



### THEMA

#### Geschlechterspezifische Unterschiede (Teil 2) Auswirkungen auf die Patientenversorgung und das Medikationsmanagement

Dr. Dirk Keiner, Weimar

### EDITORIAL

#### Sehr geehrte Frau Apothekerin, sehr geehrter Herr Apotheker,

in der vorherigen Ausgabe der Klinik Apotheker News haben wir als ersten Teil zum Thema „Genderspezifische Gesundheit“ den Beitrag „Genderspezifische Gesundheit – Chancen und Risiken für das Medikationsmanagement“ veröffentlicht. In dieser neuen 14. Ausgabe findet diese Thematik nun mit dem zweiten Teil ihre Fortsetzung – Herr Dr. Keiner, Chefapotheker Sophien- und Hufelandklinikum Weimar gGmbH, diskutiert die Auswirkungen der geschlechterspezifischen Unterschiede auf die Patientenversorgung und das Medikationsmanagement besonders in den Indikationsgebieten der Onkologie, Kardiologie, Pneumologie sowie der Infektiologie.

Wie immer freuen wir uns, wenn wir auch weiterhin aus Ihren Reihen viele Anregungen für weitere aktuelle Themengebiete zur Veröffentlichung in den Klinik Apotheker News erhalten – zunächst aber wünscht Ihnen das gesamte Team der Carinopharm eine interessante und anregende Lektüre dieser Ausgabe sowie eine angenehme Sommerzeit.

Herzliche Grüße aus Elze,

Ihr

Rainer Oelze, Leiter Marketing und Vertrieb



# THEMA

## Geschlechterspezifische Unterschiede (Teil 2) Auswirkungen auf die Patientenversorgung und das Medikationsmanagement

Dr. Dirk Keiner, Weimar

Relevante Aspekte geschlechterspezifischer Auswirkungen auf die Therapie und das Medikationsmanagement werden für bekannte klinische Bereiche vorgestellt. Gerade durch die immer komplexer werdende pharmakotherapeutische Behandlung ist auf dem Wege hin zur individualisierten Therapie der Geschlechteraspekt in vielen Teilbereichen

zwar analysiert, aber meist noch zu wenig beachtet (siehe Tabelle 1). Geschlechterunterschiede erklären sich durch viele Faktoren wie anatomische Aspekte, Hormoneinflüsse oder auch Komorbiditäten und Life-Style-Einflüsse. Männer sind primär physiologisch stärker gebaut und verfügen somit über eine bessere muskuloskelettale Ausgangs-

lage bei pharmakogenen Nebenwirkungen [1]. Auch bestehen zum Teil relevante Unterschiede beim Erkrankungszeitpunkt und dem Ausmaß der Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung.

**Tabelle 1: Gender – Medizin und Geschlechteraspekte**

Fachgebiet	Geschlechterunterschiede	Auswirkungen	Literatur
Anästhesie	Lokalanästhetika (Bsp. Bupivacain, Ropivacain)   Opiode	Dosierung Nebenwirkungen	67, 68, 69
Dermatologie	Melanom	Aggressivität   Therapie(Zusatz-)nutzen Hautschutzmaßnahmen	70
Infektiologie	Erreger (u.a. MRSA)	Management (AM-Auswahl, UAWs) ABS-Strategien	71
Kardiologie	Herzinfarktzeichen   Kardiovaskuläre Risikofaktoren QTc-Zeitverlängerung	Aufklärung   Schulung   Life-Style   Therapieeffektivität   Monitoring	42,69,72
Neurologie	Epilepsie   Multiple Sklerose   Demenz/Alzheimer Parkinson   Schlaganfall	Therapie- und Nebenwirkungsmanagement	73
Onkologie	Krebsanfälligkeit   Krankheitsbewältigung Therapieerwartungen   Therapieeffekte (Outcome) Verträglichkeit (Nebenwirkungen)	Therapie- und Nebenwirkungsmanagement	74
Orthopädie	Knochen-/Muskelmasse   Knorpelmasse (Arthrose)	Osteoporose   Frakturrisiko   Sarkopenie pharmakogene Risiken   Präventionsstrategien Endoprothetik	75, 76, 77
Pneumologie	Lungenvolumen   Asthma   COPD	Effekt von Noxen (Rauchen)   Device-Auswahl Schulungsteilnahme	78, 79
Psychiatrie	Lebenszeitprävalenzen (Bsp. Depression, Schizophrenie, Schmerzstörungen, Sucht)	Therapieauswahl, Nebenwirkungen	80



### ASPEKTE IN DER ONKOLOGIE

Geschlechterunterschiede zeigen sich in der Onkologie unter anderem in der Krebsanfälligkeit, der Krankheitsbewältigung, den Therapieerwartungen, den Therapieeffekten (Outcome) als auch auf die Verträglichkeit der Therapie (Nebenwirkungen) [2,3,4,5,6]. Gerade der hohe Anwenderanteil von komplexen Arzneimitteln bei Frauen kann wiederum zu einem höheren Arzneimitteltherapiesicherheitsrisiko führen [7,8].

Im Bereich der Pharmakodynamik sind in der Onkologie Aspekte der geschlechterunterschiedlichen Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren von Bedeutung sowie auch zunehmend Mutationsanalysen (Bsp. BRAF-Mutationen bei Lungenkrebs z.T. mehr bei Frauen), die eine zielgerichtete Therapie und damit bestimmte Arzneimittel (BRAF- und MEK-Inhibitoren) bedingen sowie gewisse Nebenwirkungen dann gehäuft bei Frauen erwarten lassen (z.B. an Haut und Auge)[9,10].

Höhere **Nebenwirkungsraten** bei Frauen werden vor allem durch pharmakokinetische Unterschiede erklärt. Die Abhängigkeit des Geschlechtes auf die Wirkstoffblutspiegel (AUC und/oder Cmax) lässt sich bei den neueren Onkologika und Supportiva aus den klinischen Prüfungen ableiten. Diese sind meist jedoch nicht klinisch relevant (z.B. AUC bei Nilotinib 17 Prozent und Aprepitant 14 Prozent) [11]. Das wohl bekannteste Beispiel für höhere Nebenwirkungen (Schweregrad >3) bei Frauen ist die Analyse für 5-Fluorouracil mit signifikant mehr Stomatitis, Leukopenien und Diarrhoe [12].

Unter den Efflux-Transportsystemen ist dies das p-Glycoprotein (ABC-Familie). Die Reduktion des hepatischen p-Glycoproteins bei der Frau (2,4-fach) führt zu einer geringeren Elimination zahlreicher Zytostatika (Vinca-Alkaloide, Docetaxel, Doxorubicin, Etoposid) und damit mehr Nebenwirkungen

(Myelosuppression, gastrointestinale Toxizität) [13].

Auch bei manchen monoklonalen Antikörpern gibt es relevante Geschlechterunterschiede. Beim Antikörper Bevacizumab haben Frauen eine um 17 bis 26 Prozent geringere intrinsische Clearance und folglich auch mehr Nebenwirkungen (Hypertonie, Obstipation, abdominelle Schmerzen). Das zeigt sich auch bei Cetuximab (25 %), Rituximab (37 %) und Ofatumumab (14 – 25 %) [14]. Beim B-Zell-Lymphom ergab eine geschlechtsspezifische Dosiserhöhung bei den Männern von Rituximab (Männer 500mg/m<sup>2</sup>, Frauen 375 mg/m<sup>2</sup>) in einer Phase-II-Studie eine Outcomeangleichung der Geschlechter [15].

Therapiebedingte Nebenwirkungen mit dem jeweiligen Geschlechterrisiko sind in Ta-

belle 2 für fortgeschrittene Tumore zusammengefasst [16,17]. Das Tumorlysesyndrom als onkologischer Notfall tritt bei zytotoxischer Therapie mehr bei männlichen Krebspatienten auf. Das Hyperurikämierisiko an sich ist geschlechterabhängig, vor allem vor der Menopause (M>F), und gleicht sich dann postmenopausal an (M=F).

Das Nebenwirkungsmanagement (**Supportivtherapie**) kann ebenfalls geschlechtsspezifische Risiken erhöhen, wie beispielsweise die QTc-Verlängerung bei Frauen unter SSRI und mit AM-Kombinationen gegen Übelkeit/Erbrechen (Setrone). Im Rahmen der Behandlung mit Analgetika (Diclofenac, COX-II-Hemmer), Benzodiazepinen und Protonenpumpeninhibitoren sind keine geschlechterspezifischen Behandlungserfolge bekannt [18].

Frauen sollten den Vorgaben der FDA von 2013 folgend bei Schlafproblemen unabhängig vom Alter nur die halbe Tagesmaximaldosis bei Zolpidem (Z-Analoga) erhalten, bedingt durch pharmakokinetische Unterschiede (Verteilung: Wasser-Fett-Verhältnis). [19]. Der PRAC folgt im März 2014 dieser geschlechtsbezogenen Dosierung nicht, nimmt aber das erhöhte Risiko zur morgendlichen Fahruntüchtigkeit in die Produktinformation auf, rät zur geringsten Dosis und begrenzt im Alter (> 65 Jahre) die Zolpidem-Dosis auf 5 mg [20]. Das geringere Risiko bei Männern liegt mit am Testosteron, welches die Aktivität des abbauenden Cytochroms CYP 3A4 erhöht.

**Vitamin D3** gewinnt bei zahlreichen Krebserkrankungen auch zur Therapieunterstützung immer mehr an Bedeutung (u.a beim Multiplem Myelom, Brustkrebs, Darmkrebs) und zeigt bei Frauen einen stärkeren immunmodulierenden Effekt. Zahlreiche Wirkstoffe verringern den Vitamin-D-Blutspiegel, darunter auch Taxane, Cyclophosphamid und Aromatasehemmer [21]. >>>

**Tabelle 2: Genderunterschiede bei Therapienebenwirkungen (Fortgeschrittene Tumore)**

Depression	Frauen > Männer
Dysphagie	Frauen < Männer
Dyspnoe	Frauen < Männer
Fatigue	Frauen > Männer
Geschmacksveränderungen	Frauen > Männer
Gewichtsverlust > 10 %	Frauen < Männer
Schlafprobleme	Frauen > Männer
Schmerzen	Frauen > Männer
Trockener Mund, Mukositis	Frauen > Männer
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Frauen > Männer



### ASPEKTE IN DER ONKOLOGIE (FORTSETZUNG)

»»» Insgesamt ist in Deutschland von einem hohen Vitamin-D-Mangel auszugehen [22]. Auch wenn die Studien und Bestimmungen schwer vergleichbar sind, haben Frauen häufiger als Männer einen suffizienten Vitamin D-Spiegel [23].

Die überwiegende Mehrzahl der postmenopausalen Patienten haben bei Therapiebeginn mit Aromatasehemmern einen Vitamin-25(OH)D-Spiegel unter <30 ng/ml (78 – 88 %). Durch eine Anhebung des Spiegels (Zielwert:  $\geq 40$  ng/ml) lassen sich Muskel-Skelett-Schmerzen unter Aromatasehemmern verringern (OR: 0,12, KI 0,03 – 0,40) [24].

Die Kardiotoxizität der Antrazykline (Doxorubicin, Epirubicin) und einiger TKIs, die Oto- und Nephrotoxizität von Cisplatin und die Neurotoxizität von Ifosphamid ist bei Frau-

en ausgeprägter [25,26]. Corticosteroide wie Prednisolon haben bei Frauen eine kürzere Halbwertszeit. Die Sorge um Steroid-Nebenwirkungen ist bei Frauen größer, was wiederum die Adhärenz beeinflusst [27].

Antihistaminika sowie Setrone führen bei Frauen häufiger zu schweren kardialen Nebenwirkungen (Arrhythmien) [18]. Männer zeigen unter Rituximab häufiger Hypersensitivitätsreaktionen [14].

Im November 2014 zeigt die Aktualisierung der Produktinformationen von Therapeutika zur Androgensuppression mit QT-Zeitintervall-Verlängerung einen geschlechtsspezifischen Risikoaspekt auf, was weniger dem Einzelwirkstoff als vielmehr dem langfristigen Konzept der Androgendeprivations-therapie zu eigen ist [28]. Eigene Erfahrungen zeigen diese Monitoringnotwendigkeit und Medikationsanalyse durch die Apothe-

ke vor allem bei den Wirkstoffen Enzalut-  
maid und Flutamid.

Eine Analyse zur Therapietreue mit Bisphosphonaten bei Patienten mit metastasierten Krebserkrankungen (Brustkrebs, Prostatakrebs) ergab keine geschlechterspezifischen Unterschiede nach 12 Monaten Erstbehandlung [29]. In der Praxis treten zahlreiche Bisphosphonat-Nebenwirkungen bis auf die gastrointestinalen und infusionsbedingten Effekte meist erst deutlich später auf und sollten von der Apotheke bei dieser Wirkstoffgruppe immer im Fokus stehen. Das Risiko für atypische Oberschenkelfrakturen ist neben der Therapiedauer auch vom Geschlecht anhängig. Frauen sind deutlich gefährdeter (RR = 3,1, CI: 1,1-8,4) als Männer, durch geringere morphologische sowie biomechanische Skelett-Kompensationen [30,31].

### ASPEKTE IN DER KARDIOLOGIE

Die Kardiologie war der erste klinische Bereich, in dem geschlechterspezifische Unterschiede Ende der 1980er Jahre von der Kardiologin Marianne Legato betrachtet wurden. Der anatomische Unterschied zeigt sich beispielsweise in dem durch Verkleinerung der linken Herzkammer verminderten enddiastolischen Volumen pro Dekade (Frauen: 13,3 ml; Männer: 9,8 ml) [32].

In der medikamentösen Behandlung liegen u.a. durch Geschlechterunterschiede in der Pharmakokinetik einige Empfehlungen aus kleinen Studien bezüglich Dosierung und Arzneimittelauswahl vor. Im Medikationsmanagement kardiovaskulärer Wirkstoffe sind geschlechtsspezifische Unterschiede insgesamt bisher noch nicht berücksichtigt [33].

Frauen sind häufiger als Männer von kardialen Nebenwirkungen betroffen.

CYP2D6-abhängige Betablocker sind bei Frauen häufiger mit UAW assoziiert als bei Männern. Die höhere Spitzenkonzentration und AUC bei Metoprolol kommt durch die geringere Metabolisierungsrate zustande.

AMTS-Hinweise zu diesen Geschlechterunterschieden in CPOE wurden im Rahmen einer eigenen Punktprävalenzstudie von den Ärzten bisher nicht berücksichtigt. Die tägliche durchschnittliche Metoprololkonzentration war bei Frauen um ca. 8 mg niedriger ( $p=0,458$ ). Das Patientenalter unterschied sich signifikant; Frauen waren 5 Jahre älter (77,1 Jahre vs. 72,1 Jahre;  $p=0,03$ ). Im Medi-

kationsmanagement bei Betablockern sind klinische Parameter (Blutdruck, Nebenwirkungen und Herzfrequenz) zu erfassen und zu steuern. AMTS-IT-Anforderungen für eine geschlechterspezifische Behandlung sind weiter zu evaluieren und bei Betablockern zu optimieren [34].

Weitere klinische Relevanz haben Geschlechterunterschiede bei dem Schlaganfallrisiko durch Vorhofflimmern. Frauen sind insgesamt gefährdeter als Männer [35]. Im dem Risiko-Score  $CHA_2DS_2-VASc$  zur Abschätzung des individuellen thromboembolischen Risikos findet sich das Geschlecht als eigenständiger Risikofaktor daher wieder. Die deutsche Autorengruppe Deneke, Eckardt und Piorkowski empfehlen





# CARINOPHARM

## Klinik Apotheker News Nr.14 | Juni 2017

allerdings einen geschlechterfreien Score [CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA(minus Sc)]. Der relative Anteil der Auswirkung des weiblichen Geschlechts auf das Thromboembolierisiko insbesondere bei Patientinnen ohne weitere Risikofaktoren wird als gering eingeschätzt. Das weibliche Geschlecht hat keine Auswirkungen mehr auf die Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) [36]. Auch die Bewertung des Blutungsrisiko (HAS-BLED) kommt ohne Geschlechterunterschied aus. Bei Frauen zeigen sich die pharmakokinetischen Aspekte bei den OAK in höheren Blutspiegeln (Bsp. Apixaban c<sub>max</sub> 18 % und AUC 15 %). Männer haben signifikant weniger schwerwiegende Blutungen als Frauen [RR 0.79, 95% CI 0.66-0.97, p=0.03] [37].

Markante Risikofaktoren für QT-Zeitverlängerungen und TdP sind in Tabelle 3 dargestellt. Auch hier ist ein geschlechterspezifisches Medikationsmanagement notwendig.

Männer haben eine Repolarisationsreserve von ca. 20 msec [41]. Die geschlechterspezifischen QTc-Risiko-Schwellenwerte sind in der Diskussion [42].

**Tabelle 3: Risikofaktoren für Torsade-Arrhythmien**

Risikofaktoren	N=249 [38]	N=77 [39]	N=643 [40]
<b>Geschlecht weiblich</b>	<b>71%</b>	<b>69%</b>	<b>67%</b>
Herzerkrankungen	41%	77%	53%
QT-Arzneimittel	39% (≥ 2 AM)		23% (1 AM)
Hypokaliämie	28%	30%	25%
Long QT syndrom (LQTS)	18%		8%
2 oder mehr Risikofaktoren	71%	85%	35%

## ASPEKTE IN DER PNEUMOLOGIE

Lungenerkrankungen nehmen mit steigender Tendenz zu und sind gekennzeichnet von einer entscheidenden Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei den Krankheitsbildern Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, Bronchitis und chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen (COPD) zeigen sich bei der Häufigkeit, Beeinträchtigung und Ausprägung ebenfalls Geschlechterunterschiede [43,44]. Hierbei spielen wiederum anatomische Aspekte, Hormone sowie weitere Faktoren (Komorbiditäten, Rauchen) eine wichtige Rolle bei der Erklärung der Unterschiede.

Die steigenden Erkrankungs- und Sterberaten an Lungenkrebs bei den Frauen im Vergleich zur Abnahme bei den Männern

spiegeln die geschlechtsspezifischen Trends beim Rauchverhalten bis etwa zur Jahrtausendwende wider [6].

Beim kindlichen Asthma erkranken mehr Jungen bis zu 2-mal häufiger als Mädchen. Dieser Geschlechterunterschied verändert sich mit zunehmendem Lebensalter. Die Überempfindlichkeit des Bronchialtraktes lässt bei Jungen im Alter nach. Bei den Erwachsenen erkranken mehr Frauen an Asthma als Männer [45]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei COPD ist bei Frauen niedriger. Das zeigt sich schon bei Betrachtung der geschlechterunterschiedlichen Ausprägung der Krankheitssymptome (siehe Tabelle 4). Somit verwundert es auch nicht, wenn der Arzneimitteleffekt bezogen

auf die klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität etwa beim krankheitsspezifischen Instrument Saint George's Respiratory Questionnaire bei Frauen höher ausfällt. >>>

**Tabelle 4: COPD Symptomreporting [46]**

Dyspnoe	Frauen > Männer
Chronischer Husten	Frauen > Männer
Sputum-Produktion	Frauen ≤ Männer
Depression	Frauen > Männer
Angst	Frauen > Männer
Fatigue	Frauen > Männer



### ASPEKTE IN DER PNEUMOLOGIE (FORTSETZUNG)

»» Therapeutische Maßnahmen sollten bei Asthma stärker auf die Aspekte Prävention und Patientenschulung ausgerichtet sein (Weißbuch Lunge 2014). Auch bei COPD ist die regelmäßige und korrekte Einnahme der Arzneimittel wichtig. Die Adhärenz wird von der Sorge um Corticoid-Nebenwirkungen bestimmt. Bei Frauen sind diese Ängste ausgeprägter [27]. Frauen sind anfälliger für Gewichtszunahme und Knochenschwund (GIO). Zigarettenrauchen hat bei Frauen als Hauptauslöser für COPD eine höhere „lungenzerstörende“ Wirkung. Die Aktivität von

CYP 1A2 ist bei der Frau geringer ausgeprägt, und damit durch die Enzyminduktion der oxidative Stress durch die Rauchmetabolite höher. An drug-smoking-Interaktionen mit Psychopharmaka (Clozapin, Olanzapin) auf der Ebene der Metabolisierung muss gedacht werden, gerade auch bei stationären Aufenthalten [47].

Die Deposition inhalativer Wirkstoffe ist bei der Frau durch die engeren Bronchien schwieriger. Damit ist der korrekte Inhalationsprozess (Kopf überstrecken) besonders wichtig.

Die Durchführung der korrekten Inhalationsschritte unabhängig vom Device ist bei Männern suffizienter (88 % vs. 77 %) wie auch der Umgang mit Peak-Flow-Metern. Frauen halten den Atem kürzer an als Männer (< 10 Sekunden) [48, 49]. Damit sollte bei der Patientenschulung besonders das weibliche Geschlecht im Fokus stehen. Männer nehmen solche Schulungsangebote seltener wahr als Frauen.

### ASPEKTE IN DER INFEKTIOLOGIE

Verschiedene Geschlechteraspekte in Bezug auf die verordneten Mengen, eingesetzten Wirkstoffgruppen und Verordnungsunterschiede nach Arztgeschlecht sind beschrieben und werden nachfolgend kurz dargestellt.

Die Verordnungsdichte ist im stationären deutlich höher als im ambulanten Bereich, was wiederum einen Einfluss auf arzneimittelbezogene Probleme hat. Die Anwendungsprävalenz von Arzneimitteln bei der erwachsenen Wohnbevölkerung (Alter: 18 bis 79 Jahre) ist im Rahmen der DEGS1-Studie (2008-2011) bei Frauen deutlich und signifikant höher als bei Männern. Bei den systemischen Antibiotika lag die Prävalenz bei Frauen bei 2,1 Prozent (Männer: 1,2 Prozent) [50]. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt für Frauen eine 27 Prozent höhere Wahrscheinlichkeit, ein Antibiotikum im ambulanten Bereich verschrieben zu bekommen, als Männer. Cephalosporine und Makrolide werden häufiger weiblichen Patienten verordnet [51]. Im Medikationsmanagement sollte der weibliche Patient besonders im Fokus stehen, da hier die pharmakogenen

Organtoxizitäten gerade von Antiinfektiva besonders relevant sind [52]. Das weibliche Geschlecht gilt als Risikofaktor für das Umschlagen einer QT-Verlängerung in Torsade-de-pointes-Kammerflimmern [42]. Makrolide rufen in unterschiedlichen Ausmaß kardiale Arrhythmien hervor [53]. Besonders Erythromycin und Clarithromycin sind von Interesse.

Eine stärkere Risikowahrnehmung und ein verbessertes Monitoring durch Arzt und Apotheker führen ambulant wie stationär zu einer höheren Therapiesicherheit [54,55]. Klinische Systeme zur Entscheidungsunterstützung helfen durch Warnmeldungen (Alerts), Arzneimittelwechselwirkungen anzuzeigen, die dann individuell bewertet werden müssen. Kritische Risiko-Kombinationen etwa für QT-Zeitverlängerungen lassen sich so minimieren [56]. Sich aus Warnhinweisen ableitende EKG-Monitorings werden im klinischen Alltag noch zu wenig durchgeführt [57]. Eine frühzeitige Detektion kardialer Nebenwirkungen ist das gemeinsame Ziel im klinischen Medikationsmanagement. Valide Risiko-Scores für die QT-Zeitverlängerung mit weiblichem Geschlecht als Risikofaktor

fehlen derzeit und sind somit auch nicht in der Routine etabliert [58].

Möglicherweise haben manche Bakterien eine Präferenz für Geschlechter, was bisher kaum diskutierte Auswirkungen auf infektiologische Strategien (Screening, Isolation, Verweildauer) haben kann. Anhaltspunkte dafür kommen vor allem aus dem stationären Sektor. Mehrere Analysen in Kliniken zeigen übereinstimmend, dass bei Patienten mit einem Erstdiagnose eines MRSA das männliche Geschlecht vorherrscht (z.B. Universitätsklinikum Ulm: 58 %). Im Universitätsklinikum Dresden lag der männliche Anteil im Zeitraum 2004 bis 2007 im Mittel bei 63,9 Prozent. Deutschlandweit zeigt sich 2012 eine deutlich höhere MRSA-Infektionsrate bei Männern (64,59 %) als bei Frauen (35,41 %) [59]. Die signifikante Dominanz des männlichen Geschlechtes bei MRSA bestätigt auch die Analyse von Hallauer und Kollegen [60].



### AUSBLICK

Die pharmazeutische Auseinandersetzung mit geschlechterspezifischen Unterschieden dient der Identifikation von Risikogruppen (z.B. Erkrankungsprävalenzen, Adhärenzunterstützung, Schulungsbedarf) und Risikomerkmale (z.B. Arzneimittelgruppen, Laborkontrollen, Rauchen, Off-Label-Use).

Der Wunsch nach notwendigen geschlechterspezifischen evidenzbasierten Leitlinien findet sich schon länger. Damit lässt sich die gesundheitliche Versorgung auf die jeweiligen Eigenheiten und Bedürfnisse für Frauen und Männer zuschneiden und die Versorgungsqualität verbessern [61]. Das schließt geschlechtsspezifische Präventionsstrategien mit ein (z.B. Inanspruchnahme von Vor-

sorgeuntersuchungen). Sind in der Kardiologie schon erste Fortschritte spürbar, fehlen diese in vielen medizinischen Bereichen, so auch in der Onkologie [62].

Unterschiede wurden auch beim Arztgeschlecht in Bezug auf das Krankheitsmanagement ermittelt, wiederum bei kardiologischen und onkologischen Patienten [63,64]. Ärztinnen behandeln nach einer Analyse im Krankenhaus leitlinienkonformer, mit einem patientenorientierterem und längerem Gesprächsstil und längeren Visiten [65].

Um die Diagnose und Therapie von chronischen Erkrankungen optimal auszurichten, ist es für die personalisierte Medizin wichtig,

das Geschlecht systematisch zu berücksichtigen. Wichtig ist dabei auch die Verknüpfung mit der elektronischen Verordnungsunterstützung in der Praxis wie in der Klinik (eAMTS), um dem Ziel des Medikationsmanagements nach einer wirksamen und verträglichen Therapie noch näher zu kommen [34].

Eine Analyse zu geschlechterspezifischen unerwünschten Arzneimittelereignissen und -kombinationen zeigt das Potential für weitere und sicherlich spannende AMTS-Bewertungen auf [66].

### LITERATURVERZEICHNIS

[1] Haindl PM: Genderspezifische Aspekte in der Krankheitsaktivitätsmessung der rheumatoiden Arthritis. *rheuma plus* 2011;4:6-9.

[2] Dorak MT, Karpuzoglu E: Gender Differences in Cancer Susceptibility: An Inadequately Addressed Issue. *Front Genet* 2012;3:268.

[3] Söllner W: Gender-Aspekte in der Onkologie. Wie erleben und bewältigen Männer eine Krebserkrankung? *Hämatologie & Onkologie* 2001;2:74-75.

[4] Wessels H et al.: Gender-Related Needs and Preferences in Cancer Care Indicate the Need for an Individualized Approach to Cancer Patients. *Oncologist* 2010;15(6):648-655.

[5] Koyama A et al.: Gender differences in cancer-related distress in Japan: a retrospective observation study. *BioPsychoSocial Medicine* 2016;10(10).

[6] RKI: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. November 2016. URL:[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile)

[7] Huebner J et al.: A Lecture Program on Complementary and Alternative Medicine for Cancer Patients – Evaluation of the Pilot Phase. *J Canc Educ* 2015;30:340-343.

[8] Molassiotis A et al.: Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Annals of Oncology* 2005;16:655-663.

[9] Agustoni F et al.: Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer: ocular disorders. *Cancer Treat Rev* 2014;40(1):197-203.

[10] Nguyen-Ngoc T et al.: BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(10):1396-1403

[11] Fadiran EO, Zhang L: Effects of Sex Differences in the Pharmacokinetics of Drugs and Their Impact on the Safety of Medicines in Women. In: Harrison-Woolrych M: *Medicines For Women*. Springer International Publishing Switzerland, 2015, S. 41-68.

[12] Sloan JA et al.: Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1491-1498.

[13] Davis M: Gender differences in p-glycoprotein: drug toxicity and response. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6439-6440.

[14] Schmetzer O, Flörcken A: Sex Differences in the Drug Therapy for Oncologic Diseases. In: Regitz-Zagrosek V: *Sex and Gender Differences in Pharmacology*. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2012;411-442.

[15] Pfreundschuh M et al.: Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 2014;123:640-646.

[16] Miller S et al.: Patterns of depression in cancer patients: an indirect test of gender-specific vulnerabilities to depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46(8):767-774.

[17] Wong E et al.: Gender differences in symptoms experienced by advanced cancer patients: a literature review. *Reviews in Health Care* 2013;4(2):41-153.

[18] Marosi C: Gender aspects of treatment and drug related toxicity in medical oncology. *Wien Med Wochenschr*. 2006;156(19-20):534-540.

[19] FDA: Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Eduluar, and Zolpimist). 1-10-2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM335007.pdf>

[20] EMA: PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next-morning impaired driving ability and mental alertness. 07 March 2014; EMA/129598/2014.

[21] Gröber U, Holick MF, Kisters K: Vitamin D3 und Arzneimittel. *MMP* 2011;(34)10:377-387.

[22] Ringe JD, Kipshoven C: Vitamin D-insufficiency. *Dermatoendocrinol* 2012;4(1):72-80.

[23] Linseisen J et al.: Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Erkrankungen. *DGE* 2011.<https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf>

[24] Prieto-Alhambra D et al.: Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: the B-ABLE prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jun;133(3):1159-1167.

[25] Baradaran A et al.: Cisplatin; nephrotoxicity and beyond. *Ann Res Antioxid* 2016;1(2):e14.

[26] Ventura-Clapier R et al.: Sex differences in anthracycline cardiotoxicity. *Ital J Gender-Specific Med* 2016;2(2):47-54.

[27] Cooper V et al.: Patient-reported side effects, concerns and adherence to corticosteroid treatment for asthma, and comparison with physician estimates of side-effect prevalence: a UK-wide, cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med*; 2015; 25:15026. doi: 10.1038/nppcr.2015.26.

[28] Goebell PJ, Lipp HP: *Pharmakologie in der Uro-Gynäkologie*. Thieme-Refresher Onkologie 2016;8:R25-R40.

[29] Hadij P et al.: Gender differences in persistency to bisphosphonates in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014;52(5):352-359.

[30] Kharazmi M et al.: Gender related difference in the risk of bisphosphonate associated atypical femoral fracture and osteonecrosis of the jaw. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1594.

[31] Schilcher J et al.: Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop* 2015;86(1):100-107.

[32] Eng J, et al. Adverse left ventricular remodeling and age assessed with cardiac MR imaging: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Radiology* 2016;278:714-22.

[33] Chao TF: Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;132(17):1604-12.

[34] Keiner D, Haberbosch W: Genderinformation bei Betablockern – Implikationen für das individualisierte Medikationsmanagement. Poster 4. Kongress für Arzneimittelinformation, Köln 2015. [http://2015.adka-arznei.info/files/adka-arznei/2015/downloads/poster/Aminfo2015\\_Poster\\_Keiner.pdf](http://2015.adka-arznei.info/files/adka-arznei/2015/downloads/poster/Aminfo2015_Poster_Keiner.pdf)

[35] Emdin CA, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016;352:h7013

[36] Deneke T, Eckardt L, Piorowski K: Vorhofflimmern: Interdisziplinäre und patientenzentrierte Therapie. *Dtsch Arztebl* 2017; 114(13): 18-22. Supplement: Perspektiven der Kardiologie.

[37] Alotaibi GS et al.: Do women bleed more than men when prescribed novel oral anticoagulants for venous thromboembolism? A sex-based meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132(2):185-9.





### LITERATURVERZEICHNIS (FORTSETZUNG)

- [38] Zeltser D et al.: Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:282-290.
- [39] Astrom-Lilja C et al.: Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoeconomics and Drug Safety* 2008;17:587-592.
- [40] Seel D: Torsade de Pointes: Prävalenz von Risikofaktoren. Dissertation Berlin, 2011.
- [41] Rodriguez I et al.: Drug-Induced QT Prolongation in Women During the Menstrual Cycle. *JAMA* 2001;285(10):1322-1326.
- [42] Haen E: Kardiale Schädigung durch Medikamente. *PZ Prisma* 2016;23:248-256.
- [43] Han MK et al.: Gender and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Why It Matters. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1179-1184.
- [44] Blotzik E et al.: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Asthmapatienten in der Hausarztpraxis. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:873-878.
- [45] Krämer U et al.: What can reunification of East and West Germany tell us about the cause of the allergy epidemic? *Clin Exp Allergy* 2015;45(1):94-107.
- [46] Camp PG, Goring SM: Gender and the Diagnosis, Management, and Surveillance of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Thorac Soc* 2007;4:686-691.
- [47] Lucas C, Martin J: Smoking and drug interactions. *Aust Prescr* 2013;36:102-104.
- [48] Hirose M et al.: Sex differences in use of inhalants by elderly patients with asthma. *Clin Interv Aging* 2015;10:1305-1310.
- [49] Zein JG, Erzurum SC: Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(6):28.
- [50] Knopf H, Grams D: Arzneimittelanzwendung von Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013;56:868-877.
- [51] Schröder W, Sommer H, Gladstone BP et al.: Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):1800-1806.
- [52] Martin T, Stahlmann R: Toxische Wirkungen ausgewählter Antibiotika. *Arzneimitteltherapie* 2016;34(4):123-130.
- [53] Albert RK, Schuller JL: Macrolide Antibiotics and the Risk of Cardiac Arrhythmias. *Am J Respir Crit Med* 2014;189(10):1173-1180.
- [54] Haugaa KH et al.: Institution-Wide QT Alert System Identifies Patients With a High Risk of Mortality. *Mayo Clin Proc* 2013;88(4):315-325.
- [55] Vandael E et al.: Drug interactions with QT-prolonging antibiotics: an epidemiological study in community pharmacies. *Arch Public Health* 2015;73(Suppl 1):P42.
- [56] Tisdale JE et al.: Effectiveness of a Clinical Decision Support System for Reducing the Risk of QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7(3):381-390.
- [57] van der Sijs H et al.: Clinically relevant QTc prolongation due to overridden drug-drug interaction alerts: a retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(3):347-354.
- [58] Vandael E et al.: Risk management of QTc-prolongation in patients receiving haloperidol: an epidemiological study in a University hospital in Belgium. *Int J Clin Pharm* 2016;38(2):310-320.
- [59] Diab-Elschahawi M, Presterl E: Gibt es Geschlechterunterschiede bei Infektionen? *Krankenhaushygiene up2date* 2013;8:101-111.
- [60] Hallauer JF, Grgic B, Holl U: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz und Einfluss auf die Verweildauer von MRSA – eine retrospektive Analyse von 2000 stationären MRSA-Fällen. *Umwelt-Hygiene-Arbeitsmed* 2016;26(6):297-302.
- [61] Weinbrenner S, Lönnfors S, Babitsch B: Gender: Neue methodische Herausforderungen bei der Leitlinienentwicklung. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen* 2010;104:547-553.
- [62] Fajkovic H et al.: Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World Journal of Urology* 2011;29(4):457-463.
- [63] Baumhäkel M et al.: Influence of gender of physicians and patients on guideline-recommended treatment of chronic heart failure in a cross-sectional study. *Eur J Heart Fail* 2009;11(3):299-303.
- [64] Ramirez AG et al.: Physician Gender Differences in General and Cancer-Specific Prevention Attitudes and Practices. *J Cancer Educ* 2009;24(2):85-93.
- [65] Tsugawa Y et al.: Comparison of Hospital Mortality and Readmission Rates for Medicare Patients Treated by Male vs Female Physicians. *JAMA Intern Med.* Published online December 19, 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2016.7875
- [66] Yu Y et al.: Systematic Analysis of Adverse Events Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events. *Scientific Reports* 2016;6.
- [67] Camorcía M et al.: Effect of sex and pregnancy on the potency of intrathecal bupivacaine: determination of ED50 for motor block with the up-down sequential allocation method. *European Journal of Anaesthesiology* 2011;28(4):240-244.
- [68] Gan S et al.: Strength and sensation after epidural ropivacaine in men and women. *Anaesthesia* 2015;70:1060-1065
- [69] Schopper M et al.: Gender-Aspekte in der Anästhesie. Modifiziertes Vorgehen in der Forschung und Versorgung? *Anaesthesist* 2012;61:288-298.
- [70] Roh MR et al.: Cutaneous melanoma in women. *International Journal of Women's Dermatology* 2015;1(1):21-25.
- [71] Keiner D: Genderspezifische Aspekte in der Infektiologie. *Krankenhauspharmazie* 2017;38(1):2-5.
- [72] Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE: Sex differences in cardiovascular drug-induced adverse reactions causing hospital admissions. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(6):1045-1052.
- [73] Clayton JA: Sex influences in neurological disorders: case studies and perspectives. *Dialogues Clin Neurosci* 2016;18(4):357-360.
- [74] Keiner D: Gendermedizin. "Wir stehen erst am Anfang". *Perspektiven der Onkologie* 01/2017. *Deutsches Ärzteblatt*:4-9.
- [75] Cawthon PM: Gender Differences in Osteoporosis and Fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(7):1900-1905.
- [76] Tay L et al.: Sex-specific differences in risk factors for sarcopenia amongst community-dwelling older adults. *Age* 2015;37(6):121. doi:10.1007/s11357-015-9860-3.
- [77] O'Conner: Sex and Gender Differences in Hip and Knee Osteoarthritis. *US Musculoskeletal Review* 2007;7:1-72.
- [78] Koper I: Genderspekte obstruktiver Atemwegserkrankungen. *Pneumologie* 2015;69(06):345-349.
- [79] Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM: Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1145-1154.
- [80] Bäwert A et al.: Geschlechtsunterschiede bei der psychopharmakologischen Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. *Blickpunkt DER MANN* 2009;7(1):24-28.

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

CARINOPHARM GmbH  
 Bahnhofstr. 18 | 31008 Elze  
 Tel. 05068 / 9 33 33 - 0  
 Fax 05068 / 9 33 33 - 44  
 www.carinopharm.de  
 info@carinopharm.de  
**Redaktion:**  
 info@carinopharm.de

### Anschrift des Verfassers:

Dr. rer. nat. Dipl.-Pharm. Dirk Keiner  
 Fachapotheker für Klinische Pharmazie und  
 Offizin-Pharmazie

Zentralapotheke  
 Sophien- und Hufeland-Klinikum gGmbH  
 99425 Weimar

### Interessenskonflikt:

Es bestehen keine Interessenskonflikte.