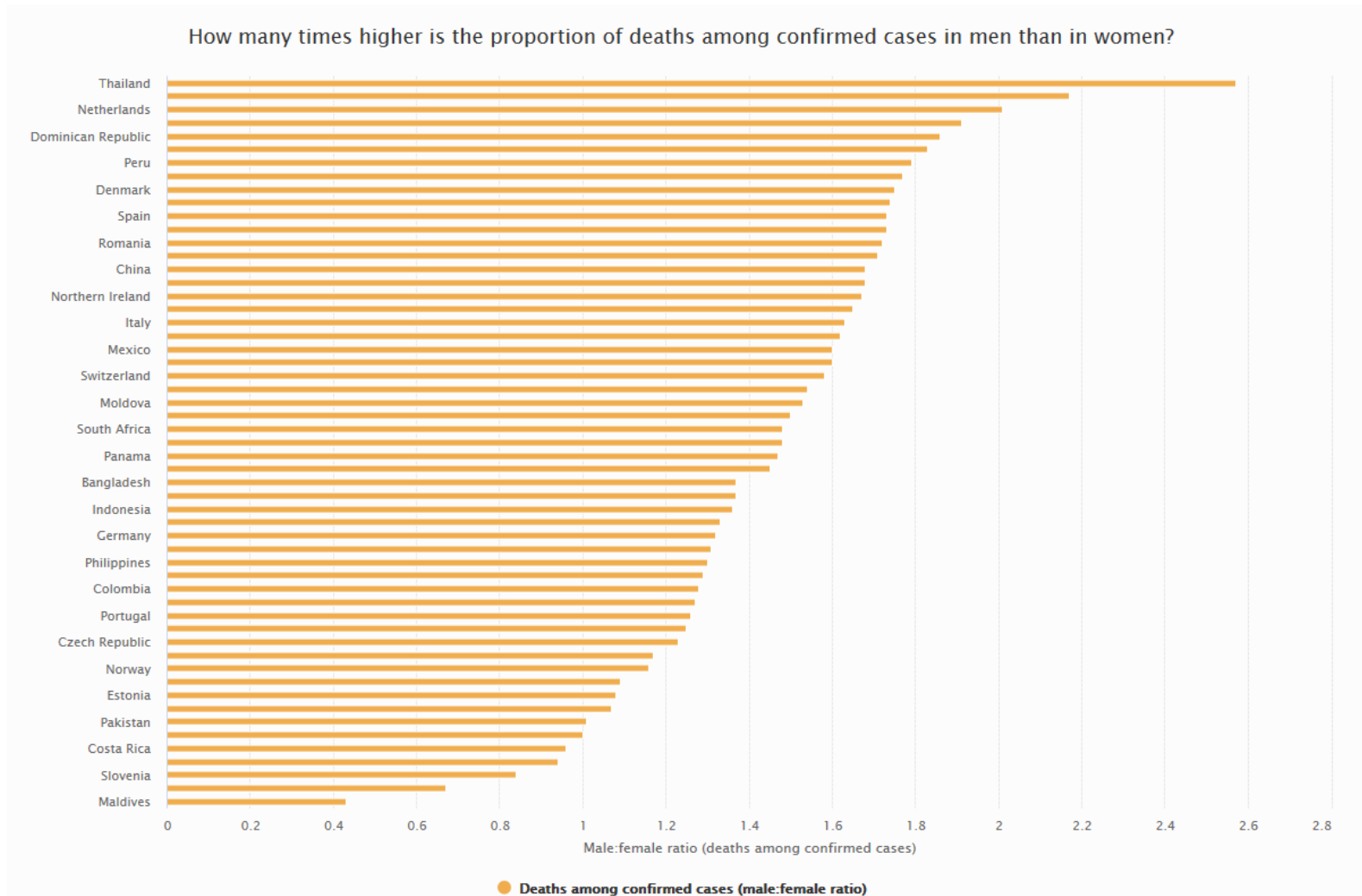
EL PAÍS

SOCIEDAD

## Pandemia de desigualdad

La covid aprofunda la brecha de género; las mujeres asumen más carga de trabajo y cuidados, son más frágiles ante la pobreza y la violencia y tienen menos voz en la toma de decisiones

# Geschlecht wurde seit Beginn der Pandemie diskutiert





# ...doch dies hat nicht zu einer Anpassung der Forschungspraxis geführt

---

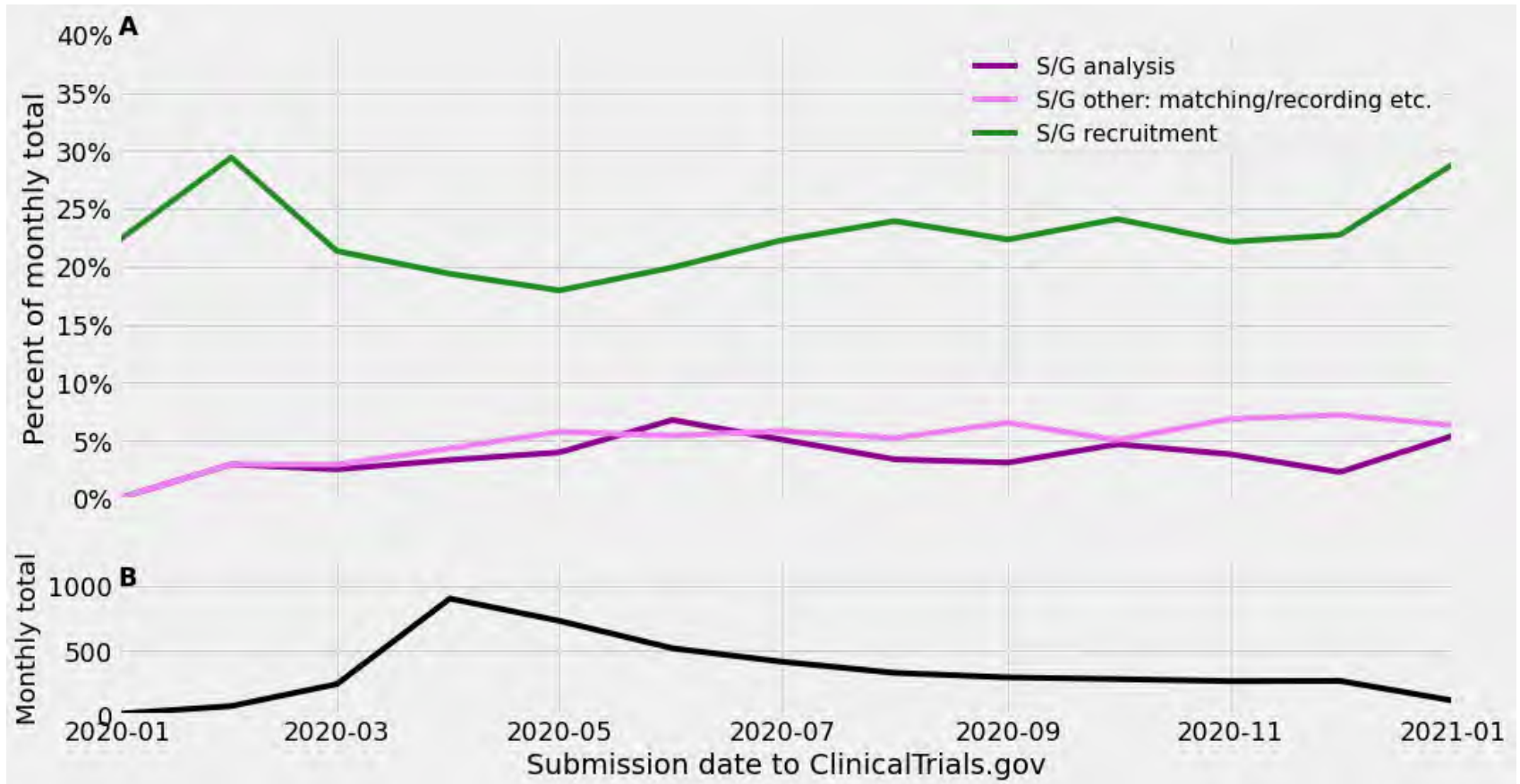
Von den 4420 COVID-19 Studien, die zwischen Januar 2020 und 2021 in der Datenbank [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) registriert wurden, gaben

- 21.2 % an, Geschlecht (sex/gender) bei der Rekrutierung berücksichtigen zu wollen
- 4% an, Geschlecht bei der Analyse berücksichtigen zu wollen

Von den 45 pharmakologischen klinischen Studien, die im Januar 2021 publiziert waren, beinhalteten

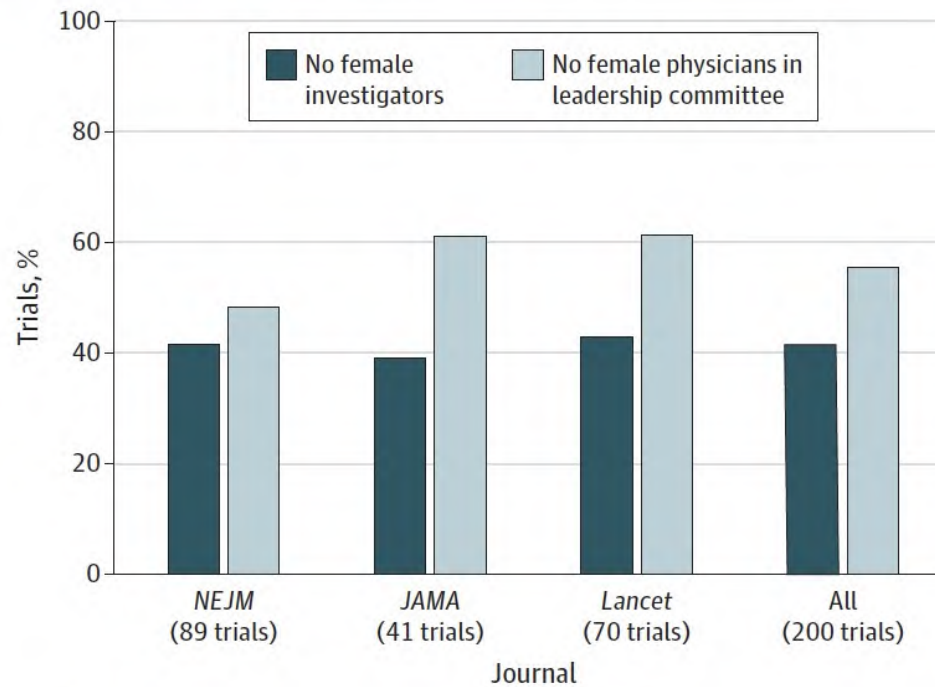
- 18% geschlechtsspezifische Analysen

# ...auch nicht im Laufe der Pandemie



# Frauen als Leiterinnen von kardiovaskulären Trials

Figure. Proportion of Women as Cardiovascular Clinical Trial Investigators and in Leadership Committees

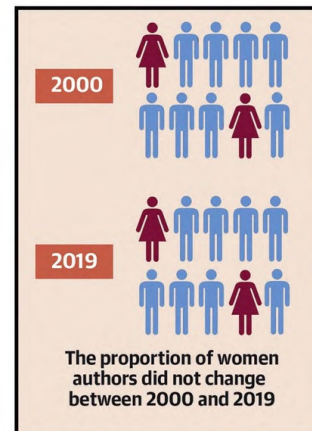
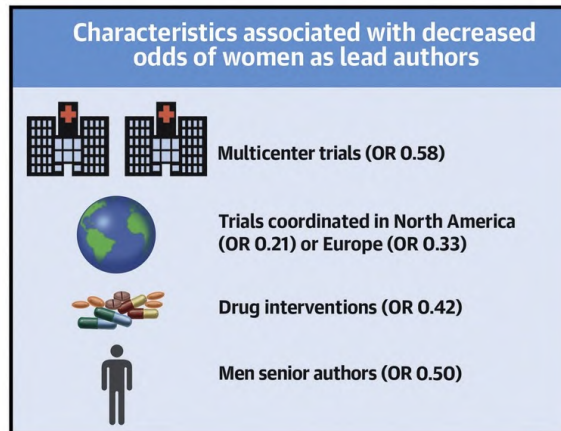
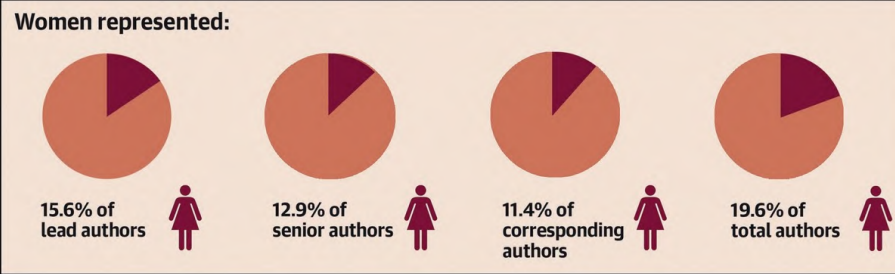


# Frauen als Leiterinnen von kardiovaskulären Trials

## Herzinsuffizienz

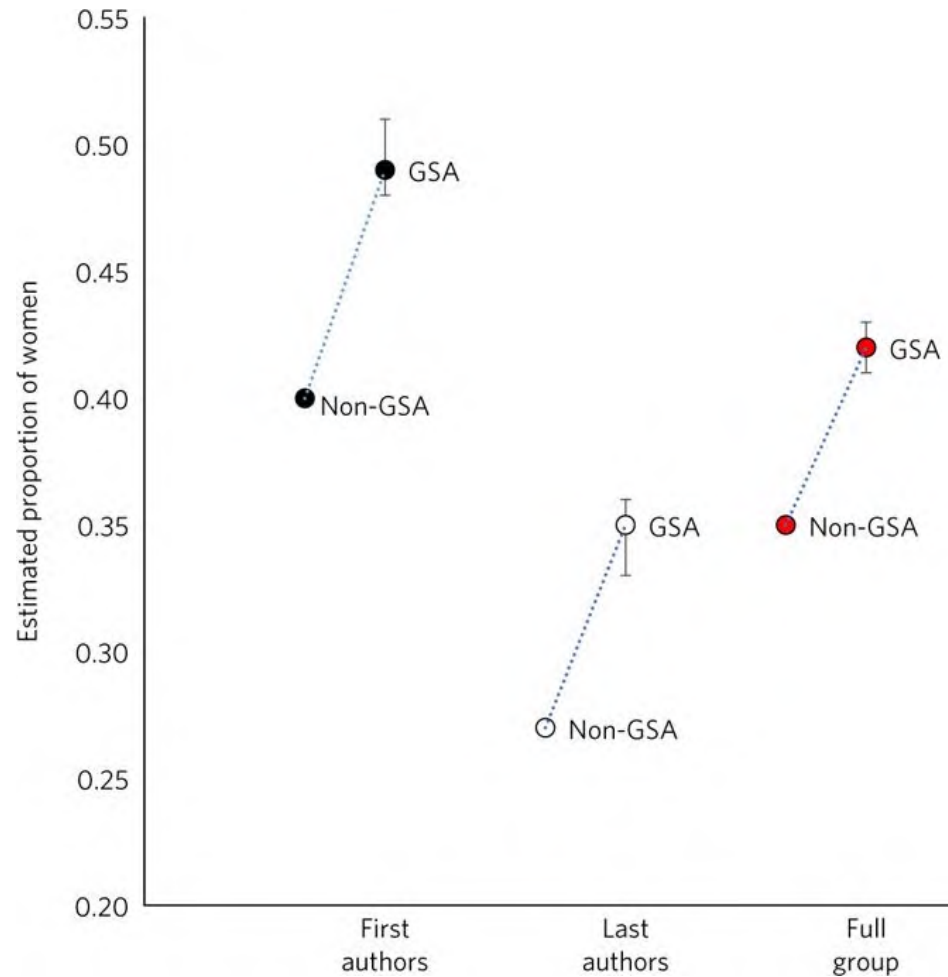
**CENTRAL ILLUSTRATION:** Under-Representation of Women as Authors in Randomized Controlled Trials of Heart Failure Published in High-Impact Journals

Underrepresentation of Women as Authors in Randomized Controlled Trials of Heart Failure 2000-2019



Whitelaw, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):1919-30.

# Die Gendermedizin als Innovation - Repräsentation

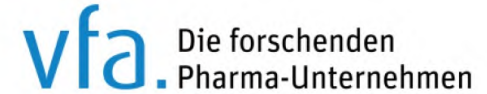


---

# Regulatorische Aspekte

---

# Vfa - Positionspapier



## **vfa-Positionspapier Berücksichtigung von Frauen und Männern bei der Arzneimittelforschung**

### Zusammenfassung

Geschlechtsspezifische Unterschiede werden heutzutage umfassend bei der Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel und Therapien berücksichtigt. Seit 1993 fordert die US-Arzneimittelbehörde FDA die Berücksichtigung sowohl von Männern als auch von Frauen bei klinischen Prüfungen. Und seit 2001 bzw. 2004 ist die Ermittlung eventueller Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Rahmen klinischer Prüfungen auch in der EU bzw. Deutschland gesetzlich gefordert. Die voraussichtlich ab Ende 2021 geltende EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen wird dies auch in Zukunft sicherstellen.

---

# Neue EMA Richtlinie (31.1.2022)

## B. SUBJECT DISPOSITION:

1. Recruitment (including information on the number of subjects screened, recruited and withdrawn; inclusion and exclusion criteria; randomisation and blinding details; investigational medicinal products used);
2. Pre-assignment Period;
3. Post Assignment Periods.

## C. BASELINE CHARACTERISTICS:

1. Baseline Characteristics (Required) Age;
2. Baseline Characteristics (Required) Gender;
3. Baseline Characteristics (Optional) Study Specific Characteristic.

- (14) Unless otherwise justified in the protocol, the subjects participating in a clinical trial should represent the population groups, for example gender and age groups, that are likely to use the medicinal product investigated in the clinical trial.



---

# Empfehlungen

- Berücksichtigung von männlichen und weiblichen Tiere in präklinischen Studien
- Einschluss von mindestens Männern und Frauen in klinische Studien aller Phasen (Umgang mit Geschlechterdiversität bei Rekrutierung und Therapie weiteres Thema)
- Verpflichtung zur geschlechtsgetrennten Analyse und Veröffentlichung der Daten
- Berücksichtigung von Geschlechteraspekte bei Zugriff auf Therapie und Meldung von Nebenwirkungen
- Aufarbeitung von Geschlechterstereotypen in der Verschreibungspraxis

---

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

[Sabine.oertelt-prigione@uni-bielefeld.de](mailto:Sabine.oertelt-prigione@uni-bielefeld.de)

[sabine.oertelt@radboudumc.nl](mailto:sabine.oertelt@radboudumc.nl)

 @smoertelt

 Sabine Oertelt-Prigione