

*AUS DEM INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE*

*DIREKTOR: FRAU PROF. DR. MED. REGINE KAHL*

**VERFÜGBARKEIT VON GESCHLECHTERBEZOGENEN DATEN ZU**  
**ARZNEIMITTELWIRKUNGEN IN INFORMATIONSQUELLEN DER**  
**ÄRZTLICHEN PRAXIS**

**DISSERTATION**

***ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN***  
***DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER HEINRICH – HEINE –***  
***UNIVERSITÄT***  
***DÜSSELDORF***

***VORGELEGT VON***

**PATRICK STAIS**

***2007***

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**Gez: Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Nürnberg**

**Dekan**

**Referent: Frau Prof. Dr. med. R. Kahl**

**Korreferent: Herr Prof. Dr. med. K. Schrör**

# Verfügbarkeit von geschlechterbezogenen Daten zu Arzneimittelwirkungen in Informationsquellen für die ärztliche Praxis

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1 Einleitung	1
1.2 Ziel der Arbeit	8
2. Methoden	9
2.1 Erstellen einer Liste von zu untersuchenden Arzneimitteln	9
2.2 Recherche zu Angaben über geschlechterbezogene Eigenschaften der Fertigarzneimittel auf der Top 50-Liste in der Roten Liste® 2003	10
2.3 Recherche zu Angaben über geschlechterbezogene Eigenschaften der Fertigarzneimittel aus der Top 50-Liste in den vom BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie und der Musterdatenbanken des BfArM	11
2.4 Vergleich mit US-amerikanischen Quellen	12
2.5 Literaturrecherche zu Angaben über geschlechterbezogene Eigenschaften der Wirkstoffe in den Fertigarzneimittel der Top 50-Liste in der Datenbank „Medline“	13
2.6 Recherche zu Angaben über geschlechterbezogene Eigenschaften der Fertigarzneimittel auf der Top 50-Liste bei den Arzneimittelherstellern	14
2.7 Recherche zur Häufigkeit von Angaben über geschlechterbezogene Eigenschaften von bei der EMEA neu zugelassenen Arzneimitteln	14
3. Ergebnisse	16
3.1 Top 50-Liste nach Arzneiverordnungsreport 2002	16
3.2 Geschlechterbezogene Angaben zu den Fertigarzneimitteln der Top 50-Liste in der Roten Liste®	18
3.3 Geschlechterbezogene Angaben zu den Fertigarzneimitteln der Top 50-Liste in den vom BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie	20
3.4 Vergleich mit Quellen aus den USA	22
3.5 Geschlechterbezogene Angaben zu den Wirkstoffen der Fertigarzneimitteln aus der Top 50-Liste in der veröffentlichten Literatur	23
3.6 Angaben der Hersteller zu geschlechterbezogenen Daten für die Fertigarzneimittel der Top 50-Liste	41
3.7 Geschlechterbezogene Angaben zu den von der EMEA seit 1996 zugelassenen Arzneimitteln	42
4. Diskussion	44
4.1 Analyse der Daten aus der Roten Liste® und den vom BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie bzw. der Musterdatenbank des BfArM	44
4.2 Vergleich der deutschen Quellen mit den Datenbanken des FDA und der Rxlist	47
4.3 Geschlechterbezogene Daten in den Summary of Product Characteristics (SPCs) der EMEA	51
4.4 Bewertung der Herstellerantworten	52
4.5 Beitrag der publizierten Literatur und Identifikation von in den deutschen Informationsquellen fehlenden geschlechterbezogenen Angaben, die für die	53

tägliche ärztliche Praxis nützlich wären	
5. Abschließende Betrachtung	58
6. Literaturverzeichnis	59
7. Tabellenanhang	86
Tabelle 1: Die fünf am häufigsten verordneten Fertigarzneimittel nach Arzneiverordnungsreport 2002 (Top 50-Liste)	86
Tabelle 2: Vergleich zwischen den 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimitteln nach Angaben eines Unternehmens der pharmazeutischen Industrie und nach dem Arzneiverordnungsreport 2002	88
Tabelle 3: Verteilung der 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimittel (Top 50-Liste) auf die Indikationsgebiete der Roten Liste® 2003	90
Tabelle 4: Geschlechterbezogene Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen und Nebenwirkungen der 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimittel (Top 50-Liste) in der Roten Liste® 2006	91
Tabelle 5: Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit bei den 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimitteln (Top 50-Liste) in der Roten Liste® 2003	94
Tabelle 6: Geschlechterbezogene Angaben zu den 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimitteln (Top 50-Liste) in den vom BfArM genehmigte Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie und der Musterdatenbank des BfArM	97
Tabelle 7: Geschlechterbezogene Angaben zu den Wirkstoffen der 50 in Deutschland am häufigsten verordneten Fertigarzneimittel (Top 50-Liste) in US-amerikanischen Quellen	102
Tabelle 8: Resultate der Nachfrage nach geschlechterbezogenen Daten zu den 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimitteln (Top 50-Liste) bei den Herstellern	105
Tabelle 9: Zulassungen bei der EMEA im Zeitraum 1995 - 2003	108
Tabelle 10: Geschlechterbezogene Angaben in den SPCs der bei der EMEA im Zeitraum 1995 – 2003 zugelassenen Arzneimittel, die den 50 in Deutschland am häufigsten verordneten Fertigarzneimitteln (Top 50-Liste) entsprechen	109
8. Zusammenfassung	114
9. Lebenslauf	116
10. Abstract	117

## **1.1 Einleitung**

Frauen und Männer unterscheiden sich in Mortalität und Morbidität. Dies spiegelt sich am klarsten in der höheren Lebenserwartung von Frauen in den westlichen Industrienationen wider.

In den letzten Jahren ist in Wissenschaft und Politik die Aufmerksamkeit für diese Unterschiede gewachsen und es wird diskutiert, ob sie in der heutigen Medizin in ausreichendem Maße berücksichtigt werden. Die vielfach durchgeführte Übertragung von Forschungs- und Studienergebnissen von einem Geschlecht auf das andere, meist im Sinne einer androzentrischen Verallgemeinerung, mag eine Quelle in überholten Vorstellungen einer Geschlechterhierarchie haben; ganz konkret jedoch liegt ihr auch der durch die Contergankatastrophe der 60er Jahre ausgelöste Schutzgedanke zu Grunde, dass eine Frau während einer klinischen Studie schwanger werden und der Fötus einem unkalkulierbaren Risiko ausgesetzt sein könnte. Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat 1977 die Einbeziehung von Frauen im reproduktionsfähigen Alter in klinische Studien verboten.

Ein weiteres Motiv für den Ausschluss von Frauen aus klinischen Studien muss man darin sehen, dass die hormonalen Veränderungen während des Menstruationszyklus die Versuchssituation komplex machen und die Interpretation der Ergebnisse erschweren. In der Konsequenz resultierte daraus, dass die Erkenntnisse aus den überwiegend an Männern durchgeführten klinischen Studien umstandlos auf Frauen übertragen wurden. Eine solche Verallgemeinerung wird weder den konstitutionellen Unterschieden der Geschlechter (konnotiert mit dem Begriff „Geschlecht“ bzw. „sex“) noch den Auswirkungen ihrer gesellschaftlichen Rollenzuschreibungen (konnotiert mit dem Begriff „gender“) gerecht.

Als ein Beispiel für die ungleiche Beteiligung der Geschlechter in klinischen Studien sei hier die Prüfung der Statine für die Primär- und Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse angeführt: *BANDYOPADHYAY ET AL. (2001)* fanden in 15 zwischen 1990 und 1999 publizierten Studien mit insgesamt 31 683 Teilnehmern zur Sekundärprophylaxe einen Frauenanteil von 23%; in den 4 im gleichen Zeitraum veröffentlichten Studien zur Primärprophylaxe mit insgesamt 14 557 Teilnehmern war der Frauenanteil sogar nur 10%.

In der Pharmakotherapie lässt sich die Bedeutung von Geschlechtsunterschieden am Beispiel der Arrhythmien durch Arzneimittel, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, darstellen. Eine Reihe von Übersichtsarbeiten der letzten Jahre beschreibt die Unterschiede in der Elektrophysiologie des Herzens zwischen Männern und Frauen, die sich

im EKG in einer höheren Ruhfrequenz und einem längeren QT-Intervall (LARSEN & KADISH 1998, MALLOY & BAHINSKI 1999, WOLBRETTE ET AL. 2002, PETERS & GOLD 2004) bei Frauen äußert. Ob die längere QT-Zeit mit den weiblichen Sexualhormonen in Zusammenhang steht, ist noch nicht vollständig geklärt (BAILEY & CURTIS 2002, PHAM & ROSEN 2002); es wird vermutet, dass die Expression von kardialen Calciumkanälen und Kaliumkanälen hormonal reguliert wird (MALLOY & BAHINSKI 1999, PETERS & GOLD 2004). Klinisch unterscheiden sich Frauen von Männern durch eine geringere Inzidenz des plötzlichen Herztodes und des Vorhofflimmerns (LARSEN & KADISH 1998, BAILEY & CURTIS 2002, WOLBRETTE ET AL. 2002, PETERS & GOLD 2004), wobei die Mortalität des Vorhofflimmerns bei Frauen höher ist als bei Männern (WOLBRETTE ET AL. 2002, BAILEY & CURTIS 2002). Das längere QT-Intervall bedingt eine höhere Wahrscheinlichkeit von torsades-de-pointes-Arrhythmien bei Frauen (LARSEN & KADISH 1998, MALLOY & BAHINSKI 1999, WOLBRETTE ET AL. 2002, PETERS & GOLD 2004).

EBERT ET AL. (1998) gehen auf die höhere Inzidenz von torsades-de-pointes-Arrhythmien als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Frauen ein. Als verantwortliche Arzneimittel werden u.a. Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol), Antibiotika (Erythromycin), Antimalariamittel (Halofantrin), Antiarrhythmika (Chinidin, Sotalol) aufgeführt. Allen diesen Arzneimitteln ist gemeinsam, dass sie Kaliumströme blockieren und so die Repolarisation sowie das QT-Intervall verlängern. Auch in perfundierten Kaninchenherzen zeigte sich das längere QT-Intervall in Abwesenheit und in Anwesenheit von Arzneimitteln, hier Chinidin und Sotalol, beim weiblichen Geschlecht und Versuche an Kardiomyozyten ergaben, dass bei weiblichen Kaninchen mindestens zwei repolarisierende Kaliumströme weniger effizient sind als bei männlichen Tieren (EBERT ET AL. 1998).

ANTHONY & BERG (2002A) führen als Verursacher einer medikamenteninduzierten QT-Zeit-Verlängerung und von torsades de pointes-Arrhythmien unter anderem Amiodaron, Bepiridil, Disopyramid, Chinidin, Erythromycin, Halofantrin, Ibutilid, Probuco, Sotalol und Terfenadin auf.

Das Beispiel der QT-Intervallverlängerung demonstriert, dass die Kategorie „Geschlecht“ in der Pharmakotherapie von Bedeutung ist. Geschlechtsunterschiede sowohl in den biologischen Wirkungen von Arzneimitteln als auch in der Häufigkeit ihrer unerwünschten Wirkungen sind auch für andere Arzneimittelgruppen beobachtet worden.

Nicht aus den Augen verloren werden darf für die Pharmakotherapie aber auch die Kategorie „Gender“. Der häufigere Medikamentengebrauch bei Frauen und die unterschiedlichen Verschreibungsgewohnheiten, teilweise aber auch die höhere Frequenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Frauen sind einem sozialen Rollen-

unterschied zwischen den Geschlechtern und nicht ihren biologischen Differenzen zuzuschreiben. So stellt der Bundesgesundheitsurvey 1998 (KNOPF UND MELCHERT 1999) heraus, dass unter den 18-45 (46-79) Jahre alten Männern 82 (45) % nicht regelmäßig Arzneimittel einnahmen, während unter den 18-45 (46-79) Jahre alten Frauen nur 47 (23) % einen regelmäßigen Arzneimittelkonsum verneinten. Frauen erhalten häufiger psychoaktive Medikamente als Männer (GLAESKE UND JAHNSEN 2003). Hinzu kommen Tatsachen wie ein verschiedenes Schmerzverhalten von Mann und Frau, was sich in der Schmerzwahrnehmung sowie der Bewältigung des Schmerzes manifestiert.

UAW wurden bei Frauen 1,5 - 1,7 mal häufiger (RADEMAKER 2001) bzw. 1.3 mal häufiger (ONDER ET AL. 2002) registriert als bei Männern. PITA CALANDRE (2002) beschreibt für Frauen unter Antiepileptikatherapie ein häufigeres Auftreten des Verlustes von Knochendichte, einer Verschlechterung des Lipidprofils und von Hautreaktionen nach Lamotrigin sowie eines Gesichtsfeldverlustes nach Vigabatrin. YEE ET AL. (2003) fanden mehr UAW nach Antituberkulotika bei Frauen als bei Männern. Hautreaktionen auf Antidepressiva (WARNOCK & MORRIS 2002), Ulcusentstehung nach nichtsteroidalen Antiphlogistika (AALYKKE & LAURITSEN 2001), Erbrechen nach Cisplatin (TSAVARIS ET AL. 1998) und Blutungen nach Plättchenaggregationshemmern (KHOSLA & SOMBERG 1996) waren bei Frauen häufiger als bei Männern. Thrombolytische Therapie führt bei Frauen häufiger zu Blutungskomplikationen (BOVILL ET AL. 1991, DAUERMAN ET AL. 2000, VAN DE WERF ET AL. 2001), jedoch wird dies von anderen Autoren nicht beobachtet (VERMEER 2001). Eine Digoxintherapie ist bei Frauen, aber nicht bei Männern mit Herzinsuffizienz und verminderter rechtsventrikulärer systolischer Funktion mit einem erhöhten Risiko für Todesfälle verbunden (RATHORE ET AL. 2002).

Eine Analyse der Gründe für den Rückruf von bereits auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln führt zu der Schlussfolgerung, dass bei 7 von 10 in einem bestimmten Zeitraum vom Markt genommenen Medikamenten (Fenfluramin, Dexfenfluramin, Terfenadin, Mibefradil, Astemizol, Troglitazon, Alosetron) höhere gesundheitliche Risiken für Frauen als für Männer bestanden, wobei Frauen 4 Medikamente auch häufiger nutzten (Fenfluramin, Dexfenfluramin, Troglitazon, Alosetron). Jedoch waren auch bei den Medikamenten, die beide Geschlechter gleich häufig einnahmen, UAW bei Frauen häufiger.

Die physiologischen Grundlagen für Geschlechtsunterschiede bei der Pharmakotherapie werden in Übersichtsarbeiten von ANTHONY & BERG (2002A, 2002B) zusammengetragen. Sie betonen die Bedeutung der chronopharmakologischen Unterschiede zwischen Frauen und Männern, d.h. den Einfluss des Menstruationszyklus auf die Pharmakokinetik und

Pharmakodynamik. Für eine ganze Reihe von Arzneimitteln sind klinisch bedeutsame Geschlechtsunterschiede in Pharmakodynamik und Pharmakokinetik bekannt (ANTHONY & BERG 2002A, BEIERLE ET AL. 1999), die in einer höheren Frequenz von UAW bei einem Geschlecht resultieren können. Dabei sind die oben beschriebene höhere Frequenz von medikamentenbedingten QT-Intervall-Verlängerungen und die höhere Frequenz von Blutungszwischenfällen nach thrombolytischer Therapie bei Frauen als Beispiele für pharmakodynamische Unterschiede einzuordnen. Auf der Ebene der Pharmakokinetik ist vor allem das niedrigere durchschnittliche Körpergewicht von Frauen als ein Faktor, der das Verteilungsvolumen bestimmt, zur Erklärung von Wirkungsunterschieden heranzuziehen, da in der Pharmakotherapie von Erwachsenen eine gewichtskorrigierte Dosierung nicht üblich ist. Andererseits ist der höhere durchschnittliche Anteil des Körperfetts im Vergleich zum Körperwasser ein Faktor, der das Verteilungsvolumen für lipophile Arzneimittel bei Frauen erhöhen kann. Geschlechtsunterschiede in der Magenentleerungszeit und den gastralen pH-Werte können für eine unterschiedliche Resorption von Arzneimitteln von Bedeutung sein (ANTHONY & BERG 2002A), besonders jedoch auch Unterschiede in der Metabolisierungskapazität für Arzneimittel. Für eine Reihe von Säugetierspezies sind derartige Unterschiede nachgewiesen worden (KATO 1970, MUGFORD AND KEDDERIS 1998, CZERNIAK 2001). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über Unterschiede im oxidativen Arzneimittelabbau:

#### Speziesunterschiede im Cytochrom P450-abhängigen Arzneimittelmetabolismus

SPEZIES	REAKTION	UNTERSCHIED	AUTOREN
Ratte	viele Reaktionen, bes. CYP-abhängige	m > w (4-6fach)	Shapiro et al. 1995
Maus	viele Reaktionen, bes. CYP-abhängige	w > m (1.4 - 2fach)	Shapiro et al. 1995
Ratte	Indinavir-Abbau	m > w (2fach)	Lin et al. 1996
Hund	Indinavir-Abbau	w > m (2fach)	Lin et al. 1996
Minischwein	CYP2E1	w > m (4fach)	Skaanild & Friis 1999
Hausschwein	CYP2E1	w > m (2fach)	Skaanild & Friis 1999
Mensch	CYP3A4-Expression	w > m (2fach)	Wolbold et al. 2003

Die Unterschiede beim Menschen sind verglichen mit der Ratte eher moderat. Dies kann zur Überschätzung von Daten zum geschlechtsabhängigen Arzneimittelmetabolismus, die aus Experimenten mit Ratten stammen, für die klinische Praxis führen. Trotzdem gibt es Beispiele dafür, dass sich die unterschiedliche Ausstattung von Männern und Frauen mit Cytochromen P450 in der Pharmakotherapie auswirkt (GLEITER & GUNDERT-REMY 1996).

Schneller abgebaut werden bei Frauen die CYP3A4-Substrate Cyclosporin, Erythromycin, Methylprednisolon, Prednisolon, Trilazad und Verapamil. Umgekehrt finden SCHMIDT ET AL. (2001) für die Ifosfamid – N-Dechloroethylierung in Lebermikrosomen von Männern eine doppelt so hohe Aktivität wie in Lebermikrosomen von Frauen und bringen dies mit einer möglicherweise erhöhten Gefahr von neurotoxischen Wirkungen bei Frauen in Zusammenhang. Die 4'-Hydroxylierung von Ifosfamid zu dem zytostatisch wirksamen Metaboliten zeigte jedoch keinen Geschlechtsunterschied.

PACIFICI ET AL. (1994) untersuchten die Sulfatierung von Budesonid durch die hepatische Testosteron-Sulfotransferase und fanden die Enzymaktivität bei Männern um den Faktor 1,5 höher als bei Frauen. Ob mit diesem Unterschied auch Unterschied im Risiko für unerwünschte Wirkungen einhergeht, ist nicht bekannt. Konjugationsreaktionen scheinen bei Männern schneller abzulaufen als bei Frauen (GLEITER & GUNDELT-REMY 1996). Zudem ist die Expression des für die Ausschleusung von Fremdstoffen, darunter vieler Zytostatika, aus der Zelle verantwortlichen ABC-Transporters P-Glykoprotein (MDR1) in der Leber bei Männern doppelt so hoch wie bei Frauen (SCHUETZ ET AL. 1995). Dies könnte zu einer erhöhten intrazellulären Fremdstoffkonzentration und damit erhöhten effektiven Wirkdosis bei Frauen führen. Ein weiteres wichtiges Enzym, das Geschlechtsunterschieden unterworfen ist, ist die Katechol-O-Methyltransferase (COMT), die Neurotransmitter wie Norepinephrin, Epinephrin, Dopamin und Katecholmedikamente wie L-DOPA metabolisiert. Die COMT weist bei Frauen eine um 25% niedrigere Enzymaktivität auf. Erwähnenswert ist schließlich auch die geringere Aktivität der Alkoholdehydrogenase in der Leber (CHROSTEK ET AL. 2003) und im Magen (BARAONA ET AL. 2001) bei Frauen, wobei der letztgenannte Befund in einer anderen Arbeit nur für das jüngere Lebensalter bestätigt wird (PARLESAK ET AL. 2002).

Die wachsende Aufmerksamkeit, die die hier dargestellten Geschlechtsunterschiede in den vergangenen 10 Jahren erfahren, haben die Bundesregierung dazu bewegt, den Stellenwert der Frau in der medizinischen Forschung neu zu bestimmen. In der Koalitionsvereinbarung vom Oktober 2002 wird z.B. auf die Unterschiede zwischen Frauen und Männern in der Ausprägung von Symptomen z. B. bei Angina pectoris oder Herzinfarkt hingewiesen, die bei der Diagnose und bei der medikamentösen Therapie berücksichtigt werden müssen. Dies führt auch im politischen Rahmen zu der Frage, ob Frauen bei der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln in ausreichendem Maße berücksichtigt werden.

Pionierarbeit hierzu leistete die amerikanische Zulassungsbehörde FDA. Während diese, wie oben erwähnt, zunächst 1977 verfügte, Frauen im reproduktionsfähigen Alter unter Berücksichtigung der möglichen Teratogenität der Medikamente von frühen klinischen Studien über Arzneimittel auszuschließen, wurde diese Anweisung schließlich im Jahre 1993 mit der „Guideline □och ma Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs (Federal Register 1993, 58 (139): 39406-16) revidiert. Darin fordert die FDA Firmen auf, bei der Arzneimittelentwicklung beide Geschlechter zu berücksichtigen und bei der Wirksamkeit sowie der Unbedenklichkeit des jeweiligen Arzneimittels nach signifikanten Unterschieden zwischen Männern und Frauen zu suchen. Mit dieser Verfügung reagierte man nicht nur auf die Vernachlässigung geschlechterbezogener Daten aus der publizierten Literatur, sondern man trug auch nicht zuletzt dem Recht der Frauen auf selbstbestimmte Teilnahme an klinischer Forschung nach gründlicher Aufklärung über eventuelle Risiken Rechnung. Verstärkt wurde die neue Politik durch eine Bestimmung von 1999, welche die FDA dazu ermächtigte, die klinische Entwicklung eines Arzneimittels zu stoppen, falls das die Studie veranlassende Unternehmen bei einer lebensbedrohlichen Indikation Frauen im reproduktionsfähigen Alter von einer klinischen Prüfung auszuschließen versucht.

Aus wirtschaftlichen Gründen sind die forschenden Firmen auch in Europa bemüht, den Anforderungen der FDA nach Geschlechterdifferenzierung zu entsprechen, da heute in der Regel ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff für eine globale Zulassung, d.h. für die Vermarktung in Amerika, Asien und Europa entwickelt wird. Auch in Europa wird daher die Berücksichtigung von Frauen in klinischen Studien neu diskutiert. Im Rahmen der Überarbeitung der Arzneimittelgesetzgebung hatte das Europäische Parlament angeregt, in die Gesetzgebung auch explizit die Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den Geschlechtern, insbesondere im Rahmen von klinischen Prüfungen, aufzunehmen. Die Europäische Kommission hat dieses Ansinnen aber im April 2003 mit dem Hinweis abgelehnt, dass die Berücksichtigung dieser Unterschiede bereits in den international geltenden wissenschaftlichen Leitlinien, z.B. zur Durchführung von klinischen Prüfungen, enthalten ist. Trotz der Einschätzung der Europäischen Kommission, dass spezielle geschlechterbezogene Bestimmungen nicht erforderlich sind, hat aber der deutsche Gesetzgeber bei der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln in deutsches Recht im 12. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz (§42 Abs.1 Nr.2) die

Forderung verankert, dass die vorgelegten Unterlagen zur klinischen Prüfung geeignet sein müssen, „den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen“. Seit dem 30.6.2004 müssen daraufhin die Hersteller bei Einreichung der Zulassungsunterlagen Angaben zu einer angemessenen Beteiligung von Männern und Frauen als Prüfungsteilnehmer im Rahmen klinischer Prüfungen zur Zulassung machen.

## **1.2 Ziel der Arbeit**

Der Arbeit liegt die Fragestellung zugrunde, in welchem Ausmaß im Jahr 2006 leicht zugängliche Informationsquellen Angaben über geschlechterbezogene Arzneimittelwirkungen zur Verfügung stellen. Es wird versucht, bei der Recherche von der Situation in einer ärztlichen Praxis auszugehen, in der die konkrete Frage nach einem Geschlechtsunterschied bei einer geplanten Medikation auftritt.

1. Es soll eine Liste von 50 in Deutschland häufig verordneten Medikamenten erstellt werden, für die diese Recherche beispielhaft durchgeführt werden soll.

2. Zunächst soll in der wahrscheinlich in jeder Praxis vorhandenen von der pharmazeutischen Industrie herausgegebenen Roten Liste<sup>®</sup> nach geschlechterbezogenen Angaben gesucht werden und diese mit den Fachinformationen bzw. Texten aus der Musterdatenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel, die den Kurztextrn der Roten Liste zugrunde liegen, verglichen werden.

3. Die unter 2. gewonnenen Ergebnisse sollen mit den Angaben zu den Wirkstoffen, die in den 50 Beispielmedikamenten vorhanden sind, aus zwei US-amerikanischen Quellen und mit den entsprechenden Angaben der europäischen Zulassungsbehörde EMEA, soweit sie im Internet zugänglich sind, verglichen werden.

4. Danach soll eine eigene Literaturrecherche zu den in den 50 Beispielmedikamenten vorhandenen Wirkstoffen in der von der National Library of Medicine der Vereinigten Staaten unterhaltenen Datenbank „Medline“ durchgeführt werden.

5. Eine telefonische Anfrage bei den jeweiligen Herstellern soll sich anschließen. Es soll nach firmeneigenen Informationen, aber auch nach beim Hersteller vorhandener publizierter Literatur und sonstigen Daten gefragt werden. Der Zweck der Anfrage- die Verwendung in einer Doktorarbeit zu geschlechterbezogenen Arzneimittelinformationen – soll von vornherein offengelegt werden.

## **2. Methoden**

### **2.1 Erstellen einer Liste von zu untersuchenden Arzneimitteln**

Es galt zunächst, eine Liste zu erstellen, die repräsentativ für Arzneimittel mit häufiger Anwendung in der Praxis ist. Denkbar waren zwei Alternativen:

- a) Auswahlkriterium Verkaufshäufigkeit
- b) Auswahlkriterium Marktanteil.

Eine geeignete Quelle zum Auswahlkriterium a) ist der von Schwabe und Paffrath herausgegebene Arzneiverordnungsreport. Diese seit 1985 jährlich erscheinende Dokumentation wertet die kassenärztlichen Verschreibungen nach Unterlagen der gesetzlichen Krankenkassen aus und gibt an, wie häufig Fertigarzneimittel (im Folgenden auch „Medikamente“ genannt) im Beobachtungszeitraum im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet wurden. Auf dieser Grundlage wurde ein Ranking aufgestellt, das die 50 am häufigsten kassenärztlich verordneten Medikamente listet.

Daneben wurden von einem Unternehmen der pharmazeutischen Industrie zwei Listen zur Verfügung gestellt. Eine davon vergibt die Ränge nach Marktanteilen. Sie datiert vom 04.06.2003 und zeigt die Marktanteile im Zeitraum vom 04.06.2002 bis zum 04.06.2003 an. Die andere vergibt die Ränge nach Verkaufshäufigkeit und zeigt die Verkaufshäufigkeit im Zeitraum vom 18.07.2002 bis zum 18.07.2003. Die Liste der 50 nach Arzneiverordnungsreport (*SCHWABE UND PAFFRATH 2002*) am häufigsten verordneten Medikamente wurde einem Vergleich mit den Listen aus der pharmazeutischen Industrie unterzogen. Als Konsequenz aus dem Vergleich wurde das Ranking aus dem Arzneiverordnungsreport als Basis für die weiteren Recherchen ausgewählt. Diese Liste wird im Folgenden als „Top 50–Liste“ bezeichnet.

## **2.2 Recherche zu Angaben über geschlechterbezogene Eigenschaften der Fertigarzneimittel auf der Top 50-Liste in der Roten Liste® 2006**

Ziel der Recherche in der Roten Liste® war es, zu dokumentieren, ob in diesem urheberrechtlich geschütztem Nachschlagewerk geschlechterbezogene Wirkungen bei den Medikamenten der Top 50-Liste aufgeführt werden. Die Rote Liste® beinhaltet eine aktualisierte Kurzfassung des deutschen Fertigarzneimittelangebots und soll die Fachkreise über die in Klinik und Praxis zur Verordnung oder Anwendung in Betracht kommenden Medikamente informieren. Die Angaben über ein bestimmtes Medikament haben die Hersteller nach gesichertem Stand der Wissenschaft zu erbringen. Sie beruhen auf den Gebrauchsinformationen für Fachkreise (Fachinformationen), die von dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt worden sind. Jedoch geben die von den Autoren der Roten Liste® formulierten Kurztexpte diese nicht wörtlich wieder. Die Einträge zu den Arzneimitteln der Top 50-Liste wurden nach folgenden Gesichtspunkten untersucht:

- 2.1. Angabe des Handelsnamens
- 2.2. Angabe des Freinamens
- 2.3. Angabe des Herstellers
- 2.4. Fundstelle in der Roten Liste® 2006
- 2.5. Angabe der Indikation
- 2.6. Dokumentation geschlechterbezogener Kontraindikationen
- 2.7. Dokumentation geschlechterbezogener Anwendungsbeschränkungen
- 2.8. Angaben zur Anwendung während der Schwangerschaft
- 2.9. Angaben zur Anwendung während der Stillzeit
- 2.10. Dokumentation geschlechterbezogener Nebenwirkungen

### **2.3 Recherche zu Angaben über geschlechterbezogene Eigenschaften der Fertigarzneimittel aus der Top 50-Liste in den von BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie und den Musterdatenbanken des BfArM**

Im nächsten Abschnitt der Recherche wurden Informationen aus den Archiven beziehungsweise der Musterdatenbank des BfArM gewonnen. Das BfArM ist eine selbständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit. Folgende Aufgaben sind dem Institut auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes unter anderem anvertraut:

- Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln
- Risikoüberwachung zugelassener Arzneimittel

Das BfArM archiviert die Angaben zu den zugelassenen Medikamenten und gewährt der Fachöffentlichkeit Zugang zu diesen Archiven. Über das Internet kann man diese Informationen abrufen, indem man auf der Homepage des BfArM den Link „Arzneimittel“ anklickt. Anschließend kann man die Links „Mustertexte“ und „Musterdatenbank“ verwenden und aus einer alphabetischen Liste das gesuchte Arzneimittel auswählen. Da man aber auf diese Weise nicht zu jedem Arzneimittel der Top-50 Liste Informationen erhalten konnte, bekam ich im Rahmen einer Hospitation am BfArM die Möglichkeit, zu den ausstehenden Arzneimitteln vor Ort die Fachinformation einzusehen. So konnte die Top-50 Liste mit dem Anspruch auf Vollständigkeit auf Angaben zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in den Informationsquellen des BfArM überprüft werden. Die Informationen wurden nach folgenden Gesichtspunkten recherchiert:

- 3.1 Warnhinweise, die ein Geschlecht betreffen
- 3.2 Angaben zur Anwendung während der Schwangerschaft
- 3.3 Angaben zur Anwendung während der Stillzeit
- 3.4 Angaben zu geschlechtsspezifischen Nebenwirkungen
- 3.5 Beschreibung von geschlechterbezogenen Eigenschaften. Darunter wurden Angaben zu Reproduktionstoxizität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik subsummiert .
- 3.6 Angaben zu geschlechtsspezifischer Dosierung

## 2.4 Vergleich mit US-amerikanischen Quellen

Die Ergebnisse aus den von BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie und der Musterdatenbanken des BfArM wurden einem Vergleich mit Daten zu geschlechterbezogenen Arzneimmitteleigenschaften aus US-amerikanischen Quellen unterzogen. Dazu sollte die Vergleichsquelle möglichst ähnliche Eigenschaften aufweisen wie das BfArM; es sollte sich also möglichst um eine staatliche Behörde handeln, welche zentral für die Registrierung, Zulassung und Kontrolle von Arzneimitteln zuständig ist. In den USA ist dies die U.S. Food And Drug Administration (FDA). Neben Dokumentationen aus der Lebensmittel- und Kosmetikaüberwachung und dem Public Health-Bereich führt die Homepage der FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) unter dem Link „Drugs“ zum CDER (Center for Drug Evaluation and Research), einen umfangreichen Katalog aller auf dem amerikanischen Markt zugelassenen Arzneimittel. Dort öffnet der Link „Drugs@FDA“ eine alphabetisch geordnete Liste von Arzneimitteln, die seit 1998 auf dem amerikanischen Markt neu zugelassen worden sind. Nach zweimaligen Durchklicken über den „Drug name“ erhält man entweder die Angabe „Labels are not available“ oder „Label information“. Über Anklicken von „view the label...“ öffnet sich eine pdf-Datei mit der sogenannte „SPC“ (Summary of Product Characteristics), die die Eigenschaften des Produkts (Nebenwirkungen, Indikationen, Pharmakokinetik, präklinischen Studien etc) zusammenfasst. Hier konnte ich nur für einige wenige Arzneimittel aus der Top 50-Liste neue Erkenntnisse gewinnen, da es sich bei den meisten der Top 50 um Medikamente handelt, die sich schon vor 1998 auch auf dem amerikanischen Markt etabliert haben.

Aus dem BfArM erhielt ich den Hinweis auf eine weitere Internetquelle, aus der ich für einige der Arzneimittel, zu denen das CDER unergiebig im Sinne meiner Fragestellung war, doch noch Informationen gewinnen konnte. Dabei handelt es sich um die Quelle „RxList“. Die RxList ist eine nichtstaatliche freizugängliche Datenbank, die Informationen zu Arzneimitteln, die auf dem amerikanischen Markt zugelassen sind oder kurz vor der Zulassung durch die FDA stehen, enthält. Diese Informationen entsprechen im Wesentlichen den SPCs des CDER, sind aber meist nicht so ausführlich. Dabei unterteilen die Autoren die Informationen in folgende Kategorien:

1. Beschreibung des Arzneimittels
2. Klinische Pharmakologie
3. Indikationen und Dosierung

4. Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen
5. Warnhinweise
6. Intoxikation und Kontraindikationen
7. Patienteninformationen

Auf der Homepage der RxList – [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com) – gelangt man zu diesen Informationen, indem man den jeweiligen Freinamen – wahlweise den Handelsnamen – in ein Suchfenster eingibt. Sodann öffnet sich ein Link, unter dem man die genannten Daten zu dem betreffenden Medikament erhält.

## **2.5 Literaturrecherche zu Angaben über geschlechterbezogene Eigenschaften der Wirkstoffe in den Fertigarzneimitteln der Top 50-Liste in der Datenbank „Medline“**

Es ist davon auszugehen, dass die wissenschaftliche Basis der Informationen in den oben aufgeführten Datenbanken zum Teil aus firmeninternen Angaben besteht, die keinen Eingang in die publizierte wissenschaftliche Literatur gefunden haben. Andererseits sollte man annehmen, dass die relevante publizierte Literatur in diesen Datenbanken berücksichtigt wird. Es wurde deshalb eine Literaturrecherche in der Datenbank „MedLine“ durchgeführt, die unter der Webadresse [www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed) zu finden ist. Die MedLine ist ein Service der National Library of Medicine und enthält über 14 Millionen Zitationen von Publikationen aus dem Bereich der Medizin und der angrenzenden Biowissenschaften, die bis auf das Jahr 1950 zurückdatieren. Man kann die Suchmaschinen der MedLine auf verschiedene Weise bedienen. Hier wurde die stichwortgesteuerte Suchmaschine benutzt und folgende Stichwörter in folgender Kombination eingegeben:

- a) Name des Wirkstoffs auf Englisch und „sex“ und „human“
- b) Name des Wirkstoffs auf Englisch und „gender“
- c) Name des Wirkstoffs auf Englisch und „sex“ und „difference“
- d) Name des Wirkstoffs auf Englisch und „gender“ und „difference“
- e) Name des Wirkstoffs auf Englisch und „sex“ und „difference“ und „pharmacokinetics“.
- f) Name des Wirkstoffs auf Englisch und „sex“ und „therapy“

g) Name des Wirkstoffs auf Englisch und „gender“ und „therapy“

Aus den angezeigten Abstracts wurden die relevanten Publikationen selektiert, deren Volltexte dann über die digitale Bücherei der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf angefordert wurden.

## **2.6 Recherche zu Angaben über geschlechterbezogene Eigenschaften der Fertigarzneimittel auf der Top 50-Liste bei den Arzneimittelherstellern**

In diesem Abschnitt der Recherche erhielten die Hersteller der jeweiligen Arzneimittel die Gelegenheit, selbst zu der Frage nach geschlechterbezogenen Unterschieden der von ihnen auf den Markt gebrachten Arzneimittel Stellung zu beziehen.

Über die aus den Anlagen der Roten Liste® entnommene Rufnummer des Herstellers wendete ich mich an die zuständigen Produktbetreuer aus der medizinischen Abteilung und erfragte, ob ihnen geschlechterbezogene Eigenschaften ihres Arzneimittels bekannt seien. Einige Betreuer baten mich, meine Anfrage per e-Mail an sie zu richten. Ich erhielt auf verschiedenen Wegen Antwort – per Telefon, via Internet oder per Post.

## **2.8 Recherche zur Häufigkeit von Angaben über geschlechterbezogene Eigenschaften von bei der EMEA neu zugelassenen Arzneimitteln**

Die EMEA (European Medicines Agency, Sitz in London) ist eine Körperschaft der Europäischen Union, die seit 1995 ihren Hauptsitz in London innehat. Die Agentur formuliert ihre Ziele folgendermaßen:

1. Mobilisierung von wissenschaftlichen Ressourcen aus allen Mitgliederstaaten der Europäischen Union, um eine hochqualifizierte Evaluation von medizinischen Produkten zu gewährleisten, um der Forschung und Programmen zur Entwicklung von Medikamenten beratend zur Seite zu stehen und um nützliche und eindeutige Informationen an Ärzte und Patienten zu liefern.
2. Entwicklung von effizienten und transparenten Zulassungsverfahren, um Interessierten Zugang zu innovativer Medizin zu ermöglichen.
3. Kontrolle von Sicherheit und Nützlichkeit von Arzneimitteln in einem speziellen

Pharmakovigilanz-Netzwerk, das in enger reziproker Kooperation von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gebildet wird.

Auf der Homepage der EMEA- [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int) – lässt sich durch Öffnen des Links „Human Medicines“ die Liste der zugelassenen Arzneimittel einsehen, indem man als Nächstes „List Of Authorised Products (EPARs)“ auswählt. Nach Anklicken des jeweiligen Medikaments erscheint eine neue Seite, auf der man in deutscher Sprache aus der Liste „All Summary Of Product Characteristics (SPCs)“ auswählen kann. Dort ist das Arzneimittel in Form einer Produktinformation näher beschrieben.

Für die Fragestellung, ob sich bei den Zulassungsverfahren der EMEA im Laufe der Jahre eine Entwicklung in Richtung Erhebung geschlechterbezogener Daten im Vorfeld der Zulassung ergeben hat, wurden diejenigen zwischen 1996 und Juli 2003 zugelassenen Arzneimittel erfasst, die in den Kategorien „Pharmakokinetik“ und „Nebenwirkungen“ geschlechterbezogene Angaben führten. Die Ergebnisse wurden in Form einer Grafik über die Anzahl der Arzneimittel mit geschlechterbezogenen Angaben gegen die Zeit ausgewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Top 50-Liste nach Arzneiverordnungsreport 2002

Die Top 50-Liste der verordnungstärksten Medikamente entsprechend dem Arzneiverordnungsreport 2002 (*Schwabe und Paffrath 2002*) ist in **Tabelle 1** wiedergegeben, die im Tabellenanhang einzusehen ist. Zunächst wurde festgestellt, dass die Medikamente der Top50-Liste sich auf 35 definierte Wirkstoffe, darunter 3 Kombinationspräparate und 3 Extrakte verteilen. Die definierten Wirkstoffe sind in alphabetischer Reihenfolge gelistet (in Klammern Rang in der Top 50-Liste):

Acetylcystein (7, 17)	Insulin Human (36, 37)
β-Acetyldigoxin (26)	Ipratropiumbromid (25a)
Acetylsalicylsäure (13, 21)	Isosorbid Dinitrat (20)
Allopurinol (21)	Levothyroxin (1, 16)
Ambroxol (11, 30a))	Metamizol (28, 45)
Amlodipin (12)	Metoclopramid (15, 46)
Atorvastatin (6)	Metoprolol (5)
Azithromycin (35)	Myrtol (18)
Captopril (43)	Omeprazol (40)
Cetirizin (34)	Opipramol (27)
Clarithromycin (47)in	Pantoprazo (33)
Clenbuterol (30b)	Paracetamol (2, 31, 50)
Diclofenac (3, 4, 8, 19, 39)	Phenprocoumon (42)
Digitoxin (38)	Rofecoxib (41)
Fenoterol (25b)	Salmeterolxinafoat (44°)
Fluticason-17-propionat (44b)	Simvastatin (48)
Furosemid (32)	Xylometazolin 9, 10, 29)
Glimepirid (24)	

Die 3 Extrakte waren Efeublättertrockenextrakt (22), Enzianwurzelextrakt (14) und Harnextrakt trächtiger Stuten (49), die 3 Kombinationspräparate Ipratropiumbromid + Fenoterol (22), Ambroxol + Clenbuterol (30) und Salmeterolxinafoat + Fluticason-17-propionat (44). Da sich der Rangplatz 49 (Harnextrakt trächtiger Stuten) nur auf das weibliche Geschlecht bezieht, wurde er aus den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen.

Im nächsten Schritt sollte die Top50-Liste mit dem aus der pharmazeutischen Industrie stammenden Ranking verglichen werden. Dazu wurde aus der insgesamt 100 Medikamente umfassenden Liste eine Teilliste von 50 Medikamenten extrahiert, in der die Ränge nach Verkaufseinheiten vergeben wurden und die absolute Verkaufshäufigkeit aufgeführt wird.

Zusätzlich wird der Rang nach dem Auswahlkriterium „Marktanteil“ festgehalten. Für den Quervergleich wurde auch der Rang, den das jeweilige Medikament nach der Top50-Liste einnimmt, sowie die dort angegebene Verordnungshäufigkeit in die Tabelle aufgenommen. Sie ist unter **Tabelle 2** im Tabellenanhang aufgeführt.

Bei dem Quervergleich ergibt sich eine auffallende Diskrepanz. Nicht nur die Verkaufszahlen bzw. Verordnungshäufigkeiten, sondern auch die Ränge der einzelnen Medikamente zeigen keinerlei Übereinstimmung bis auf das Medikament Norvasc, das in beiden Rankings auf Rang 12 geführt wird. Jedoch ist für dieses Medikament die Verkaufszahlen bzw. Verordnungshäufigkeit um ca 1 Million Einheiten verschieden. In dem Ranking der pharmazeutischen Industrie erhält Bepanthen den ersten Rang, während es in der Top50-Liste nicht vorkommt, sondern im Arzneiverordnungsreport (*SCHWABE UND PAFFRATH 2002*) auf Rang 94 liegt. Weitere Medikamente, die einer ebenfalls sehr offensichtlichen Differenz unterliegen, sind beispielsweise Nexium Mups® mit den Rängen 17 und 66, Zocor® mit den Rängen 25 und 48 oder Vioxx® mit den Rängen 13 und 41. „Viagra®“, „One Touch Ultra®“, „Tebonin®“, „Omeprazol ratiopharm®“, „Valette®“, „Umckaloabo STZ / 750®“, „Accucheck Comfort®“, „Aspirin®“ und „Aspirin Plus C®“, alle unter den ersten 50 der Liste aus der Pharmazeutischen Industrie, tauchen nicht in den oberen 100 Rängen des Arzneiverordnungsreports auf. Bezogen auf die Wirkstoffe ergibt sich für die Liste aus der pharmazeutischen Industrie (in alphabetischer Reihenfolge) folgendes Bild:

Acetylcystein (3)	Hydrochlorothiazid (30, 46)
Acetylsalicylsäure (2, 5)	Insulin Glargin (47)
Alendronsäure (45)	Insulin Isophan (27, 29, 44)
Amlodipin (12)	Ipratropiumbromid (26)
Atorvastatin (9)	Levothyroxin (8)
Budesonid (39)	Losartan (46)
Carvedilol (41)	Metoprolol (11)
Celecoxib (40)	Mirtazapin (48)
Clopidogrel (49)	Moxonidin (34)
Dexpanthenol (1)	Naloxon (28)
Diclofenac (4)	Naturstoffe (6)
Dienogest (14)	Nebivolol (42)
Enalapril (21)	Omeprazol (16, 20, 38, 50)
Esomeprazol (17)	Pantoprazol (15)
Ethinylestradiol (14)	Pelargonium Reniforme (10)
Fenoterol (26)	Pravastatin (33)
Fentanyl (36)	Ramipiril (19, 29)
Fluticason (23)	Rofecoxib (13)
Formoterol (39, 43)	Salmeterol (23)
Ginko Biloba (22)	Sildenafil (37)
Glimepirid (18)	Simvastatin (25)
Glucose – Blut – Test (7, 24, 31)	Tilidin (28)
Humaninsulin (27, 29, 44, 47)	Torasemid (32, 35)

### 3.2 Geschlechterbezogene Angaben zu den Fertigarzneimitteln der Top 50-Liste in der Roten Liste®

Im Folgenden sollten zunächst die Medikamente der Top50-Liste den zugehörigen Indikationsgebieten der Roten Liste® zugeordnet werden (**Tabelle 3** im Tabellenanhang). Es zeigt sich, dass die Arzneimittel mit der Indikation „Analgetika / Antirheumatika“ eine dominierende Stellung einnehmen. Die Liste verzeichnet für sie eine absolute Anzahl von elf verschiedenen Präparaten. Den zweiten Rang nehmen die Arzneimittel aus dem Indikationsgebiet „Antitussiva / Expektorantia“ mit sechs verschiedenen Präparaten ein; es folgen Medikamente aus den Gebieten „Rhinologika“ und „Magen-Darm-Mittel“ mit jeweils vier verschiedenen Präparaten.

Im nächsten Schritt folgte die Erhebung von geschlechterbezogenen Daten in den Einträgen der Roten Liste®. Die Recherche wurde in zwei Bereiche gegliedert. Zuerst wurden die Aspekte „Kontraindikationen“, „Anwendungsbeschränkungen“ und „Nebenwirkungen“ untersucht, für die vom Gesetzgeber keine Angaben gefordert werden. Die Ergebnisse der Recherche sind in **Tabelle 4** im Tabellenanhang dokumentiert.

Die Ausbeute von in der Roten Liste® dokumentierten Geschlechtsunterschieden in diesen Kategorien für die Arzneimittel der Top50-Liste ist gering. Zunächst ist festzuhalten, dass von den 50 Medikamenten 33 keinen Eintrag über geschlechterbezogene Wirkungen aufweisen. Fünf Nennungen sind erfasst, welche geschlechterbezogenen Kontraindikationen betreffen.

- a) Der Dopaminantagonist Metoclopramid, der in der Top50-Liste durch zwei verschiedene Hersteller vertreten ist, ist kontraindiziert bei Patienten, die an prolaktinabhängigen Tumoren leiden.
- b) Der Lipidsenker Atorvastatin und das Antidiabetikum Glimepirid sind kontraindiziert bei Frauen, die sich in gebärfähigem Alter befinden und keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden.
- c) Das Psychopharmakon Opipramol ist bei Prostatahypertrophie mit Restharnbildung kontraindiziert.

Hinsichtlich geschlechterbezogener Anwendungsbeschränkung sind vier Angaben dokumentiert; eine eine geplante Schwangerschaft bei Frauen, die Glimepirid einnehmen, eine zweite die Gefahr einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen unter einer Therapie mit Levothyroxin, die dritte die gleichzeitige Verabreichung von Sildenafil mit Isosorbiddinitrat und die vierte die Gabe von Rofecoxib bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen.

Bezüglich geschlechterbezogener Nebenwirkungen finden sich Angaben zu 14 Arzneimitteln, gehäuft solche, die beim männlichen Geschlecht erwartet werden können (achtmal Gynäkomastie, sechsmal Potenzstörungen bzw. Impotenz). Weiterhin werden dreimal Menstruationsstörungen und dreimal Galaktorrhoe aufgeführt sowie einmal Vaginitis. Es handelt sich also durchweg um Nebenwirkungen, die die Geschlechtsorgane betreffen. Dreimal wird auf mögliche Interaktionen mit Sexualhormonen hingewiesen.

Der zweite Teil der Recherche bezog sich auf die vom Gesetzgeber geforderten Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit. Erwartungsgemäß nehmen die Autoren der Roten Liste® hierzu bei fast jedem Medikament Stellung. Tabellarisch zusammengefasst sind die Ergebnisse in **Tabelle 5** im Tabellenanhang.

#### a) Schwangerschaft

Lediglich in zwei Fällen erbrachte die Recherche keine Angaben seitens der Roten Liste®. Hierbei handelt es sich jeweils um Insulin-Präparate, während Informationen zu anderen Insulinpräparaten, die in der Top 50-Liste nicht vertreten sind, wie zum Beispiel Humalog® durchaus gegeben werden.

#### b) Stillzeit

Keine Erträge erbrachte die Recherche bei folgenden Medikamenten:

- Insulin (2x)

- Myrtol (Gelomyrtol®)

- Levothyroxin (Euthyrox®, L-Thyroxin Henning®)

Insgesamt beläuft sich die Summe von Arzneimitteln ohne Angaben über die Anwendung während der Stillzeit also auf eine absolute Anzahl von fünf.

### 3.3 Geschlechterbezogene Angaben zu den Fertigarzneimitteln der Top 50-Liste in den vom BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie

Die Angaben der Roten Liste® sind aus den für Ärzte und Apotheker bestimmten Informationen für Fachkreise extrahiert. Es erschien möglich, dass diese Dokumente Informationen über geschlechterbezogene Wirkungen der untersuchten Arzneimittel enthalten, die über diejenigen in der Roten Liste® enthaltenen hinausgehen. Die Ergebnisse der Recherche beim BfArM stammen aus zwei verschiedenen Datenbanken, einerseits der Sammlung der Fachinformationen und andererseits der Musterdatenbank. Insgesamt wurden 9 Fachinformationen und 40 Mustertexte aus der Musterdatenbank ausgewertet.

In die Auswertung gingen folgende Kategorien ein:

- Gegenanzeigen
- Warnhinweise
- Nebenwirkungen
- Eigenschaften
- Dosierung

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst und im Tabellenanhang einsehbar.

Gegenanzeigen: Schwangerschaft und Stillzeit sind die häufigsten geschlechterbezogenen Gegenanzeigen, die in den Datenbanken des BfArM genannt werden. Insgesamt betrifft diese Art der Kontraindikation 14 von insgesamt 17 Nennungen. Zweimal werden prolaktinabhängige Tumoren, dreimal Prostataadenom bzw. Prostatahyperplasie und zweimal die gleichzeitige Verabreichung von Sildenafil genannt. Bei 29 Arzneimitteln werden keine geschlechterbezogenen Gegenanzeigen genannt.

Warnhinweise: 8 Arzneimittel sind mit Warnhinweisen versehen, welche nur jeweils eines der beiden Geschlechter betreffen, bei 42 Arzneimitteln gibt es keine Angaben. Auch in dieser Kategorie beziehen sich die meisten Nennungen auf Schwangerschaft und Stillzeit bei jeweils sechs Nennungen. Die restlichen zwei Warnhinweise betreffen die Schilddrüsenhormonpräparate und fordern, bei hyperthyreoten postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel die Schilddrüsenfunktion häufiger zu kontrollieren.

Nebenwirkungen: Insgesamt sind in den Datenbanken des BfArM zu 14 Medikamenten geschlechterbezogene Angaben zu finden, die Nebenwirkungen betreffen. Am häufigsten treten dabei Gynäkomastie (achtmal) Menstruationsstörungen (fünfmal) und Potenzstörungen bzw. Impotenz (ebenfalls fünfmal) auf. Je zweimal werden Galaktorrhoe und Prolaktinerhöhung. Einmal wird Harnverhalt bei Prostataadenom erwähnt.

Eigenschaften: Unter die Kategorie „Eigenschaften“ werden subsummiert Angaben zur

Reproduktionstoxizität – 19 Angaben

Pharmakokinetik in Schwangerschaft und Stillzeit – 12 Angaben

Pharmakodynamik in Schwangerschaft und Stillzeit – 4 Angaben

Pharmakokinetik außerhalb von Schwangerschaft und Stillzeit – 3 Angaben

Pharmakodynamik außerhalb von Schwangerschaft und Stillzeit – 5 Angaben

Wechselwirkungen mit Sexualhormonen – 3 Angaben.

Insgesamt werden also 49 Angaben gezählt, die jedoch auch in diesem Fall nicht 1:1 auf einzelne Arzneimittel zu übertragen sind, da zu einem Medikament auch mehrere Angaben dokumentiert sein können.

Die Sparte Pharmakokinetik bedarf einer genaueren Erläuterung. Sie behandelt neben den Eigenschaften Plazentagängigkeit, Konzentrationsmaxima und Fläche unter der Kurve auch Angaben über den Übertritt in die Muttermilch. Diese Eigenschaft ist hier eingeordnet und nicht unter Reproduktionstoxizität.

Dosierung: Es ist bemerkenswert, dass bezüglich „Dosierung“ keine einzige geschlechtsspezifische Anweisung gegeben wird. Deshalb wird diese Kategorie in der Tabelle nicht aufgeführt.

### 3.4 Vergleich mit Quellen aus den USA

Die bisher zusammengestellten geschlechterbezogenen Angaben zu den Medikamenten der Top 50-Liste wurden einem Vergleich mit den Angaben in den beiden amerikanischen Quellen „CDER“ oder „RxList“ unterzogen. Soweit vorhanden, wurden die SPCs aufgesucht und ausgewertet. Es stellte sich heraus, dass die „CDER“ als Vergleichsquelle weniger ergiebig war als die „RxList“. Zwar existierten zu nahezu jedem Arzneimittel aus der Top 50-Liste Informationen hinsichtlich des Zulassungsverfahrens, jedoch wurden SPCs der CDER lediglich zu 15 Wirkstoffen gefunden. Zusätzlich konnten in der RxList SPCs zu weiteren 9 Wirkstoffen gefunden werden. Zu drei weiteren Substanzen waren in der RxList nur für den Zweck dieser Arbeit unergiebig Patienteninformatoren verfügbar. Keine Informationen ergaben die US-amerikanischen Quellen für folgende 8 Wirkstoffe:

- $\beta$ -Acetyldigoxin
- Ambroxol
- Clenbuterol
- Fenoterol
- Metamizol
- Myrtol
- Pipramol
- Phenprocoumon

sowie für die beiden Pflanzenextrakte.

Es ist zu erwähnen, dass die SPCs der RxList in wesentlichen Zügen deckungsgleich mit den SPCs des CDER sind. Zuweilen nimmt das CDER ausführlicher Stellung zur aktuellen Studienlage, ohne dabei für den Vergleich der TOP-50-Liste hinsichtlich geschlechterbezogener Angaben ergiebiger zu werden.

In **Tabelle 7** sind die Ergebnisse der Recherche tabellarisch zusammengefasst und im Anhang aufgeführt.

### 3.5 Geschlechterbezogene Angaben zu den Wirkstoffen der Fertigarzneimitteln aus der Top 50-Liste in der veröffentlichten Literatur

In diesem Abschnitt werden die in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichten und in der Datenbank Medline erfassten Erkenntnisse über geschlechterbezogene Wirkungen der Arzneimitteln der Top 50-Liste dargestellt. Als Suchbegriffe wurde die Verknüpfung aus dem jeweiligen Wirkstoff mit „sex and human“ bzw. mit „gender“ sowie einige weitere Verknüpfungen verwendet. Im Folgenden ist die Zahl der Treffer für die Wirkstoffe in der Reihenfolge ihres Vorkommens in der Top 50-Liste dokumentiert:

Freiname	Treffer „sex and human“	Treffer „gender“
Levothyroxin	909	116
Paracetamol	191	59
Diclofenac	70	21
Metoprolol	74	29
Atorvastatin	59	32
Acetylcystein	32	12
Xylometazolin	3	1
Ambroxol	1	0
Amlodipin	27	18
Acetylsalicylsäure	647	176
Enzianwurzelextrakt	0	0
Metoclopramid	103	33
Myrtol	0	0
Isosorbid Dinitrat	20	12
Efeublättertrockenextrakt	0	0
Allopurinol	72	15
Glimepirid	2	2
Ipratropiumbromid + Fenoterol	25 + 10	6 + 2
Beta-Acetyldigoxin	7	0
Opipramol	1	0
Metamizol	18	3
Ambroxol und Clenbuterol	1 + 3	0 + 2
Furosemid	132	38
Pantoprazol	4	8
Cetirizin	6	2
Azithromycin	58	9
Insulin Human	8375	803
Digitoxin	18	1
Omeprazol	117	61
Rofecoxib	34	11
Phenoprocoumon	12	5
Captopril	86	21
Salmeterolxinafoat + Fluticason-17-propionat	11 + 24	4 + 12
Clarithromycin	88	44
Simvastatin	99	49
Harnextrakt trächtiger Stuten	nicht gesucht	nicht gesucht

Trotz der teilweise hohen Trefferzahl war die Ausbeute an Erkenntnissen über geschlechterbezogene Wirkungen eher dürftig. Der Hauptgrund ist darin zu sehen, dass viele Publikationen die Wörter „gender“ oder „sex“ im Zusammenhang mit dem Studiendesign enthalten. Es wird dann z.B. darauf hingewiesen, dass die Studienteilnehmer in Alter und Geschlecht gleichmäßig verteilt waren. In diesem Kontexte waren die angezeigten Treffer nutzlos für unsere Intention. Keine relevanten Einträge wurden für die Wirkstoffe Acetylcystein, Allopurinol, Ambroxol, Myrtol, Opipramol und Xylometazolin gefunden. Nicht selten ergab die Recherche, dass keine Geschlechtsunterschiede gefunden wurden. Diese Tatsache ist natürlich relevant für die Frage nach geschlechterbezogenen Wirkungen der Arzneimittel. Im Folgenden werden die geschlechterbezogenen Fundstellen – geordnet nach Indikationsgruppen der Roten Liste® - zusammengestellt:

### Analgetika

Zu Diclofenac, einem Wirkstoff, der insgesamt unter fünf verschiedenen Handelsnamen in der Top 50-Liste geführt wird, ergab die Literaturrecherche kontroverse Angaben zur Häufigkeit gastralere Nebenwirkungen. Keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des Auftretens von Magenbeschwerden fielen in den Studien von LIPSCOMB ET AL. (1997) und RUSSELL (1999) auf. Hingegen geben GARCIA-RODRIGUEZ ET AL. (1992) an, Männer hätten ein höheres Risiko für Hospitalisationen wegen gastrointestinaler Beschwerden als Frauen. JONES (1996) verzeichnet mehr Therapieabbrüche auf Grund von Nebenwirkungen bei Frauen. CARDOE ET AL. (1979) fanden, dass in der Therapie der rheumatoiden Arthritis Frauen unter Diclofenac eine deutlichere Verbesserung der Morgensteifigkeit erfahren. Die Pharmakokinetik sei jedoch Einflüssen durch das Geschlecht nicht ausgesetzt.

Einige ältere Arbeiten beschäftigen sich mit Einflüssen des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Paracetamol, ohne dass sich ein eindeutiges Bild ergibt. MUCKLOW ET AL. (1980) und ABERNETHY ET AL. (1982) fanden bei Männern eine höhere Plasmaclearance als bei Frauen, während DOLLERY ET AL. (1979) keinen Unterschied feststellen konnten. In der Studie von ABERNETHY ET AL. (1982) war auch das Verteilungsvolumen bei Männern höher als bei Frauen. WOJCICKI ET AL. (1979) geben für Frauen eine höhere AUC, eine höhere  $c_{\max}$  und eine längere Plasmahalbwertszeit an als für Männer. Diese Autoren untersuchten auch den Einfluss des Menstruationszyklus auf die Pharmakokinetik von Paracetamol und fanden höhere Werte für AUC,  $c_{\max}$  und  $t_{1/2}$  in der 2. Zyklushälfte.

CRITCHLEY ET AL. (1986) ermittelten in einer Studie zu Paracetamol die Pharmakokinetik im Vergleich zwischen Kaukasiern, West-Afrikanern und Ost-Afrikanern. Bezogen auf die kaukasische Studienpopulation wiesen die Autoren nach, dass die Sulfatierung und Glucuronidierung bei Frauen gegenüber Männern reduziert ist. Einen ähnlichen Trend beobachteten sie auch bei den West-Afrikanern. Andere Geschlechtsunterschiede konnten nicht identifiziert werden. KANE ET AL. (1995) stellten keinen Geschlechtsunterschied der Sulfatierungsgeschwindigkeit fest.

Eine weitere Studie zu der Metabolisierung von Paracetamol lieferten MINERS ET AL. (1983). In dieser Studie wurde die Pharmakokinetik bei Männern, bei Frauen, die orale Kontrazeptiva verwendeten und Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva verwendeten, untersucht. Männer wiesen eine um 22% höhere Clearance auf als die weibliche Kontrollgruppe ohne orale Kontrazeptiva. Ursächlich sei hierfür hauptsächlich die höhere Glucuronidierungskapazität, hingegen sei die Sulfatierung und die Oxidation von Paracetamol frei von Geschlechtsunterschieden. Im Vergleich der weiblichen Populationen untereinander manifestierte sich eine um 49% erhöhte Paracetamolclearance in der Gruppe der Frauen mit oralen Kontrazeptiva. Der Grund ist in einer Induktion der Glucuronidierung (78%) und Oxidation (36%) durch die oralen Kontrazeptiva zu sehen. Die Sulfatierung hingegen bleibt erneut unbeeinflusst. Schließlich beurteilen die Autoren die geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik als klinisch wenig relevant, hingegen sei die Interaktion zwischen Paracetamol und oralen Kontrazeptiva zu beachten. Auch BOCK ET AL. (1994) wiesen nach, dass die Glucuronidierung vom Geschlecht sowie auch von der Einnahme von oralen Kontrazeptiva beeinflusst wird: bei Männern sei sie deutlich höher.

SHENFIELD UND GRIFFIN (1991) beschreiben eine Induktion der Paracetamolglucuronidierung durch orale Kontrazeptiva. BLACK UND ORME (1990) beobachteten erhöhte Spiegel von Ethinylestradiol unter Paracetamolgabe und führen sie auf eine Konkurrenz um die Sulfatierung zurück.

DIVOLL ET AL. (1982) erforschten die Auswirkungen des Paracetamol unter pharmakokinetischen Aspekte vor allem bei älteren Patientengruppen. Dabei wurde festgestellt, dass die Eliminationshalbwertszeit nicht mit dem Geschlecht korreliert. Das Verteilungsvolumen hingegen war bei Männern größer als bei Frauen. Bei beiden Geschlechtern nimmt es jedoch mit dem Alter ab. Die Clearance von Paracetamol nimmt ebenso bei beiden Geschlechtern mit dem Alter ab, ohne dass die Unterschiede statistische Signifikanz erreichen.

Der Verbrauch von Paracetamol als Analgetikum ist bei Frauen höher als bei Männern (*BASSOLS ET AL.* 2002), und auch bei Intoxikationen mit Paracetamol dominiert das weibliche Geschlecht (*VON MACH ET AL.* 2003), besonders in der Gruppe der Jugendlichen (*ANGALAKUDITI ET AL.* 2006). Die antipyretische Wirkung von Paracetamol wurde bei Frauen und Männern als gleich beschrieben (*CARABANO ET AL.* 2005). *HERNAN ET AL.* (2006) berichteten kürzlich, dass das Risiko für die Entwicklung eines Parkinsonoids nach Paracetamol bei Frauen höher sei als bei Männern.

Zu Rofecoxib wurde von *WOLFE ET AL.* (2004) ermittelt, dass die Einnahmedauer bei Männern deutlich länger als bei Frauen ist. Die Wirkung bei Osteoarthritis wird als unabhängig vom Geschlecht beschrieben (*DETORA ET AL.* 2001), und auch das Blutungsrisiko soll keinen Geschlechtsunterschied aufweisen (*HAWKEY ET AL.* 2001). *CASCALES ET AL.* (2003) führten eine Analyse der Beteiligung von Frauen in klinischen Studien zu Rofecoxib durch, die in dem Zeitraum von 1999 bis 2001 in der Medline aufgelistet sind. Dabei stellten sie fest, dass 78,3% der Studien nicht nach Geschlecht stratifizieren und nur in 3 Studien eine unterschiedliche Effektivität des Rofecoxibs mit dem Geschlecht in möglichen Zusammenhang gebracht wird. Letztlich wurde nur in acht Prozent der Studien eine mögliche Abhängigkeit vom Hormonstatus beachtet.

*SCHWARTZ ET AL.* (2002) erforschten die Wirkung von Rofecoxib auf die Pharmakokinetik von Ethinylestradiol und Norethindron, zwei gängigen Bestandteilen von oralen Kontrazeptiva, und stellten keine klinisch relevanten Veränderungen fest. Daher ist davon auszugehen, dass Rofecoxib die Sicherheit von oralen Kontrazeptiva nicht beeinflusst.

Zu Metamizol wurden lediglich Angaben zum Fehlen eines Einflusses der Gestagene Dienogest und Levonorgestrel auf den Metabolismus des Wirkstoffes gefunden (*BALOGH ET AL.* 1990 UND 1991).

Die meisten Arbeiten zu Geschlechtsunterschieden der Wirkung von Acetylsalicylsäure beziehen sich auf die Indikation als Plättchenaggregationshemmer. Eine neue Arbeit zeigt aber auch eine geschlechtsabhängige Wirkung im antiphlogistischen Bereich auf: Das antiinflammatorische Arachidonsäurederivat 14-Epilipoxin A4 zeigt bei Frauen eine positive, bei Männern eine negative Korrelation mit dem Lebensalter (*CHIANG ET AL.* 2006).

## Antiallergika

Zu Cetirizin veröffentlichten PITSIU ET AL. (2004) eine Studie über die Pharmakokinetik in Kindern. Dabei konnte ein linearer Zusammenhang zwischen dem Alter und der Clearance nachgewiesen werden. Dieser Effekt ist bei Mädchen offenbar jedoch geringer ausgeprägt und die Mädchen weisen insgesamt eine geringere Clearance auf, die jedoch ohne klinische Relevanz bleibt.

## Antibiotika

SHAFFER ET AL. (2002) stellten fest, dass weibliches Geschlecht ein Risikofaktor für die Entwicklung von torsades-de-pointes-Arrhythmien unter Makrolidtherapie (Clarithromycin, Azithromycin) ist. GUAY ET AL. (1993) geben hingegen an, dass die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Makrolid-Antibiotika nicht mit dem Geschlecht verknüpft ist. CRAFT UND SIEPMAN (1993) berichten dasselbe für eine Population von pädiatrischen Patienten.

OSATO ET AL. (2001), TORACCHIO UND MARZIO (2003) und JANSSEN ET AL. (2005) fanden heraus, dass eine Resistenz von *Helicobacter pylori* gegenüber Clarithromycin häufiger bei Frauen als bei Männern beobachtet wird. MEYER ET AL. (2002) bestätigen dies in der SHARP-Studie (Surveillance of *H. Pylorii* Antimicrobial Resistance Partnership, 1993 – 1999). Dabei belegen sie eine signifikante Assoziation zwischen Clarithromycin – Resistenz und weiblichen Geschlecht. Hingegen finden zahlreiche Autoren (BOYANOVA ET AL. 1999, FRASER ET AL. 1999, BANOS ET AL. 2000, EUN ET AL. 2003, EBRAHIMI ET AL. 2003, REKRSUPPAPHOL ET AL. 2003, GUMURDULU ET AL. 2004, LWAI-LUME ET AL. 2005), dass die Eradikation von *Helicobacter pylori* mittels Clarithromycin und Omeprazol (s. Magendarmmittel) nicht vom Geschlecht beeinflusst wird. Diesen Befund bestätigen BOYANOVA ET AL. (2004) bei einer Studie zur Resistenz von *Helicobacter pylori* gegenüber Clarithromycin bei bulgarischen Kindern. ELVISS ET AL. (2004) fanden hingegen keine Geschlechtsunterschiede für die Resistenz.

GORSKI ET AL. (1998) stellten fest, dass im weiblichen Organismus Clarithromycin offenbar das CYP3A4-System stärker hemmt, da es unter gleichzeitiger Einnahme von Midazolam – einem klassischen CYP3A4-Substrat – zu verstärkten Interaktionen mit dem Benzodiazepin kommt.

### Antidiabetika

Für das orale Antidiabetikum Glimperid wurden keine Geschlechtsunterschiede im therapeutischen Erfolg festgestellt (*MARTIN ET AL. 2003*). Zu Insulin wurde trotz der hohen Trefferzahl in der MedLine nur eine für unsere Ziel relevante Information gefunden: *MOBERG ET AL. (1995)* berichten, dass die Insulinsensitivität durch den Menstruationszyklus nicht beeinflusst wird.

### Antikoagulantien

*VAN DER MEER (1993)* berichtet, dass kleinere Blutungen unter Phenoprocoumon bei Frauen häufiger auftreten als bei Männern. Für schwere Blutungen wurde jedoch kein Unterschied festgestellt.

### Antitussiva / Expektorantia

Zu Acetylcystein konnten keine publizierten Befunde zu geschlechterbezogenen Eigenschaften festgestellt werden, obwohl insgesamt 19 Treffer zu den Suchbegriffen gender bzw. sex angezeigt wurden. Die Kombination aus Ambroxol und Clenbuterol erwies sich als noch weniger ertragreich. Hier ermittelte die Suchmaschine nur drei Treffer zu den angegebenen Suchbegriffen, keiner davon im Sinne der Fragestellung auswertbar. Zu Myrtol und Efeublätterextrakt blieb die Recherche ohneTreffer.

### Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems

Eine größere Zahl von Publikationen beschäftigt sich mit geschlechterbezogenen Eigenschaften des Betablockers Metoprolol. *ROLLINS (2002)* berichtet, Metoprolol sei bei Männern gleich effizient wie bei Frauen. *GHALI ET AL. (2004)* fanden keine Geschlechtsunterschiede im Erfolg der Behandlung herzinsuffizienter Patienten und *OLSSON ET AL. (1992)* bei der Senkung der Mortalität nach Herzinfarkt mit Metoprolol. Dagegen vermutete *ANDERSON (1988)*, dass das weibliche Geschlecht bei der Therapie der dilatativen Kardiomyopathie mit Betablockern stärker profitiert. Der Anstieg des Serumkaliums fiel bei beiden Geschlechtern gleich aus (*HORLITZ ET AL. 1989*) und bei Männern und Frauen wurde

gleich häufig über kalte Füße geklagt (FELEKE ET AL. 1983). Die HDL-Konzentration blieb bei beiden Geschlechtern gleich (SZOLLAR ET AL. 1990), der Homocysteinspiegel sank nur bei Frauen ab (ATAR ET AL. 2005). KINDERMANN ET AL. (1982) fanden heraus, dass bei Männern unter körperlicher Anstrengung der Testosteronspiegel durch Metoprolol gesenkt wird. Eine Störung der Sexualfunktion bei Männern konnten FRANZEN ET AL. (2001) nicht feststellen.

LABBE AT AL. (2000) legen eine Arbeit über Pharmakogenetik vor. Darin beschäftigen sich die Autoren mit dem metabolisierenden Enzym CYP2D6 und u.a. mit Metoprolol, einem seiner klassischen Substrate. In der Studie wird zwar die hohe Variabilität der Aktivität des Enzyms hervorgehoben, jedoch kann trotzdem festgestellt werden, dass die Metabolisierung des Metoprolols unabhängig von Menstruationszyklus und Hormonstatus ist. Allerdings beobachteten JACK ET AL. (1982) einen Anstieg der AUC durch orale Kontrazeptiva. SCHAAF ET AL. (1987) sowie TAGUCHI ET AL. (2004) fanden keine Geschlechtsunterschiede bei der Pharmakokinetik von Metoprolol.

LUZIER ET AL. (1999) berichteten, dass Frauen bei gleicher Dosis von Metoprolol höheren Konzentrationen ausgesetzt sind als Männer, da bei ihnen maximale Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) und Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) höher als bei Männern sind, wohingegen die Eliminationshalbwertszeit keinen geschlechtsabhängigen Einflüssen unterliegt. Auf diese pharmakokinetischen Unterschiede führen sie den in dieser Studie ebenfalls erhobenen Befund zurück, dass bei Frauen die Herzfrequenz unter Belastung und der diastolische Blutdruck durch Metoprolol effektiver gesenkt werden können.

Für den ACE-Hemmer Captopril sind die Angaben zu Husten als Nebenwirkung nicht einheitlich. Keinen Unterschied zwischen Frauen und Männern fanden LEFEBVRE ET AL. 1992 und WOOD 1995. Dagegen berichten COULTER UND EDWARDS (1987) und YESIL ET AL. (1994), dass unter Captopriltherapie Frauen häufiger unter Husten leiden. Angioödeme und Urtikaria traten ohne geschlechtliche Präferenz auf, wie PILLANS ET AL. (1996) berichten. SUZUKI ET AL. (1988) geben an, dass alle Antihypertensiva mit Ausnahme von Captopril zu sexuellen Dysfunktionen geführt hätten. Keine Geschlechtsunterschiede in der Pharmakokinetik von Captopril fanden MASSANA ET AL. (1997). Dagegen berichten FERRONI ET AL. (1996), dass Lebermikrosomen von Frauen Captopril besser methylieren als die von Männern.

Für Amlodipin wurden geschlechterbezogene Unterschiede festgestellt. KLONER ET AL. (1996) beobachteten, dass Frauen besser auf die blutdrucksenkende Wirkung dieses Calciumantagonisten ansprechen. Diese Wirkung ist unabhängig von einer eventuellen Hormontherapie. Desweiteren berichten PRISANT ET AL. (1999), dass Frauen unter Amlodipin-Therapie seltener über sexuelle Störungen klagen als Männer. Die unerwünschte Arzneimittelwirkung Gingivahyperplasie scheint bei beiden Geschlechtern ohne besondere Präferenz aufzutreten, wohingegen bei einem anderen Calciumantagonisten – Nifedipin – durchaus diese Nebenwirkung gehäuft bei Männern auftritt, wie ELLIS ET AL. (1999) darlegten.

KANG ET AL. (2006) beobachteten bei Frauen eine höhere orale Clearance von Amlodipin als bei Männern. Dagegen fanden ABAD-SANTOS ET AL. (2005) keine Geschlechtsunterschiede der pharmakokinetischen Parameter, obwohl sich – wegen des durchschnittlich geringeren Körpergewichts, wie die Autoren vermuten – höhere Amlodipin-Plasmaspiegel bei Frauen einstellen.

#### Broncholytika/ Antiasthmatica

CHHABRA AND PANDEY (2002) geben an, dass Männer mit Asthma bronchiale besser auf Ipratropiumbromid ansprechen als Frauen. Einen solchen Unterschied konnten ULRIK ET AL. (1992) in einer Gruppe von 6 – 17-Jährigen nicht beobachten. Auch PARTRIDGE UND SAUNDERS (1981) hatten festgestellt, dass weibliche Asthmatiker genauso von einer Ipratropiumgabe profitieren konnten wie männliche. Bei Frauen wie bei Männern wirkte Ipratropiumbromid besser bei COPD und Salbutamol besser bei Asthma (VAN SCHAYCK ET AL. 1991).

Zu Salmeterol führten TAY ET AL. (1997) eine Studie zum Einfluß auf die nasale mucociliäre Clearance im Saccharin-Test durch, bei der kein Zusammenhang zwischen Veränderungen des mucociliären Transportes und dem Geschlecht manifest wurde. In einer weiteren Studie zu Salmeterol berichten MARTIN UND SHAKIR (2001) über eine Pharmakosurveillance-Kohorten-Studie in England, in der unter anderem die Mortalitätsrate bedingt durch Asthma trotz Salmeteroltherapie erfasst wird. Der Vergleich der Raten zwischen Männern und Frauen erbrachte keine signifikanten Unterschiede. VESTBO ET AL. (2004) beurteilten die therapeutische Wirksamkeit eines Kombinationspräparates aus Salmeterol und Fluticason-

17-propionat, wie es dem Medikament auf Rang 23 der Top 50–Liste entspricht, als gleich bei Frauen und Männern.

Zu Clenbuterol taucht in der Literatur zum einen eine Angabe über geschlechtsspezifische Nebenwirkungen bei Männern und Frauen, die die Substanz als Dopingmittel benutzten, auf (*EKLOF ET AL. 2003*), zum anderen ein Bericht über eine Massenvergiftung nach dem Genuss von mit clenbuterol kontaminierter Kalbsleber, bei der keine Unterschiede der Symptomatik zwischen Männern und Frauen aufgefallen waren (*SALLERAS ET AL. 1995*).

Zu Fenoterol wurde nur die Angabe gefunden, dass bei Schulkindern kein Geschlechtsunterschied im Ansprechen besteht (*LIS UND HALUSZKA 1991*).

### Diuretika

*COHEN ET AL. (2003)* stellten fest, dass Frauen unter Furosemidtherapie häufiger eine Hypomagnesiämie entwickeln als Männer. *FRANSON ET AL. (1996)* konstatierten, dass nach Adjustierung der Furosemiddosis an das Körpergewicht Männer eine höhere maximale Natriumexkretionsrate aufwiesen als Frauen. *AUFDERHEIDE ET AL. (1995)* dokumentieren, dass unter Furosemidgabe und daraus resultierender Dehydratation bei Männern seltener ein Mitralklappenprolaps beobachtet wird als bei Frauen. *NARANJO ET AL. (1979)* stellten keine unterschiedliche Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von Furosemid bei Männern und Frauen fest.

### Gichtmittel

Zu Allopurinol wurden keine Hinweise auf geschlechterbezogene Wirkungen gefunden.

### Hormone

Zu Levothyroxin wurden mit dem Suchbegriff „sex“ über 1400 Treffer erzielt, die jedoch zum größten Teil Tierversuche oder die Schilddrüsenphysiologie betrafen. Deshalb wurde die Suche durch Hinzunahme der Suchbegriffe „therapy“ eingegrenzt. Um aus den nun erhaltenen 416 Treffern den Aspekt „Osteoporose“, der ja in einen Warnhinweis in der Roten Liste und den vom BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen

Industrie eingeflossen ist, zu extrahieren, wurde eine weitere Suche mit den Suchbegriffen „women and osteoporosis and levothyroxine and treatment“ durchgeführt. Es wurde dabei klar, dass die Literaturlage zu diesem Punkt keineswegs so eindeutig ist wie angenommen. In Reviews (z.B. HEEMSTRA ET AL. 2006, LAURBERG ET AL. 2005, ROBERTS UND LADENSON 2004) wird die Abnahme der Knochendichte durch Levothyroxin fast durchweg als ein gesichertes Faktum dargestellt; geht man jedoch in die Originalarbeiten, so findet man auch zahlreiche Negativbefunde. Exemplarisch sei die Studie von HAWKINS ET AL. (1994) geschildert. Darin untersuchen die Autoren den Effekt einer Langzeitgabe von L-Thyroxin bei postmenopausalen Frauen auf die Knochendichte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Substitution von Schilddrüsenhormon. Zwischen beiden Gruppen bestanden keine Unterschiede in der Kalziumaufnahme und der täglichen Aktivität. Die Knochendichte wurde in der Wirbelsäule auf Höhe L1 – L4 gemessen. Es wurden keine Unterschiede in der Knochendichte festgestellt. Negativbefunde werden sowohl für eine suppressive Thyroxintherapie (z.B. DE ROSA ET AL. 1995, GORRES ET AL. 1996, LARIJANI ET AL. 2004, HEIJKMANN ET AL. 2005) als auch für eine Thyroxinsubstitution (e.g. ROSS 1994) berichtet. Nur geringe Effekte auf die Knochendichte fanden MIKOSCH ET AL. (2001) und kürzlich KARNER ET AL. (2005). Ob mit der Abnahme der Knochendichte durch Thyroxinbehandlung auch eine Erhöhung des Frakturrisikos einhergeht, ist nicht klar (ROSS 1994).

Als weitere Befunde zu geschlechterbezogenen Wirkungen von Levothyroxin seien erwähnt: Für eine suppressive Therapie brauchten KHMARA ET AL. (2004) bei Männern eine höhere Levothyroxindosis als bei Frauen; andererseits beschrieben SCHLIENGER ET AL. (1992) die mittlere Erhaltungsdosis für die Substitutionstherapie bei Hypothyreoidismus als geschlechtsunabhängig. Bei Bypassoperationen erhöhte die Vorbehandlung mit Levothyroxin nur bei Frauen, aber nicht bei Männern die Mortalität (ZINDRON ET AL. 2002). ALEXOPOULOU ET AL. (2004) berichteten, dass weibliche Patienten unter Östrogengabe und männliche Patienten unter Wachstumshormonbehandlung höhere Levothyroxindosen brauchen als üblich. Dass Levothyroxin verschiedenartige sexuelle Störungen bei hypothyreoten Männern behebt, wird mehrfach berichtet (z.B. JAYAKUMAR ET AL. 1990). Für Thyroxin Henning® wird eine niedrigere Bioverfügbarkeit bei Frauen als bei Männern angegeben (KREHAN ET AL. 2002).

Da Presomen® nur in der Gynäkologie verwendet wird und somit ohnehin nur geschlechtsspezifisch indiziert ist, wurde hierzu keine Literaturrecherche durchgeführt.

## Kardiaka

KLEY ET AL. (1984) untersuchten die Wirkungen von  $\beta$ -Acetyldigoxin und Digitoxin auf die Funktion der Nebenniere. Dabei stellten sich die Autoren die Frage, ob diese Stoffe zu einer Feminisierung des männlichen Organismus führen. Es wurden jedoch nach einer durchschnittlichen Einnahme von 1,9 Jahren normale Plasmakonzentration von adrenalen und gonadalen Steroiden gemessen und es konnte keine Feminisierung nachgewiesen werden.

## Koronartherapeutika

Isosorbiddinitrat wurde von NAKATSU ET AL. (1992) einer pharmakokinetischen Untersuchung unterzogen. Es stellte sich heraus, dass keine geschlechtsabhängigen Unterschiede im Verteilungsvolumen beobachtet wurden. BENNETT ET AL. (1983) fanden eine kürzere Plasmahalbwertszeit bei Männern als bei Frauen. Höhere  $c_{\max}$ - und AUC-Werte bei Frauen wurden von VREE ET AL. (2004) beobachtet; die Autoren führen dies auf das unterschiedliche Körpergewicht von Frauen und Männern zurück.

JANSEN ET AL. (2000) fanden, dass das Geschlecht keinen Einfluß auf die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit stabiler Angina pectoris unter Nitrattherapie hat. Sie geben an, dass sich die Verbesserung der Lebensqualität unabhängig vom Geschlecht vor allem dann einstellt, wenn das Dosierungsmuster asymmetrisch gewählt wird.

## Lipidsenker

Hier ist die Literaturlage dicht, aber nicht einheitlich. Zunächst sollen die Daten zur pharmakologischen Wirkung der Statine zusammengestellt werden. SIMONS (1993) verzeichnet eine geschlechtsunabhängige Reduktion des LDL-C – und Triglyzeridspiegels sowie einen geschlechtsunabhängigen Anstieg des HDL-Spiegels bei Probanden mit Hypercholesterinämie durch eine Statintherapie. KAZUMI ET AL. (1995) wiesen in einer Studie an Patienten mit nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus und zusätzlichem Atheroskleroserisiko nach, dass die Reduktion des LDL-Cholesterols sowie des ApoB durch eine Statintherapie in keinem Zusammenhang mit dem Geschlecht stehen. YOKOYAMA ET AL. (2001) berichten, dass es sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit familiärer Hypercholesterolemie zu einer vergleichbaren Verbesserung der Koronarreserve unter einer

Therapie mit Simvastatin kommt. Schließlich bestätigen auch COLLINS ET AL. (2002), GRESSER ET AL. (2004) und LEE ET AL. (2005), dass Männer und Frauen in gleicher Weise von den kardioprotektiven Wirkungen einer Statintherapie profitieren. Ebenfalls keine Geschlechtsunterschiede in der therapeutischen Effizienz finden TAMBURRINI ET AL. (1992) und KULBERTUS UND SCHEEN (2002) sowie KJEKSHUS UND PEDERSEN (1995) konstatieren, dass auch bei Frauen hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte von der Behandlung mit Simvastatin profitieren.

Demgegenüber berichteten kürzlich COOKE UND HAMMERASH (2006), dass der Zielwert des LDL-Cholesterins bei Männern häufiger erreicht wird als bei Frauen. In der afroamerikanischen Bevölkerung fällt der Anstieg des HDL-Cholesterins durch Simvastatin bei Frauen deutlicher aus als bei Männern (SIMON ET AL. 2006).

Geringe Geschlechtsunterschiede beschreiben DRMANAC ET AL. (2001) bei der Senkung von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden durch Simvastatin. CLIFTON ET AL. (1994) stellten ebenfalls nur geringfügige Geschlechtsunterschiede im Ansprechen auf Simvastatin in Abhängigkeit vom Fettgehalt der Nahrung fest. NAKAJIMA (1999) hingegen gibt an, dass bei postmenopausalen Frauen bei gleicher Dosierung von Simvastatin eine stärkere Reduktion von LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin beobachtet wird als bei Männern. Hingegen bestanden keine Unterschiede bei der Abnahme der Triglyzeride und des HDL sowie der Häufigkeit von Nebenwirkungen. HOOGERBRUGGE UND JANSEN (1999) fanden heraus, dass Männer unter Atorvastatingabe einen HDL-Anstieg verzeichnen, der bei Frauen fehlt. Desweiteren vergrößern sich bei Männern die LDL-C-Lipoproteine; auch dieser Effekt ließ sich bei Frauen nicht beobachten, die jedoch ohnehin größere Lipoproteine besitzen als Männer. PEDRO-BOTET ET AL. (2001) fokussierten auf den Apolipoprotein E Genlocus und seine Beziehung zum therapeutischen Effekt von Atorvastatin. Dabei stellte sich heraus, dass Männer, die das Apo-E2-Allel tragen, eine ausgeprägtere Senkung des LDL-Cholesterins unter Atorvastatin zeigen als Träger des Apo-E3-Allels. Dieser Effekt blieb bei Frauen aus. Zuvor hatten DE KNIJFF ET AL. (1990) berichtet, dass bei familiärer Hypercholesterinämie unter den Patienten mit apoE3-Genotyp Frauen besser auf Simvastatin ansprechen als Männer. SORKIN ET AL. (2005) konstatierten, dass der Apolipoprotein A1-Polymorphismus bei Frauen die Senkung von VLDL und Triglyceriden nach Atorvastatin begünstigt, und Kajinami et al. (2005) berichteten, dass ein bestimmter Polymorphismus des Östrogenrezeptors- $\alpha$  bei Frauen den HDL-Anstieg unter Atorvastatin verstärkt.

Zu Geschlechtsunterschieden in der Pharmakokinetik der Statine liegen ebenfalls einige Studien vor. CHENG ET AL. (1992) geben an, dass bei Frauen unter gleicher Dosierung die Plasmakonzentration von Simvastatin um 20 – 50 % höher ist als bei Männern; sie schlussfolgern, dass dieser Unterschied nicht groß genug ist, um eine Modifikation des Dosierungsschemas zu begründen. Eine Studie zur Pharmakokinetik von Atorvastatin legen GIBSON ET AL. (1996) vor. Sie finden bei Frauen eine jeweils um 10 – 20 % höhere maximale Plasmakonzentration, niedrigere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve sowie kürzere Eliminationshalbwertszeit, Sie gehen davon aus, dass diese Unterschiede nicht klinisch relevant sind.

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen untersuchten CHUNG ET AL. (2000) die Wirkung von Statinen, u.a. Simvastatin, auf die Knochendichte. Dabei stellten sie fest, dass bei Männern die Dichte sowohl im Trochanter major des Femur als auch im Femurhals ansteigt, wohingegen bei Frauen lediglich der Femurhals an Dichte zunimmt. STEIN ET AL. (2001) wiesen eine Reduktion der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase sowohl bei Männern als auch bei Frauen nach.

Einige Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Einfluss der Statine auf die männliche Sexualfunktion. PURVIS ET AL. (1992) stellten fest, dass bei der Reduktion der zirkulierenden LDL-C-Konzentration durch Statine keine merklichen Effekte auf die Funktion der Testes und die Spermienqualität auftreten. KJAER ET AL. (1992) konstatierten, dass bei mit Simvastatin behandelten Männern die Konzentration des Sexualhormon bindenden Globulins (SHBG), nicht aber die Spiegel der Sexualhormone im Blut vermindert waren. Auch DOBS ET AL. (2000) untersuchten den Einfluss von Simvastatin auf die Steroidhormonproduktion in der Nebenniere und den Gonaden bei Männern mit Hypercholesterinämie. Dabei konnten sie keine Veränderungen im Serum bezüglich des Gonadotropinlevels oder des Sexhormon-bindenden Globulins (SHBG) feststellen. Auch der gepoolte Testosteronlevel änderte sich nicht, auch nicht nach Stimulation durch humanes Choriongonadotropin.

Ähnliche Befunde erhielten DOBS ET AL. (2000) in einer weiteren Studie an Männern nach Statintherapie. Dabei wurden basales Testosteron, stimuliertes Testosteron, der Index des freien Testosterons, das follikelstimulierende Hormon, das luteinisierende Hormon und das SHBG auf Veränderungen unter Simvastatin und Pravastatin untersucht. Es wurden keine signifikanten Unterschiede nach 24 Wochen Applikation festgestellt. Ebenfalls

wurden keine Unterschiede der basalen Spermakonzentration, des Ejakulatvolumens oder der Spermienmotilität gefunden. Offenbar bleibt auch die Hormonproduktion in den Gonaden und Nebennieren im weiblichen Organismus unbeeinflusst, wie SANTINI ET AL. (2003) in einer Studie mit Atorvastatin an Patienten mit Typ 2 Diabetes und AZZARITO ET AL. (1992) in einer Studie mit Simvastatin an Patienten mit Hypercholesterinämie zeigten.

Simvastatin ist ein Prodrug und muss im Organismus zum wirksamen Metaboliten hydrolysiert werden. VREE ET AL. (2003) beobachteten, dass diese Hydrolyse bei Frauen schneller verläuft als bei Männern.

Hinsichtlich der Verschreibungshäufigkeit von Simvastatin verzeichnen FEELY ET AL. (2000) ein Überwiegen von Frauen. Moghadasian

### Magendarmmittel

Geschlechterbezogene Angaben zur Effektivität von Metoclopramid wurden nicht gefunden, jedoch ist mehrfach berichtet worden, dass Frauen unter Chemotherapie leichter zum Erbrechen neigen als Männer, so dass Antiemetika häufiger indiziert sind (ROILA ET AL. 1999, TSAVARIS ET AL. 1998). Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen wird mehrfach berichtet, dass das weibliche Geschlecht häufiger von Bewegungsstörungen betroffen ist (PASRICHA ET AL. 2006), besonders im jugendlichen Alter (SIMPSON ET AL. 1986, BATEMAN ET AL. 1985). Bei einem Metoclopramid-Provokationstest sprachen Frauen mit einem stärkeren Prolaktinanstieg an als Männer (GOH ET AL. 1992). KAUPPILA ET AL. (1984, 1987) registrieren eine Auswirkung der metoclopramidbedingten Hyperprolaktinämie auf die Ovarialfunktion. HEATON AND VARRIN (1991) berichten, dass Männer unter Metoclopramid unter einer reduzierten Erektionsfähigkeit leiden. Nur bei Frauen führte Metoclopramid zu einem Anstieg der TSH-Spiegel (BARRECA ET AL. 1981). Bei beiden Geschlechtern reduzierte Metoclopramid die Nierendurchblutung in gleichem Ausmaß (ISRAEL ET AL. 1986).

QUEIROZ ET AL. (2002) untersuchten Faktoren, die eine Helicobacter pylori- Eradikation mittels Pantoprazol erschweren, und identifizierten das männliche Geschlecht als einen solchen erschwerenden Faktor. Zum umgekehrten Schluß kamen MOAYYEDI ET AL. (1997), als sie Omeprazol hinsichtlich seiner Effizienz bei der Helicobacter pylori – Eradikation prüften. PERNG ET AL. (1992) sowie NIV (2005) stellten fest, dass die Heilungsrate von

Duodenalulcera mittels Omeprazol unabhängig vom Geschlecht ist, und MALFERTHEINER ET AL. (2005) erhoben den gleichen Befund für die Heilungsrate von Refluxösophagitiden.

MCBRIDE ET AL. (1997) weisen darauf hin, dass in der Gruppe der 65 bis 74-Jährigen Frauen häufiger mit Omeprazol behandelt werden als Männer. Brandhagen et al. (1995) ermittelten, dass mehr Frauen als Männern Omeprazol ohne korrekte Indikation verordnet wurde. Hinsichtlich einer möglichen mutagenen Wirkung der Kombinationstherapie aus Omeprazol und Clarithromycin fanden GULTEN ET AL. (2002) mehr sister chromatid exchanges (SCE) bei weiblichen Rauchern als bei männlichen Rauchern, während in der Gruppe der älteren Patienten mehr SCE bei Männern als bei Frauen auftraten. Die Hauptstoffwechselwege des Omeprazols führen über eine CYP2C19-abhängige 5'-Hydroxylierung und eine CYP3A4-abhängige Sulfoxidation. Es wurde festgestellt, dass beide bei Frauen und Männern gleich schnell ablaufen (LAINE ET AL. 2000, KIM ET AL. 2002, ZHANG ET AL. 2006). Der Menstruationszyklus hat auf beide Reaktionen keinen Einfluss (KIM ET AL. 2002, ZHANG ET AL. 2006), allerdings wurde beobachtet, dass orale Kontrazeptiva diese Stoffwechselwege hemmen (LAINE ET AL. 2000). In menschlichen Lebermikrosomen wurde eine Hemmwirkung von Ethinylestradiol, Gestoden und Ketodesogestrel, nicht aber von Östradiol und Medroxyprogesteronacetat beobachtet (LAINE ET AL. 2003). ANDERSSON ET AL. (2001) fanden einen Trend zu höheren AUC- und  $c_{\max}$ -Werten bei Frauen. Nach Pantoprazol konnte kein Geschlechtsunterschied in der Erholungszeit der Protonenpumpe festgestellt werden (METZ ET AL. 2002).

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen von Omeprazol finden sich zwei Hinweise: HUGUES ET AL. (2000) beobachteten das Auftreten von Gynäkomastie und KOOP ET AL. (1990) stellten fest, dass der Gastrinanstieg bei beiden Geschlechtern gleich ausfällt.

### Psychopharmaka

Zu Opipramol wurden keine Hinweise auf geschlechterbezogene Wirkungen gefunden.

### Rhinologika

Xylometazolin weist keine Angaben zu geschlechterbezogenen Eigenschaften auf. Mit dem Enzianwurzelextrakt verhält es sich wie mit dem Efeublätterextrakt aus der Gruppe der Expektorantia: Es wurden auch hier keine Treffer erzielt.

### Thrombozytenaggregationshemmer

Es gibt eine breite Literatur zu der Frage, ob Frauen bei der Verabreichung von Acetylsalicylsäure (im englischen Sprachgebrauch Aspirin, deshalb hier synonym benutzt) mit der Indikation Thrombozytenaggregationshemmung unterrepräsentiert sind, Nachdem die Physicians' Health Study, die erste große Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure bei der Primärprophylaxe des Herzinfarkts, nur Männer einbezogen hatte, war ein Geschlechterbias vorprogrammiert. Eine geringere Verschreibungshäufigkeit von Aspirin bei weiblichen Patienten mit KHK oder KHK-Risikofaktoren fanden HUME ET AL. (1993), ULLRICH ET AL. (1992), STAFFORD (2000), ROTHROCK ET AL. (2001), WILLIAMS ET AL. (2003), ABUFUL ET AL. (2005), BROWN ET AL. (2005), STAFFORD ET AL. (2005) und NGUYEN ET AL. (2005). Keine Ungleichheit in der Einnahme von Acetylsalicylsäure bei weiblichen und männlichen Postinfarktpatienten. fanden dagegen HOPPER UND PIERCE (1998). Bei Frauen, die mit einem akuten Koronarsyndrom in die Klinik eingewiesen wurden, war in einer Reihe von Studien (MCLAUGHLIN ET AL. 1996, O'NEILL ET AL. 2002, HARROLD ET AL. 2003, SONSON ET AL. 2004, O'DONNELL ET AL. 2005) die Versorgung von weiblichen Patienten mit Acetylsalicylsäure schlechter als die männlicher Patienten. Andererseits konnten HENDRICKS ET AL. (1999) und HILL ET AL. (1998) für Patientenpopulationen in den USA und kürzlich PERERS ET AL. (2005) für eine schwedische Population diese Beobachtung nicht bestätigen.

Was die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure als Plättchenaggregationshemmer bei Frauen betrifft, so stellen KAIRA ET AL. (2000) fest, dass der Effekt einer vorangegangenen Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure auf die Mortalität eines Schlaganfalls nicht vom Geschlecht abhängt. ESCOLAR ET AL. (1986) untersuchten geschlechtsspezifische Effekte von Aspirin auf Thrombozyten. Zwar wurde sowohl in der männlichen Studiengruppe als auch in der weiblichen Kontrollgruppe eine Blockierung der Bildung von TXB2 beobachtet, jedoch konnte bei Männern die Bildung eines Plättchenthrombus effektiver reduziert werden als bei Frauen. GOLDSCHMIDT-CLERMONT ET AL. (1996) stellen fest, dass Plättchen bei Frauen eine wichtigere Rolle im Rahmen von ischämischen Phasen spielen und einer stärkeren Aggregationshemmung bedürfen als bei Männern. Dem entspricht, dass bei Frauen anders als bei Männern der rezeptorspezifische GP2b/3a Hemmer Integrilin im Vergleich zu Aspirin effektiver ist. KJELDSSEN ET AL. (2000) schlussfolgern in der Publikation der HOT (Hypertension Optimal Treatment) Studie, dass bei der Herzinfarktprophylaxe für Frauen die Einstellung auf einen niedrigen diastolischen Blutdruck das wichtigste

Therapieziel sein sollte, für Männer zusätzlich jedoch die Plättchenaggregationshemmung mit 75 mg Acetylsalicylsäure signifikante Erfolge bringt. Von entscheidender Bedeutung sind die Ergebnisse der Women's Health Study (RIDKER ET AL. 2005), die bei der Primärprävention mit Acetylsalicylsäure bei Frauen – im Gegensatz zu den früheren Befunden bei Männern - keine Reduktion des Risikos, einen Herzinfarkt zu erleiden oder an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben zeigen; dagegen kam es –wiederum anders als bei Männern - zu einer signifikanten Senkung des Schlaganfallrisikos. Möglicherweise gibt es einen Zusammenhang zwischen diesen Beobachtungen und Geschlechtsunterschieden der Aspirinresistenz. Bei Frauen wurde wiederholt mehr Non-Responder gefunden als bei Männern (CHEN ET AL. 2004, MEHTA ET AL. 2006, ABACI ET AL. 2006, LEPANTALO ET AL. 2006). TARJAN ET AL. (1999), CHRISTIAENS ET AL. (2002) und BERROUSCHOT ET AL. 2006 fanden jedoch keine unterschiedliche Ansprechrate der Geschlechter.

Eine Reihe von Publikationen widmet sich der Frage eines Geschlechtsunterschiedes in der Pharmakokinetik von Acetylsalicylsäure. HUSTED ET AL. (1983) fanden keine pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Probanden unterschiedlichen Geschlechts. TRNAVSKA UND TRNAVSKY (1983) beobachteten signifikante Unterschiede in den Plasmaspiegeln von freier Salicylsäure nach oraler Gabe, die offenbar mit einer unterschiedlichen Absorptionsrate und Elimination zusammenhängen. Demzufolge bewirkt die bei Männern geringere Aufnahme geringere Plasmaspitzen. Die korrespondierenden AUCs waren stets signifikant kleiner. Weiterhin war die Eliminationsrate bei Männern höher als bei Frauen. Da Männer also bei gleicher gewichtsadjustierter Dosis geringere Plasmaspiegel von freier Salicylsäure erreichen, fordern die Autoren, diese Unterschiede in der Therapie zu berücksichtigen.

Auch MINERS ET AL. (1986) ermittelten, dass die Clearance von Aspirin bei Männern höher ist als bei Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva verwenden. Diese Tatsache führen sie auf die stärkere Aktivität der Glycinkonjugation bei Männern zurück. Wenn man Frauen, die mit oralen Kontrazeptiva verhüten, und solche, die dies nicht tun, vergleicht, ergibt sich bei ersteren eine höhere Clearance, die dem Wert bei Männern nahe kommt. Hingegen ist bei beiden Frauensubgruppen im Vergleich zu Männern die AUC sowie die Eliminationshalbwertszeit höher und die Plasmahydrolyse geringer. Die Autoren leiten daraus die Forderung ab, die unterschiedlichen hormonellen Voraussetzungen bei der Therapie von Mann und Frau zu berücksichtigen.

GREENBLATT ET AL. (1986) weisen darauf hin, dass das Alter bei Frauen hinsichtlich der Salicylat-Clearance ein modulierender Faktor ist. Je älter die Patientinnen sind, desto geringer ist die Clearance; ein Befund, der bei Männern in derselben Studie nicht auftrat.

Eine Studie zur Pharmakokinetik von Acetylsalicylsäure von MOJAVERIAN ET AL. (1987) ergab, dass Frauen größere Magenverweildauern und Verzögerungen der Magenentleerungszeit aufweisen. Daraus resultieren geschlechtsabhängig unterschiedliche Absorptionsmuster bei Mann und Frau.

AARONS ET AL. (1989) hingegen finden in ihrer Untersuchung, dass die Pharmakokinetik von Aspirin gemessen an den Parametern Clearance, steady-state Verteilungsvolumen und terminale Halbwertszeit geschlechtsunabhängig ist. Die Konzentrations – Zeit – Profile der Salicylsäure zeigten keine Geschlechtsunterschiede und waren bei den verschiedenen Applikationsformen vergleichbar. Jedoch wurden Unterschiede festgestellt in der Absorptionszeit, ohne dass die Bioverfügbarkeit verschieden ist .

### 3.6 Angaben der Hersteller zu geschlechterbezogenen Daten für die Fertigarzneimittel der Top 50-Liste

Die erste Kontaktaufnahme mit den Herstellern der Produkte erfolgte via Telefon. Dabei konsultierte ich den jeweiligen Produktbetreuer des betreffenden Arzneimittels. Ich erläuterte, dass ich im Rahmen meiner Doktorarbeit in der Rubrik „Anfrage beim Hersteller“ Auskünfte zur Fragestellung nach geschlechterbezogenen Unterschieden dokumentieren wolle. Daraufhin teilte man entweder sofort am Telefon mit, dass es keine Anhaltspunkte dafür gäbe, und beendete das Gespräch oder man erbat sich Zeit, um der Frage auf den Grund zu gehen. In diesem Falle erhielt ich dann per Post, per e-Mail oder per Telefon die betreffenden Ergebnisse. Diese Resultate wurden in Form von Abstracts, Volltexten – dabei handelt es sich sowohl um firmeneigenes Material als auch um Texte aus der Medline – oder einer Äußerung des Produktbetreuers übermittelt. Einen Überblick gibt **Tabelle 8** im Tabellenanhang .

Mit der Aussage „kein feedback“ wertete ich die Situation, dass auf telefonische oder elektronische Anfrage keine bzw. keine arzneimittelspezifische Antwort seitens des Herstellers gegeben wurde. Im Ganzen blieb eine Antwort des Herstellers in 12 Fällen aus oder war nicht arzneimittelspezifisch. So befinden sich zehn Produkte eines einzigen Herstellers auf der Top 50-Liste, und auf konkrete Anfrage nach bekannten Geschlechtsunterschieden bezogen auf jedes einzelne dieser Arzneimittel sendete dieser jeweils lediglich den gleichen Zeitungsartikel – „Männer, Frauen und Medikamente: Der kleine Unterschied ist so wichtig“ von Elisabeth Thesing-Bleck - , der darauf abhebt, dass die Unterschiede zwischen Mann und Frau sich auch in ihrem Fremdstoffmetabolismus manifestieren. Eine Auswertung zu den betreffenden Produkten war somit nicht möglich, das Recherche-Resultat wurde als „kein arzneimittelspezifisches feedback“ gewertet.

Neunmal konnten die Hersteller auf Daten zu Geschlechtsunterschieden bei ihren Präparaten hinweisen. In 25 Fällen ergab sich bei den Nachforschungen der Produktbetreuer, dass ihnen keine Geschlechtsunterschiede zu ihren Produkten bekannt waren.

Weiterhin ist die Inhomogenität der Herstellerantworten zum Wirkstoff „Diclofenac“ zu erwähnen: Während einer der Hersteller bei Diclofenac ebenso wie bei allen seinen anderen

Präparaten zu geschlechterbezogenen Wirkungen gar keine Stellung bezieht und eine zweite Firma kade sich ebenfalls nicht äußert, teilt Novartis mit, dass die besten Effekte mit Diclofenac bei Frauen über 80 Jahren erzielt werden, jedoch keine Geschlechtsunterschiede der Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis bestehen. Im Weiteren berichtet Novartis, dass bei Frauen eine ausgeprägtere Verbesserung der spinalen Mobilität und bessere Effekte auf die morgendliche Steifheit unter der Einnahme von Diclofenac bewirkt werden als bei Männern. Dies entspricht der Publikation von *CARDOE ET AL.* (1979). Die Firma Hexal teilt mit, dass Risikofaktoren für Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt nicht geschlechtsabhängig zu sein scheinen.

### **3.7 Geschlechterbezogene Angaben zu den von der EMEA seit 1996 zugelassenen Arzneimitteln**

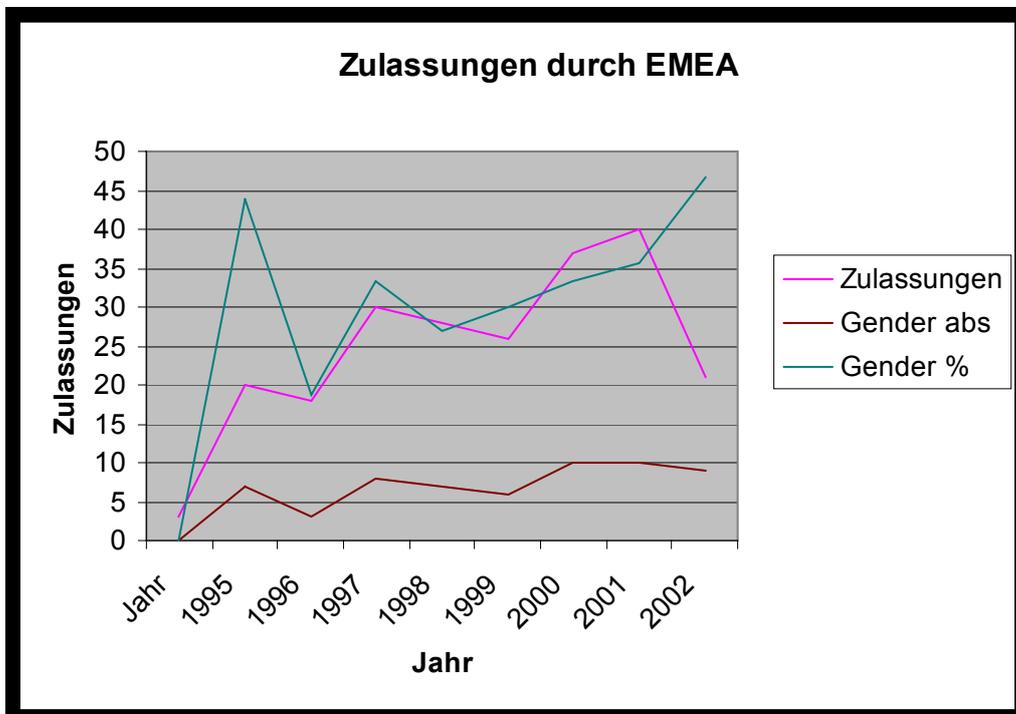
Zunächst wurde ermittelt, ob es Überschneidungen zwischen den Wirkstoffen der Präparate aus der TOP-50-Liste und den Wirkstoffen der von der EMEA seit 1995 zugelassenen Arzneimittel gibt. Es ist zu konstatieren, dass von den Wirkstoffen der Top 50-Liste seit Amtsaufnahme der EMEA lediglich Insulin durch Letztere autorisiert wurde. Dann wurde ein Profil der Zulassungen durch die EMEA erstellt. Es wurde erst einmal untersucht, bei welchen Arzneimitteln überhaupt geschlechterbezogene Angaben erscheinen. Im Folgenden wurden alle Impfstoffe und nur für ein Geschlecht bestimmten Arzneimittel – bspw. Arzneimittel zur Therapie einer erektilen Dysfunktion bei Männern oder Hormonsubstitutionspräparate bei Frauen – exkludiert. Anschließend wurde für die verbliebenen Arzneimittel der Anteil mit geschlechterbezogenen Angaben ermittelt. Für die nicht zugelassenen Arzneimittel wurde eine separate Berechnung durchgeführt. Daraus resultiert **Tabelle 9** im Tabellenanhang.

Sodann wurden die Medikamente mit geschlechterbezogenen Angaben einer genaueren Betrachtung unterzogen und zusammengestellt, welche Informationen seitens der EMEA geliefert werden. Die Ergebnisse sind tabellarisch in **Tabelle 10** erfasst und dem Tabellenanhang beigefügt.

Hinsichtlich des Indikationsspektrums der von der EMEA zugelassenen Arzneimittel mit geschlechterbezogenen Angaben sind die Medikamente für die antivirale Therapie (13

Zulassungen), die Antihypertensiva (8 Zulassungen) und die Antidiabetika (7 Zulassungen) besonders prominent.

Nun wurde die Frage untersucht, ob im zentralen europäischen Zulassungsverfahren eine historische Entwicklung bei der Berücksichtigung von geschlechterbezogenen Eigenschaften der Arzneimittel und deren Bedeutung für eine Arzneimitteltherapie zu erkennen ist. Die folgende Abbildung zeigt, dass für den Zeitraum zwischen 1995 und 2003 eine solche Tendenz nicht sicher abgelesen werden kann.



#### **4. Diskussion**

Die Erwartung, dass Ergebnisse geschlechterbezogener Arzneimittelforschung gegenwärtig in den Informationsquellen für das ärztliche Personal eine sehr untergeordnete Rolle spielen, wurde in den durchgeführten Recherchen bestätigt. Dabei wurde die Auswahl der Recherchequellen aus der Sichtweise der in Deutschland praktizierenden Ärzte gestaffelt. Zuerst wurde der Blick in die Rote Liste® gerichtet, dann in die vom BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie. Will man darüber hinaus noch weitere Informationsquellen einsehen, so wird man vermutlich per Internet in internationalen Quellen, z.B. bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), suchen. Als nächste Stufe kommt eine eigene Literaturrecherche in der publizierten Literatur, z.B. über die Datenbank Medline, in Frage. Schließlich kann man sich auch an den Hersteller wenden und von ihm geschlechterbezogene Informationen anfordern.

##### **4.1. Analyse der Daten aus der Roten Liste® und den vom BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie bzw. der Musterdatenbank des BfArM**

Vor allem in den leicht zugänglichen Informationsquellen – als solche sind die Rote Liste® sowie die Fachinformationen anzusehen, wobei die Angaben in der Roten Liste® auf den Fachinformationen beruhen – sind geschlechterbezogene Daten selten zu finden, wenn man von der ausführlich dargestellten Datenlage zu Schwangerschaft und Stillzeit absieht. Bei 10 Präparaten wird auf Impotenz, Gynäkomastie, prolaktinabhängige Tumoren oder Harnverhalt bei Prostatavergrößerung hingewiesen. Andere geschlechterbezogene Daten tauchen bis auf eine Osteoporosewarnung für Frauen unter Thyroxinbehandlung nicht auf.

Wie bereits eingangs erwähnt beruhen die Angaben in der Roten Liste® auf den Fachinformationen beziehungsweise Musterdatenbanken, die beim BfArM eingesehen werden können. Konsequenterweise sollten deshalb keine Diskrepanzen zwischen beiden Informationsquellen bestehen. Die Recherche ergab jedoch einige Differenzen:

#### 4.1.1. L-Thyroxin Henning®:

Während die Rote Liste® keinerlei Angaben macht, findet man in der Musterdatenbank des BfArM den Warnhinweis, dass man bei hypothyreohen postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko zur Vermeidung supraphysiologischer Levothyroxinblutspiegel die Schilddrüsenfunktion häufiger kontrollieren sollte. Auf der anderen Seite zitiert die Rote Liste® für Euthyrox® von Merck, das ebenfalls Levothyroxin als Wirkstoff enthält, den Warnhinweis des BfArM in nahezu identischer Wortwahl. Ferner sind in der Musterdatenbank als Nebenwirkung Menstruationsstörungen dokumentiert, die für beide Levothyroxinpräparate in der Roten Liste® keine Beachtung finden. Allerdings tauchte diese Nebenwirkungswarnung in der publizierten Literatur unter den eingegebenen Suchwörtern und den daraus resultierten Treffern auch nicht auf.

#### 4.1.2. Sortis®:

Hierzu liefert die Fachinformation die Zusatzinformation, dass die Pharmakokinetik von Atorvastatin bei Frauen ( $c_{\max}$  20% höher und AUC 10% höher) und Männern unterschiedlich ist, jedoch wird diese Tatsache – ebenso wie durch die Autoren der zu Grunde liegenden Studie (*GIBSON ET AL. 1996*) – als klinisch bedeutungslos eingestuft. Vermutlich ist das der Grund, weshalb die Rote Liste® diese Information nicht aufnimmt. Des Weiteren gibt die Fachinformation an, dass keine geschlechtsabhängige Wirkung auf das Lipidprofil besteht. Derartige Negativbefunde sind jedoch grundsätzlich in der Roten Liste® nicht zu finden.

#### 4.1.3. Amaryl®:

Hierzu gibt die Fachinformation die Zusatzinformation, dass bei Männern und Frauen die Pharmakokinetik ähnlich ist.

#### 4.1.4. Berodual® N:

Die Fachinformation macht deutlich, dass es infolge der anticholinergen Wirkung des Kombinationspartners Ipratropiumbromid insbesondere bei Patienten mit vergrößerter Prostata zum Harnverhalt kommen kann; in der Roten Liste® taucht diese Komplikation nur in Zusammenhang mit Wechselwirkungen mit Anticholinergika allgemein auf.

#### 4.1.5. Novodigal®:

Hier finden sich in Umkehrung der üblichen Situation mehr Angaben in der Roten Liste® als in der Musterdatenbank des BfArM: Die Musterdatenbank des BfArM erwähnt nicht die in der Roten Liste® angeführte seltene Nebenwirkung Gynäkomastie. Der Grund dürfte in der widersprüchlichen Literaturlage zu finden sein (s.unter 3.5)

#### 4.1.6. Vioxx®:

Während der vom BfArM genehmigten Fachinformation der pharmazeutischen Industrie zu entnehmen ist, dass es unter Rofecoxib – Einnahme in seltenen Fällen zu Menstruationsstörungen kommen kann, erwähnt die Rote Liste® diese unerwünschte Wirkung erst in der Auflage von 2004, aber noch nicht in der Auflage von 2003.

#### 4.1.7. Zocor®:

Die Rote Liste® enthält dem Leser vor, dass Patienten – laut Fachinformation – infolge der Simvastatin-Applikation eine erektile Dysfunktion entwickeln können.

Es ist nach dieser Aufzählung ersichtlich, dass nicht alle Informationen aus den Fachinformationen beziehungsweise der Musterdatenbank des BfArM in die Rote Liste® einfließen. Zur Erklärung kann das Vorwort der Roten Liste® herangezogen werden, in dem konstatiert wird, dass „, die Texte nicht wortwörtlich die Gebrauchsinformationen für Fachkreise wiedergeben, sondern knapp formuliert sind. (...) Deshalb wird empfohlen, immer auch die aktuelle Fachinformation zu Rate zu ziehen.“. In einem Telefongespräch mit dem Sekretariat der Roten Liste® wurde präzisiert, entscheidend für die Verfasser sei nicht die wörtliche, sondern vielmehr die inhaltliche Übereinstimmung der Aussagen in den verschiedenen Medien. Weiterhin wird erklärt, dass die Angaben in der Roten Liste® in Kurzform häufig nicht individuelle Unterschiede der Präparate verschiedener Hersteller berücksichtigen. Diese Differenzierung sei ausführlichem Informationsmaterial wie den Fachinformationen oder SPCs vorbehalten.

Als weitere Hypothese zur Erklärung für die Differenzen zwischen den Angaben in der Roten Liste® und denjenigen in den Fachinformationen bietet sich die Vermutung an, dass die Rote Liste® geschlechterbezogene Unterschiede z.B. in der Pharmakokinetik nur dokumentieren würde, sofern sie klinisch relevant erscheinen, d.h. sofern sich vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Kinetik bei Frauen und Männern auch unterschiedliche

Dosierungsanweisungen für Frauen und Männer ergeben. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass eine nicht lebensbedrohliche Nebenwirkung erst dann in den Text der Roten Liste® aufgenommen wird, wenn sie bei einer vorher festgelegten Anzahl von Patienten auftritt. Auf eine diesbezügliche Nachfrage verneinte das Sekretariat der Roten Liste® diese Vermutung, verwies jedoch darauf, dass man seitens der Verfasser darauf angewiesen sei, welche Informationen die pharmazeutischen Unternehmen liefern.

Weder die Rote Liste® noch die Fachinformationen bzw. die Musterdatenbank dokumentieren die nicht Schwangerschaft und Stillzeit betreffenden geschlechterbezogenen Daten in systematisierter Form. Ein Ansatz dazu – im Prinzip ähnlich, wie er für geriatrische und leber- oder niereninsuffiziente Patienten bereits teilweise in den Fachinformationen bzw. Musterdatenbanken unter der Rubrik „Besondere Populationen“ oder „Besondere Patientengruppen“ realisiert ist - ist bisher für Geschlechtsunterschiede nicht eingeführt worden. Denkbar wäre ein simples Hinzufügen der Patientencharakteristik „Geschlecht“, wie es teilweise in den SPCs des CDR oder der EMEA umgesetzt wird. Eine solche Kategorie müsste dann auch die erhobenen Negativbefunde dokumentieren. In der Literatur findet sich nicht selten die Angabe, dass Geschlechtsunterschiede gesucht, aber nicht gefunden wurden. Auch das ist ja eine klinisch bedeutsame Information.

#### **4.2. Vergleich der deutschen Quellen mit den Datenbanken des FDA und der Rxlist**

Die Auswertung der Datenquellen aus den USA verdeutlicht, dass man dort dem Aspekt „Gender“ bei der Arzneimitteltherapie eine größere Aufmerksamkeit widmet. Wie bereits im Abschnitt Resultate beschrieben, konnten allerdings 11 Arzneimittel der Top 50-Liste nicht in den Vergleich einbezogen werden, da in den amerikanischen Quellen keine an den Arzt gerichteten Aufsätze über die darin enthaltenen Wirkstoffe gefunden wurden. Zu 38 Arzneimitteln konnte demnach ein Vergleich durchgeführt werden. Unterschiede ergaben sich für folgende 16 Wirkstoffe:

##### **4.2.1 Acetylcystein:**

Die RxList weist darauf hin, dass es keine Untersuchungen zur Geschlechtsabhängigkeit der Pharmakokinetik von Acetylcystein gibt.

#### 4.2.2 $\beta$ -Acetyldigoxin und Digitoxin:

Die in der Roten Liste® angeführte Nebenwirkung Gynäkomastie taucht in der Rxlist nicht auf (s. aber die Bemerkung unter 4.1.5).

#### 4.2.4 Amlodipin:

In Amerika beobachtet man offenbar die bekannten Nebenwirkungen von Amlodipin häufiger bei Frauen als bei Männern. Gynäkomastie wird in der Rxlist jedoch nicht als Nebenwirkung dokumentiert; die Datenlage in der publizierten Literatur ist dazu auch schwach (ZOCHLING ET AL. 1994, CORNES AND HOLE 2001, KOMINE ET AL. 2003).

#### 4.2.5 Atorvastatin:

Zusätzlich zu den Angaben in den deutschen Informationsquellen finden sich folgende beobachteten Nebenwirkungen, für die ein kausaler Zusammenhang jedoch nicht behauptet wird: fibrozystische Veränderung der Mamma, vaginaler und uteriner haemorrhagischer Infarkt, Metrorrhagie, Brustvergrößerung, abnorme Ejakulation.

#### 4.2.6 Azithromycin:

Wiederum wird der Interessierte besser durch die amerikanischen Quellen mit Informationen versorgt als durch die deutschen Quellen. Die Rxlist konstatiert, dass primär keine Unterschiede in der Wirkung des Wirkstoffs zwischen den Geschlechtern bestehen, liefert jedoch die zusätzliche Angabe, dass sich der Wirkstoff auch in das Ejaculum, die Prostata, das Ovar, den Uterus und die Salpinx verteilt, für ein häufig gegen sexuell übertragbare Infektionen eingesetztes Antibiotikum keine unwichtige Tatsache.

#### 4.2.7 Cetirizin:

Zu diesem Wirkstoff führt die RxList Nebenwirkungen auf, die beobachtet wurden, aber nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Arzneimitteleinnahme stehen, nämlich Dysmenorrhoe, Brustschmerzen bei Frauen, intermenstruelle Blutungen, Menorrhagie und Vaginitis. Die Inzidenz von Nebenwirkungen generell wird als geschlechtsunabhängig angegeben

#### 4.2.8 Clarithromycin:

Im Gegensatz zu den deutschen Quellen warnt die SPC des CDER vor der Gefahr von QT-Verlängerung, ohne allerdings auf die besondere Empfindlichkeit von Frauen für diese Nebenwirkung hinzuweisen. Ferner wird darauf hingewiesen, dass ein Hörverlust unter Clarithromycin häufiger bei älteren Frauen eintritt.

#### 4.2.9 Diclofenac:

Zu Diclofenac findet man beim CDER die Angabe, dass die Nebenwirkungshäufigkeit vom Geschlecht unabhängig ist.

#### 4.2.10 Glimepirid:

Dies ist einer der Stoffe, für den die Rxlist im Gegensatz zu den deutschen Quellen einen Negativbefund zur Frage einer geschlechtsabhängigen Pharmakokinetik nennt. Unter den Wechselwirkungen führt die Rxlist im Gegensatz zu den deutschen Quellen die gleichzeitige Einnahme von Östrogenen oder oralen Kontrazeptiva auf, da diese blutzuckersteigernd wirken und so eventuell die beabsichtigte Wirkung aufheben könnten.

#### 4.2.11 Isosorbiddinitrat:

Die SPC des CDER weist darauf hin, dass die Pharmakokinetik nicht geschlechtsabhängig ist.

#### 4.2.12. Levothyroxin:

Zusätzlich zu der Angabe des BfArM hinsichtlich der Osteoporosegefahr bei postmenopausalen Frauen und den Wechselwirkungen mit Östrogenen und oralen Kontrazeptiva erklärt die SPC des CDER, dass ein früher geäußelter Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mammacarcinoms in der Langzeittherapie mit Levothyroxin nicht bestätigt wurde.

#### 4.2.13 Pantoprazol:

Der Umgang der Rxlist mit dem Genderaspekt bei diesem Wirkstoff kann als vorbildlich bezeichnet werden. Während in den deutschen Informationsquellen keinerlei geschlechterbezogene Angaben gemacht werden, liefert die SPC des CDER eine Fülle von interessanten Hintergrundinformationen: Die pharmakokinetische Situation wird so charakterisiert, dass sie für den behandelnden Arzt transparent wird: AUC und  $c_{\max}$  sind bei

Frauen höher, die Clearance hingegen gleich. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Unter den Interaktionen werden auch solche mit oralen Kontrazeptiva aufgeführt und in dem Sinne bewertet, dass ebenfalls keine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Effektivität des Wirkstoffs sowie die Inzidenz von Nebenwirkungen wird als vergleichbar bei Frauen und Männern angegeben, hingegen werden folgende geschlechterbezogene Nebenwirkungen genannt: Brustschmerz, Dysmenorrhoe, Epididymitis, Impotenz, Prostataveränderungen, Skrotalödem und Vaginitis.

#### 4.2.14 Rofecoxib:

Der SPC des CDER berichtet im Gegensatz zur Roten Liste® 2004 und der alten vom BfArM genehmigten Fachinformation der pharmazeutischen Industrie von einer geschlechtsunabhängigen Pharmakokinetik. Es werden keine Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva festgestellt. Als mögliche Nebenwirkungen ohne gesicherten kausalen Bezug zur Arzneimitteleinnahme, die in den deutschen Quellen nicht aufgeführt sind, werden Brustvergrößerung, maligne Mammaneoplasien, maligne Prostataneoplasien, klimakterische Symptome, menstruelle Beschwerden bzw. Unregelmäßigkeiten sowie Vaginitisaufgeführt.

#### 4.2.15 Simvastatin:

Die SPC des CDER führt auf, dass unter Simvastatin eine geringe basale Plasmatestosteronspiegelreduktion beim Mann auftritt, die aber klinisch unbedeutend bleibt. Die Nebenwirkungen Gynäkomastie erektile Dysfunktion und Libidoverlust, die in den deutschen Quellen nicht auftauchen, werden ebenfalls genannt.

#### 4.2.16 Salmeterol + Fluticason:

Die SPC des CDER weist darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Salmeterol nicht auf Geschlechtsunterschiede hin untersucht wurde. In der SPC zu Fluticason wird festgestellt, dass keine Geschlechtsunterschiede der Pharmakokinetik gefunden wurden. Sie nennt die zusätzlichen geschlechterbezogenen Nebenwirkungen Dysmenorrhoe, irreguläre Menstruationszyklen, Vaginitis, Vulvovaginitis und vaginale Candidiasis: ob letztere nur routinemäßige Nennungen bei Glucocorticoiden ohne Ansehen des Applikationsweges sind, ist nicht klar.

Abschließend gilt festzuhalten, dass die amerikanischen Quellen zu einer Reihe von Wirkstoffen mehr geschlechterbezogene Information liefern als die deutschen Quellen, was

sich vor allem bei den Nebenwirkungen niederschlägt. Nicht immer ist jedoch die Datengrundlage für diese zusätzlichen Nennungen erkennbar. Auch Negativbefunde werden nicht selten aufgeführt; in den deutschen Quellen unterbleibt dies offenbar grundsätzlich.

#### **4.3. Geschlechterbezogene Daten in den Summary of Product Characteristics (SPCs) der EMEA**

Für die Arzneimittel der Top 50-Liste erbrachte der Quervergleich mit der Website der EMEA keine ergänzenden Daten im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede, da nur ein Wirkstoff der Liste, nämlich Insulin, von der EMEA im beobachteten Zeitraum zugelassen wurde. Jedoch konnten die Daten der EMEA nicht zu einer Ergänzung hinsichtlich der Frage von Geschlechtsunterschieden bei der Insulintherapie beitragen.

Um trotzdem einen Eindruck davon zu gewinnen, wie die EMEA mit der Frage nach geschlechterbezogenen Daten umgeht, wurden die SPCs der seit 1995 zugelassenen Arzneimittel ausgewertet. Auch bei der EMEA sind – ebenso wie in den Informationsquellen des BfArM – überwiegend keine Hinweise auf Geschlechtsdifferenzen vorzufinden: nur 33 % der SPCs enthalten solche Daten. Dennoch gilt es festzuhalten, dass in den Fällen, in denen zu Geschlechtsunterschieden Stellung genommen wird, die Produktzusammenfassung des betreffenden Arzneimittels jeweils eine Rubrik „Besondere Populationen“ führt und diese unter anderem mit der Gruppe „Geschlecht“ untergliedert. Bekannte Geschlechtsunterschiede werden beschrieben, wenn Negativbefunde vorliegen, wird dies vermerkt. Dieses Verfahren ist nachahmenswert, da es die Transparenz der Datenlage für den behandelnden Arzt deutlich erhöht. Allerdings fehlt auch in den SPCs der EMEA noch immer eine systematische Erfassung geschlechterbezogener Daten; nur ein Drittel der SPCs führten diese Kategorie auf.

Eine untergeordnete Fragestellung galt der historischen Entwicklung der Aufmerksamkeit für geschlechterbezogene Daten. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Frage nach dem Geschlecht als einer der Determinanten der Arzneimittelwirkung in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts zunehmend in das öffentliche Interesse und in den Blick der regulatorischen Behörden gerückt ist und dass aus diesem Grunde zunehmend derartige Angaben in den SPCs auftauchen müssten. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden

(Abb.1); allerdings ist die für die Auswertung zur Verfügung stehende Zeitspanne möglicherweise zu kurz, um die vorausgesagte Entwicklung erfassen zu können.

#### **4.4. Bewertung der Herstellerantworten**

Per Gesetzesänderung sind die pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der zwölften Novelle des Arzneimittelgesetzes seit dem 30.06.2004 dazu angehalten, Angaben zu einer angemessenen Beteiligung von Männern und Frauen als Prüfteilnehmer im Rahmen klinischer Prüfungen zur Zulassung zu machen. Da die Unternehmer bisher diesen Aspekt vernachlässigen durften, war zu erwarten, dass viele von ihnen geschlechterbezogene Daten gar nicht erheben und insofern zur Frage nach Geschlechtsunterschieden bei Arzneimitteln aus eigenen Datenquellen wenig beitragen können. Da jedoch Erkenntnisse über solche Unterschiede in der publizierten Literatur zu finden sind, wäre es denkbar, dass auch dann, wenn die eigenen Zulassungsdaten derartige Befunde nicht enthalten, Forschungsergebnisse aus der publizierten Literatur zu den eigenen Präparaten gesammelt und gegebenenfalls nachträglich der Roten Liste® und dem BfArM gemeldet werden. Es wurde deshalb eine Herstellerbefragung durchgeführt. Firmeneigene Daten wurden in keinem Fall zur Verfügung gestellt. Einige Produktbetreuer erklärten sich bereit, in der einschlägigen Literatur nach geschlechtsspezifischen Unterschieden zu forschen und bei Treffern diese zuzusenden. Dabei hielt sich jedoch einer der marktführenden Hersteller zurück und sendete lediglich mehrfach den gleichen Artikel aus der Presse darüber, dass Männer und Frauen unterschiedliche genetische Dispositionen aufweisen und infolge dessen ein Arzneimittel anders metabolisieren können. In einigen Fällen schienen die Produktbetreuer Angaben nicht zu kennen, die in der Roten Liste® zu finden waren. Als Beispiel sei an dieser Stelle ein Präparat mit dem Wirkstoff Metoclopramid angeführt. Die Nebenwirkungen Prolaktinerhöhung, Galaktorrhö, Gynäkomastie sowie Menstruationsstörungen bei längerer Anwendung sind in der Roten Liste® dokumentiert und aus dem pharmakologischen Wirkungsmechanismus auch abzuleiten, der Produktbetreuer jedoch nannte diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht. Ein weiteres Arzneimittel, bei dem es nach Literaturlage geschlechtsspezifische Wirkungen gibt, die jedoch seitens des Herstellers nicht genannt wurden, ist Captohexal®. Berücksichtigt man die Aussagen der Autoren der Roten Liste®, dass sie unter anderem auf die Informationen seitens der Hersteller

angewiesen sind, ist die Tatsache, dass es Nebenwirkungen gibt, die in der Roten Liste® beschrieben werden, jedoch dem Hersteller offensichtlich spontan nicht bekannt sind, bedenkenswert.

#### **4.5. Beitrag der publizierten Literatur und Identifikation von in den deutschen Informationsquellen fehlenden geschlechterbezogenen Angaben, die für die tägliche ärztliche Praxis nützlich wären**

Aktuelle Erkenntnisse der publizierten Literatur finden nur selten Eingang in die leicht zugänglichen Arzneimittelinformationen in Deutschland, auch wenn die Hersteller bei ihrer Antwort auf meine Anfrage diese publizierten Studien in einigen Fällen anführen, so z.B. Studien zu Omeprazol. Es lässt sich jedoch insgesamt auch feststellen, dass die Internetrecherche zu geschlechterbezogenen Angaben über die Arzneimittel aus der Top 50-Liste weniger ergiebig als erhofft war. Der größere Teil der Fundstellen war irrelevant für unsere Intention, da die Suchbegriffe lediglich zum Studiendesign, d.h. zur Berücksichtigung des Confounders Geschlecht führten. Schließlich gab es eine Reihe von Studien, die zwar nicht primär den Einflussfaktor Geschlecht erforschten, jedoch in einem Satz kurz erwähnten, das Geschlecht habe keinen Einfluss auf die Wirkung oder die Pharmakokinetik des betreffenden Arzneimittels. Somit blieb nur eine begrenzte Anzahl von Fundstellen übrig, die gezielt und primär mögliche Geschlechtsdifferenzen untersuchten. Allerdings wurden von den Autoren die beschriebenen Geschlechtsunterschiede durchweg nicht zum Anlass genommen, das Dosierungsverhalten zu überdenken.

Einige Studien verdienen besondere Erwähnung, da sie aus den Befunden klare Anweisungen an die Kliniker ableiten. So postulieren *KJELDSEN ET AL. (2000)*, die Autoren der HOT (Hypertension Optimal Treatment)-Studie, dass bei der Herzinfarktprophylaxe für Frauen die Einstellung auf einen niedrigen diastolischen Blutdruck das wichtigste Therapieziel ist, für Männer zusätzlich jedoch die Plättchenaggregationshemmung mit 75 mg Acetylsalicylsäure signifikante Erfolge bringt. *GOLDSCHMIDT-CLERMONT ET AL. (1996)* berichten, dass Plättchen bei Frauen einer stärkeren Aggregationshemmung bedürfen und eine wichtigere Rolle im Rahmen von ischämischen Phasen spielen. Daher könnten

GPIIb/IIIa-Rezeptorenblocker beim akuten Koronarsyndrom bzw. bei instabiler Angina pectoris bei Frauen anders als bei Männern effektiver sein als Acetylsalicylsäure.

In welchen Punkten hätte nun die Pharmakotherapie in einer deutschen Praxis von geschlechterbezogenen Angaben zu den Arzneimitteln der Top 50–Liste profitieren können, die in den leicht zugänglichen deutschen Quellen nicht auftauchen, aber in den anderen in dieser Arbeit untersuchten Quellen gefunden wurden? Hier scheint es sinnvoll, zwischen Positivbefunden (es besteht ein Geschlechtsunterschied) und Negativbefunden (es besteht kein Geschlechtsunterschied) zu unterscheiden. Positivbefunde, die hinreichend belastbar erscheinen, so dass es sich lohnen würde, über ihre Aufnahme in die deutschen Quellen zu diskutieren, ergeben sich für 11 Wirkstoffe:

#### Acetylsalicylsäure

1. Es ist vielleicht noch zu früh dafür, die Erkenntnis aus der HOT (Hypertension Optimal Treatment)-Studie (*KJELDSEN ET AL. 2000*), insbesondere aber aus dem Aspirin-Arm der Women's Health Study (*RIDKER ET AL. 2005*), die besagen, dass Frauen von der Einnahme von Acetylsalicylsäure bei der Herzinfarktprophylaxe weniger, bei der Schlaganfallprophylaxe jedoch mehr von Acetylsalicylsäure profitieren als Männer, bereits jetzt in einem Dokument wie der vom BfArM genehmigten Fachinformation der pharmazeutischen Industrie zu erwarten. Es ist aber zu erwarten, dass diese geschlechterbezogene Information demnächst dort auftaucht, besitzt sie doch für die kardiovaskuläre Prävention nicht unerhebliche Bedeutung.

2. Die Beobachtung, dass es beim weiblichen Geschlecht mehr Non-Responder gibt als beim männlichen, erscheint durch die publizierte Literatur recht gut gestützt. Auch dies ist eine wichtige Information für den behandelnden Arzt.

3. Die Literaturlage zu Einflüssen des Geschlechts und der Einnahme von oralen Kontrazeptiva auf die Pharmakokinetik der Acetylsalicylsäure ist uneinheitlich. Immerhin gibt es einige Arbeiten aus den 80er Jahren, die die Berücksichtigung der höheren Plasmaspiegel bei Frauen fordern (*TRNAVSKA UND TRNAVSKY 1983, MINERS ET AL. 1986*). Es wäre zu prüfen, ob hier Forschungsbedarf besteht; es könnten gastrointestinale Nebenwirkungen von klinischer Relevanz damit zusammenhängen.

### Amlodipin

Das in der Literatur (*KLONER ET AL. 1996*) berichtete bessere Ansprechen von Frauen – unabhängig von einer eventuellen Hormontherapie – auf die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin wird auch vom Hersteller hervorgehoben, ebenso wie das häufigere Auftreten von unerwünschten Wirkungen wie Ödemen, das in der SPC des CDER dokumentiert ist. In den deutschen Quellen unterbleibt dieser Hinweis.

### Azithromycin, Clarithromycin

1. Bedenklich ist das Fehlen der Angabe, dass unter Makrolidantibiotika bei Frauen eher mit torsades-de-pointes-Arrhythmien gerechnet werden muss als bei Männern (*SHAFFER ET AL. 2002*), auch weil es sich nicht nur um eine schwerwiegende Nebenwirkung dieser Stoffklasse, sondern auch um eine mit anderen Arzneimitteln bei Frauen häufiger als bei Männern auftretende Komplikation handelt (*LARSEN & KADISH 1998, MALLOY & BAHINSKI 1999, WOLBRETTE ET AL. 2002, PETERS & GOLD 2004*).

2. Auch die in der Rxlist erwähnte vermehrte Gefahr eines Hörverlustes durch Clarithromycin vorwiegend bei älteren Frauen müsste überprüft werden.

### Diclofenac

Wertvoll für die behandelnden Ärzte wäre der Hinweis eines Herstellers zum besseren Ansprechen von Frauen auf Diclofenac hinsichtlich der Verbesserung der spinalen Mobilität, sofern er sich wissenschaftlich erhärten ließe.

### Levothyroxin

Die Literaturlage zur Beziehung zwischen Knochendichte und Levothyroxinbehandlung bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko ist zwar kontrovers, aber auch diejenigen Autoren, die eine klinische Bedeutung nicht sehen, empfehlen die Kontrolle der Knochendichte. Diesen Hinweis hätte man in dem Eintrag der Roten Liste® zu L-Thyroxin-Henning® auch gern gesehen (im Eintrag der Roten Liste® für Euthyrox® ist er vorhanden.).

### Metoclopramid

1. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen von Metoclopramid wird in der Literatur mehrfach berichtet, dass das weibliche Geschlecht häufiger von Bewegungsstörungen betroffen ist (*PASRICHA ET AL. 2006*), besonders im jugendlichen Alter (*SIMPSON ET AL. 1986*, *BATEMAN ET AL. 1985*). Wenn sich dies erhärten ließe, würde es sicherlich in die Fachinformationen hineingehören.

2. Zu erwähnen wäre in Zusammenhang mit einem Antiemetikum wie Metoclopramid schließlich auch die häufig gemachte Beobachtung, dass Frauen insbesondere bei der Chemotherapie leichter zum Erbrechen neigen als Männer.

### Metoprolol

Frauen entwickeln bei gleicher Dosis von Metoprolol höhere Plasmakonzentrationen als Männer (*LUZIER ET AL. 1999*). Dies ist keine Besonderheit des Metoprolols, sondern wird für mehrere Wirkstoffe der Top 50–Liste, z.B. für Acetylsalicylsäure (*MINERS ET AL. 1983*), Simvastatin (*CHUNG ET AL. 2000*) und Pantoprazol (Rxlist) ebenso wie für eine Reihe weiterer Arzneimittel berichtet (s. Einleitung). Ob sich diese pharmakokinetischen Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung und den Nebenwirkungen niederschlagen, ist nicht klar. Ein Hinweis auf diese Diskussionslage wäre hier und bei anderen Wirkstoffen trotzdem hilfreich für die behandelnden Ärzte.

### Omeprazol

Angesichts der Arbeiten von *LAINE ET AL. (2000, 2003)* müsste überprüft werden, ob nicht doch eine Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva stattfindet, auch wenn in der RxList für Esomeprazol angegeben wird, dass dies nicht der Fall ist.

### Paracetamol

Die Literaturlage zur geschlechtsabhängigen Pharmakokinetik von Paracetamol und zur möglichen Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva ist nicht eindeutig. Schon angesichts der zunehmenden Häufigkeit der Paracetamolintoxikation bei Frauen wäre es trotzdem hilfreich, einen Hinweis auf mögliche Geschlechtsunterschiede zu erhalten.

### Simvastatin

An dieser Stelle sei noch einmal die Studie von *CHENG ET AL. (1992)* zu Simvastatin erwähnt. Die Autoren geben an, dass Frauen um 20-50% höhere Plasmaspiegel des aktiven und des Gesamt-HMG-CoA-Reduktase-Hemmers aufweisen, bezweifeln jedoch, dass diese Tatsache bedeutsam genug ist, um eine Dosierungsanpassung zu fordern. Angesichts der seltenen, aber schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen der Statine an der Skelettmuskulatur liegt diese Einschätzung nicht unbedingt auf der Hand.

Negativbefunde zu Geschlechtsunterschieden werden bisher offenbar grundsätzlich nicht in die Fachinformationen und in die Rote Liste<sup>®</sup> aufgenommen. Diese Praxis sollte überdacht werden, da die Negativinformation dem behandelnden Arzt durchaus mehr Sicherheit in seiner therapeutischen Entscheidung geben kann. Beispiele sind die klinische Wirksamkeit von Atorvastatin, die Pharmakokinetik von Insulin, Rofecoxib und Glimepirid, die Frequenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Diclofenac, Husten als unerwünschte Wirkung von Captopril, die Nebenwirkungshäufigkeit bei Ceterizin, Rofecoxib und Glimepirid, die Wirksamkeit und Nebenwirkungsfrequenz von Pantoprazol und die Pharmakokinetik von Fluticason.

## **5. Abschließende Betrachtung**

Insgesamt fiel das Resultat der Recherche nach geschlechterbezogenen Angaben zu Arzneimitteln in für den deutschen Praktiker leicht zugänglichen Quellen dürftig aus. Damit wurde die Erwartung bestätigt. Als Ursache ist anzunehmen, dass erst zum 30.06.2004 per Gesetzesänderung die angemessene Teilnahme von Frauen an der klinischen Prüfung von Arzneimitteln gefordert wird

Obwohl bekannt ist, dass beide Geschlechter über eine unterschiedliche Enzymexpression verfügen und daraus eine unterschiedliche Pharmakokinetik resultieren kann, wird der geschlechtsdifferenzierenden Forschung zu Medikamenten nach wie vor wenig Beachtung geschenkt. Man kann sicherlich anführen, dass trotz bestehender unterschiedlicher Pharmakokinetik selten Dosierungsanpassungen erforderlich werden, jedoch kann im Einzelfall auch die Kenntnis über diese Tatsache für einen verschreibenden Arzt von Bedeutung sein. Daher wäre die Übernahme eines solchen Negativbefundes auch in die gängigen Arzneimittelinformationsquellen wünschenswert. Dabei erscheint eine Vorgehensweise, wie sie bei der EMEA teilweise umgesetzt wird, nachahmenswert. Dort wird eine besondere Rubrik „Geschlecht“ bei der Beschreibung von Pharmakokinetik oder von Nebenwirkungen geführt, so, wie es bereits für leber- oder niereninsuffiziente und geriatrische Patienten regelmäßig umgesetzt wird. Auf diese Art werden systematisch beide Geschlechter differenziert und der geschlechterbezogenen Arzneimittelforschung, wie sie auch per Gesetz gefordert wird, Rechnung getragen.

## **6. Literaturverzeichnis**

### **Aalykke C, Lauritsen K.**

Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury.  
Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001;15(5):705-22. Review

### **Aarons L, Hopkins K, Rowland M, Brossel S, Thiercelin JF.**

Route of administration and sex differences in the pharmacokinetics of aspirin, administered as its lysine salt.  
Pharm Res. 1989;6(8):660-6.

### **Abaci A, Caliskan M, Bayram F, Yilmaz Y, Cetin M, Unal A, Cetin S.**

A new definition of aspirin non-responsiveness by platelet function analyzer-100 and its predictors.  
Platelets. 2006 Feb;17(1):7-13.

### **Abad-Santos F, Novalbos J, Galvez-Mugica MA, Gallego-Sandin S, Almeida S, Vallee F, Garcia AG.**

Assessment of sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in a bioequivalence study.  
Pharmacol Res. 2005 May;51(5):445-52.

### **Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, Ameer B.**

Obesity, sex, and acetaminophen disposition.  
Clin Pharmacol Ther. 1982 Jun;31(6):783-90.

### **Abuful A, Gidron Y, Henkin Y.**

Physicians' attitudes toward preventive therapy for coronary artery disease: is there a gender bias?  
Clin Cardiol. 2005 Aug;28(8):389-93.

### **Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D.**

Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients.  
Eur J Endocrinol. 2004 Jan;150(1):1-8.

### **Anderson JL.**

Treatment of cardiac myopathies with beta blockers. What do we know, where do we go from here?  
Postgrad Med. 1988;Spec No:104-12.

### **Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Rohss K, Weidolf L.**

Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole.  
Clin Pharmacokinet. 2001;40(6):411-26.

### **Angalakuditi MV, Coley KC, Krenzelok EP.**

Children's acetaminophen exposures reported to a regional poison control center.  
Am J Health Syst Pharm. 2006 Feb 15;63(4):323-6.

### **Anthony M, Berg MJ.**

Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part I.  
J Womens Health Gen Based Med. 2002;11(7):601-15. Review.

**Anthony M, Berg MJ.**

Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part II.

J Womens Health Gend Based Med. 2002b;11(7):17-29. Review

**Atar I, Korkmaz ME, Demircan S, Atar IA, Bozbas H, Aydinalp A, Ozin B, Yildirim A, Muderrisoglu H.**

Beta blocker effects on plasma homocysteine levels in patients with hypertension.

Atherosclerosis. 2005 Aug;181(2):399-402. Epub 2005 Feb 25.

**Aufderheide S, Lax D, Goldberg SJ.**

Gender differences in dehydration-induced mitral valve prolapse.

Am Heart J. 1995;129(1):83-6.

**Azzarito C, Boiardi L, Zini M, Agosti A, Dotti C, Biagi R, Portioli I**

Long-term therapy with high-dose simvastatin does not affect adrenocortical and gonadal hormones in hypercholesterolemic patients.

Metabolism. 1992;41(2):148-53

**Back DJ, Orme ML.**

Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives.

Clin Pharmacokinet. 1990 Jun;18(6):472-84.

**Bailey MS, Curtis AB.**

The effects of hormones on arrhythmias in women.

Curr Womens Health Rep. 2002;2(2):83-8.

**Balogh A, Irmisch E, Wolf P, Letrari S, Splinter FK, Hempel E, Klinger G, Hoffmann A.**

Effect of levonorgestrel and ethinyl estradiol and their combination on biotransformation reactions

Zentralbl Gynakol. 1991;113(24):1388-96.

**Balogh A, Liewald T, Liewald S, Schroder S, Klinger G, Splinter FC, Hoffmann A.**

Effect of a new gestagen--dienogest--and its combination with ethinyl estradiol on the activity of biotransformation reactions

Zentralbl Gynakol. 1990;112(12):735-46.

**Bandyopadhyay S, Bayer AJ, O'Mahony MS**

Age and gender bias in statin trials

QJM 2001;94(3):127-32.

**Banks AT, Zimmermann HJ, Ishak KG, Harter JG**

Diclofenac --associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions.

Hepatology 1995;22 (3):820-827.

**Banos F, Madrideojos R, Cabezas C, Burrull M, Lafuente C, Morera R.**

Effectiveness of omeprazole, clarithromycin and amoxicillin therapy to eradicate

Helicobacter pylori in patients with active peptic ulcer. Preliminary results of GENPY study Med Clin (Barc). 2000;114(12):441-3.

**Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chays ZW, Schaefer C, Lieber CS.**

Gender differences in pharmacokinetics of alcohol  
Alcohol Clin Exp Res 2001;25(4):502-7.

**Barreca T, Magnani G, Sannia A, Rolandi E.**

Dopamine receptor blockade induced by metoclopramide and thyroid-stimulating hormone secretion in man.  
Horm Res. 1981;14(4):201-8.

**Bassols A, Bosch F, Banos JE.**

How does the general population treat their pain? A survey in Catalonia, Spain.  
J Pain Symptom Manage. 2002 Apr;23(4):318-28.

**Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM.**

Extrapyramidal reactions with metoclopramide.  
Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Oct 5;291(6500):930-2.

**Beierle I, Meibohm B, Derendorf H.**

Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics.  
Int J Clin Pharmacol Ther. 1999;37:529-47.

**Bennett BM, Twiddy DA, Moffat JA, Armstrong PW, Marks GS**

Sex-related difference in the metabolism of isosorbide dinitrate following incubation in human blood.  
Biochem Pharmacol.1983;32(24):3729-34

**Berk-Planken II, Hoogerbrugge N, Stolk RP, Bootsma AH, Jansen H; DALI Study Group.**

Atorvastatin dose-dependently decreases hepatic lipase activity in type 2 diabetes: effect of sex and the LIPC promoter variant.  
Diabetes Care. 2003;26(2):427-32.

**Berrouschot J, Schwetlick B, von Twickel G, Fischer C, Uhlemann H, Siegemund T, Siegemund A, Roessler A.**

Aspirin resistance in secondary stroke prevention.  
Acta Neurol Scand. 2006 Jan;113(1):31-5.

**Bock KW, Schrenk D, Forster A, Griese EU, Morike K, Brockmeier D, Eichelbaum M.**

The influence of environmental and genetic factors on CYP2D6, CYP1A2 and UDP-Glucuronyltransferases in man using sparteine, caffeine, and paracetamol as probes.  
Pharmacogenetics. 1994;4(4):209-18

**Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D, Feit F, Gore JM, Hillis LD, Lambrew CT et al.**

Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial.  
Ann Intern Med. 1991;115:256-65.

**Boyanova L, Gergova G, Koumanova R, Jevlev C, Lazarova E, Mitov I, Kovacheva Y.**  
Risk factors for primary *Helicobacter pylori* resistance in Bulgarian children.  
*J Med Microbiol.* 2004;53(Pt 9):911-4.

**Boyanova L, Spassova Z, Krastev Z, Petrov S, Stancheva I, Docheva J, Mitov I, Koumanova R.**  
Characteristics and trends in macrolide resistance among *Helicobacter pylori* strains isolated in Bulgaria over four years.  
*Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999 Aug;34(4):309-13.

**Brandhagen DJ, Pheley AM, Onstad GR, Freeman ML, Lurie N.**  
Omeprazole use at an urban county teaching hospital.  
*J Gen Intern Med.* 1995;10(9):513-5.

**Brown DW, Shepard D, Giles WH, Greenlund KJ, Croft JB.**  
Racial differences in the use of aspirin: an important tool for preventing heart disease and stroke.  
*Ethn Dis.* 2005 Autumn;15(4):620-6.

**Carabano Aguado I, Jimenez Lopez I, Lopez-Ceron Pinilla M, Calvo Garcia I, Pello Lazaro AM, Balugo Bengoechea P, Baro Fernandez M, Ruiz Contreras J.**  
Antipyretic effectiveness of ibuprofen and paracetamol  
*An Pediatr (Barc).* 2005 Feb;62(2):117-22.

**Cardoe N, Fowler PD**  
Diclofenac sodium (Voltarol): a double-blind comparative study with ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis.  
*Rheumatol Rehabil.* 1979;Suppl 2:89-99.

**Cascales Perez S, Ruiz Cantero MT, Pardo MA**  
Clinical trials with Rofecoxib: analysis of the information from the gender perspective  
*Med Clin (Barc).* 2003;120(6):207-212

**Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP.**  
Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment.  
*J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 17;43(6):1122-6.

**Cheng H, Rogers JD, Sewany AE, Dobrinska MR, Stein EA, Tate AC, Amin RD, Quan H**  
Influence of age and gender on the plasma profiles of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitory activity following multiple doses of lovastatin and simvastatin  
*Pharm Res.* 1992;9:1629-33

**Chhabra SK, Pandey KK.**  
Comparison of acute bronchodilator effects of inhaled ipratropium bromide and salbutamol in bronchial asthma.  
*J Asthma.* 2002;39(5):375-81.

**Chiang N, Hurwitz S, Ridker PM, Serhan CN.**

Aspirin has a gender-dependent impact on antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 formation: a randomized human trial.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 Feb;26(2):e14-7. Epub 2005 Nov 17.

**Christiaens L, Macchi L, Herpin D, Coisne D, Duplantier C, Allal J, Mauco G, Brizard A.**

Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographically proven coronary artery disease.

Thromb Res. 2002 Nov 1;108(2-3):115-9.

**Chrostek L, Jelski W, Szmitkowski M, Puchalski Z**

Gender-related differences in hepatic activity of alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in humans.

J Clin Lab Anal 2003;17(3):93-6.

**Chung YS, Lee MD, Lee SK, Kim HM, Fitzpatrick LA.**

HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients.

J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(3):1137-42.

**Clifton PM, Noakes M, Nestel PJ**

Gender and diet interactions with simvastatin treatment.

Atherosclerosis. 1994;110(1):25-33.

**Cohen N, Almozino-Sarafian D, Zaidenstein R, Alon I, Gorelik O, Shteinshnaider M, Chachashvily S, Averbukh Z, Golik A, Chen-Levy Z, Modai D.**

Serum magnesium aberrations in furosemide (frusemide) treated patients with congestive heart failure: pathophysiological correlates and prognostic evaluation.

Heart. 2003;89(4):411-6.

**Collins R, Peto R, Armitage J**

The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results.

Int J Clin Pract. 2002;56(1):53-6

**Convery RP, Leitch DN, Bromly C, Ward RJ, Bartlett G, Hendrick DJ.**

Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naive individuals--a lesser benefit in females.

Eur Respir J. 2000 Jan;15(1):19-24.

**Cooke CE, Hammerash WJ Jr.**

Retrospective review of sex differences in the management of dyslipidemia in coronary heart disease: an analysis of patient data from a Maryland-based health maintenance organization.

Clin Ther. 2006 Apr;28(4):591-9

**Cornes PG, Hole AC**

Amlodipine gynaecomastia.

Breast. 2001;10(6):544-5

**Coulter DM, Edwards IR.**

Cough associated with captopril and enalapril.  
Br Med J (Clin Res Ed). 1987 Jun 13;294(6586):1521-3.

**Craft JC, Siepman N.**

Overview of the safety profile of clarithromycin suspension in pediatric patients.  
Pediatr Infect Dis J. 1993 Dec;12(12 Suppl 3):S142-7.

**Critchley JA, Nimmo GR, Gregson CA, Woolhouse NM, Prescott LF.**

Inter-subject and ethnic differences in paracetamol metabolism.  
Br J Clin Pharmacol. 1986;22(6):649-57.

**Czerniak R**

Gender-based differences in pharmacokinetics in laboratory animal models.  
Int J Toxicol 2000; 20(3):161-163.

**Dauerman HL, Andreou C, Perras MA, Spinner JS, Lessard D, Weiner BH**

Predictors of bleeding complications after rescue coronary interventions.  
J Thromb Thrombolysis. 2000;10(1):83-8

**De Knijff P, Stalenhoef AF, Mol MJ, Gevers Leuven JA, Smit J, Erkelens DW, Schouten J, Frants RR, Havekes LM.**

Influence of apo E polymorphism on the response to simvastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia.  
Atherosclerosis. 1990 Jul;83(1):89-97.

**De Rosa G, Testa A, Maussier ML, Calla C, Astazi P, Albanese C.**

A slightly suppressive dose of L-thyroxine does not affect bone turnover and bone mineral density in pre- and postmenopausal women with nontoxic goitre.  
Horm Metab Res. 1995 Nov;27(11):503-7.

**Detora LM, Krupa D, Bolognese J, Sperling RS, Ehrich EW.**

Rofecoxib shows consistent efficacy in osteoarthritis clinical trials, regardless of specific patient demographic and disease factors.  
J Rheumatol. 2001 Nov;28(11):2494-503.

**Diez JJ.**

Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy.  
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002 May;57(5):M315-20.

**Divoll M, Abernethy DR, Ameer B, Greenblatt DJ.**

Acetaminophen kinetics in the elderly.  
Clin Pharmacol Ther. 1982;31(2):151-6.

**Dobs AS, Miller S, Neri G, Weiss S, Tate AC, Shapiro DR, Musliner TA.**

Effects of simvastatin and pravastatin on gonadal function in male hypercholesterolemic patients.  
Metabolism. 2000;49(1):115-21.

**Dobs AS, Schrott H, Davidson MH, Bays H, Stein EA, Kush D, Wu M, Mitchel Y, Illingworth RD.**

Effects of high-dose simvastatin on adrenal and gonadal steroidogenesis in men with hypercholesterolemia.

Metabolism. 2000;49(9):1234-8.

**Dollery CT, Fraser HS, Mucklow JC, Bulpitt CJ.**

Contribution of environmental factors to variability in human drug metabolism.

Drug Metab Rev. 1979;9(2):207-20.

**Drmanac S, Heilbron DC, Pullinger CR, Jafari M, Gietzen D, Ukrainczyk T, Cho MH, Frost PH, Siradze K, Drmanac RT, Kane JP, Malloy MJ.**

Elevated baseline triglyceride levels modulate effects of HMGCoA reductase inhibitors on plasma lipoproteins.

J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2001;6(1):47-56.

**Ebert SN, Liu XK, Woosley RL.**

Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence.

J Womens Health. 1998;7(5):547-57. Review.

**Ebrahimi-Dariani N, Mirmomen S, Mansour-Ghanaei F, Noormohammadpoor P, Sotodehmanesh R, Haghpanah B, Bahrami H.**

The efficacy of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection in Iranian patients resistant to metronidazole-based quadruple therapy.

Med Sci Monit. 2003 Aug;9(8):PI105-8.

**Eklof AC, Thurelius AM, Garle M, Rane A, Sjoqvist F.**

The anti-doping hot-line, a means to capture the abuse of doping agents in the Swedish society and a new service function in clinical pharmacology.

Eur J Clin Pharmacol. 2003 Nov;59(8-9):571-7. Epub 2003 Sep 12.

**Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM**

Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study.

J Periodontol. 1999;70(1):63-7

**Elviss NC, Owen RJ, Xerry J, Walker AM, Davies K.**

Helicobacter pylori antibiotic resistance patterns and genotypes in adult dyspeptic patients from a regional population in North Wales.

J Antimicrob Chemother. 2004;54(2):435-40.

**Escolar G, Bastida E, Garrido M, Rodriguez-Gomez J, Castillo R, Ordinas A.**

Sex-related differences in the effects of aspirin on the interaction of platelets with subendothelium.

Thromb Res. 1986;44(6):837-47.

**Eun CS, Han DS, Park JY, Jeon YC, Hahm JS, Kim KS, Kang JO.**

Changing pattern of antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Korean patients with peptic ulcer diseases.

J Gastroenterol. 2003;38(5):436-41.

**Faber J, Galløe M**

Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis

Eur J Endocrinol 1994, 130: 350-6

**Feely J, McGettigan P, Kelly A.**

Growth in use of statins after trials is not targeted to most appropriate patients.

Clin Pharmacol Ther. 2000 Apr;67(4):438-41.

**Feleke E, Lyngstam O, Rastam L, Ryden L.**

Complaints of cold extremities among patients on antihypertensive treatment.

Acta Med Scand. 1983;213(5):381-5.

**Ferroni MA, Giulianotti PC, Pietrabissa A, Mosca F, Gomeni R, Pacifici GM.**

Captopril methylation in human liver and kidney: interindividual variability.

Xenobiotica. 1996 Aug;26(8):877-82.

**Franson KL, Kuk JM, Lam NP, Lau AH.**

Gender effect on diuretic response to hydrochlorothiazide and furosemide.

Int J Clin Pharmacol Ther. 1996;34(3):101-5.

**Franzen D, Metha A, Seifert N, Braun M, Hopp HW.**

Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease. A prospective, randomized and double blinded study.

Int J Impot Res. 2001 Dec;13(6):348-51.

**Fraser AG, Moore L, Hackett M, Hollis B.**

Helicobacter pylori treatment and antibiotic susceptibility: results of a five-year audit.

Aust N Z J Med. 1999 Aug;29(4):512-6.

**Fujiyama, Kiriya, Ito, Kimura, Ashizawa, Tsuruta, Nagayama, Villadolid, Yokoyama, Nagataki**

Suppressive doses of Thyroxine do not accelerate age-related bone loss in late postmenopausal women.

Thyroid. 1995; 5(1):1995, 13-17

**Garcia Rodriguez LA, Walker AM, Perez Gutthann S.**

Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal hospitalizations in Saskatchewan: a cohort study.

Epidemiology. 1992;3(4):337-42.

**Gerard MJ**

Individual variations in the response to non steroid anti-inflammatory drugs.

Rev. Rhum.1988;55 (10):735-739

**Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC; MERIT-HF Study Group.**

Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure – analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in heart failure (MERIT-HF).

Circulation. 2002;105:1585-1591

**Gibson DM, Bron NJ, Richens A, Hounslow NJ, Sedman AJ, Whitfield LR**

Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans.  
*J Clin Pharmacol.* 1996;36(3):242-6.

**Glaeske G, Jahnsen K.**

GEK-Arzneimittel-Report 2003. Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2001-2002.  
 Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 25, Gmündner Ersatzkasse. Bremen, Schwäbisch-Gmünd, Asgard, 2003.

**Gleiter CH, Gundert-Remy U.**

Gender differences in pharmacokinetics.  
*Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1996;21(2):123-8.

**Goh HH, Li XF, Ratnam SS.**

Effects of cross-gender steroid hormone treatment on prolactin concentrations in humans.  
*Gynecol Endocrinol.* 1992 Jun;6(2):113-7.

**Goldschmidt-Clermont PJ, Schulman SP, Bray PF, Chandra NC, Grigoryev D, Dise KR, Sagar M, Fox RJ, Coleman LD, Richardson C, Dorsey FC, du Mee C, Kitt MM, Ouyang P, Baughman KL, Gerstenblith G.**

Refining the treatment of women with unstable angina—a randomized, double-blind, comparative safety and efficacy evaluation of Integrelin versus aspirin in the management of unstable angina.  
*Clin Cardiol.* 1996;19(11):869-74.

**Gorres G, Kaim A, Otte A, Gotze M, Muller-Brand J.**

Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma.  
*Eur J Nucl Med.* 1996 Jun;23(6):690-2.

**Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, Hamann MA, O'Mara EM Jr, Hall SD**

The contribution of intestinal and hepatic CYP3A4 to the interaction between midazolam and clarithromycin  
*Clin Pharmacol Ther.* 1998;64(2):133-43

**Greenblatt DJ, Abernethy DR, Boxenbaum HG, Matlis R, Ochs HR, Harmatz JS, Shader RI**

Influence of age, gender, and obesity on salicylate kinetics following single doses of aspirin.  
*Arthritis Rheum.* 1986;29(8):971-80.

**Gresser U, Gathof BS**

Atorvastatin: Gold standard for prophylaxis of myocardial ischemia and stroke – comparison of the clinical benefit of statins on the basis of randomized controlled endpoint studies.  
*Eur J Med Res.* 2004;9(1):1-17

**Guay DR, Patterson DR, Seipmann N, Craft JC**

Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical trials.  
*Drug Saf.* 1993; 8 (5):350-64

**Guay DR, Patterson DR, Seipmann N, Craft JC**

Monitoring Thyroxine treatment during pregnancy  
Thyroid 1992;2:147 – 154

**Gulten T, Tokyay N, Demiray M, Gulten M, Ercan I, Evke E, Sardas S, Karakaya AE.**

The role of triple therapy, age, gender and smoking on the genotoxic effects of Helicobacter pylori infection.  
J Int Med Res. 2002;30(4):380-5.

**Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Ozsahin K, Cosar AM, Gursoy M, Gur G, Yilmaz U, Boyacioglu S.**

Low eradication rate of Helicobacter pylori with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey.  
World J Gastroenterol. 2004;10(5):668-71.

**Gyulai L, Bauer M, Garcia-Espana F, Hierholzer J, Baumgartner A, Berghofer A, Whybrow PC.**

Bone mineral density in pre-and post-menopausal women with affective disorder treated with long-term L-thyroxine augmentation.  
J Affect Disord. 2001 Oct;66(2-3):185-91.

**Harrold LR, Lessard D, Yarzebski J, Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ.**

Age and sex differences in the treatment of patients with initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective.  
Cardiology. 2003;99(1):39-46.

**Hawkey CJ, Laine L, Harper SE, Quan HU, Bolognese JA, Mortensen E; Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group.**

Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials.  
Aliment Pharmacol Ther. 2001 Oct;15(10):1593-601.

**Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K, Lopez MB.**

Spinal bone mass after long-term treatment with L-thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis.  
Calcif Tissue Int. 1994;54(1):16-9.

**Heaton JP, Varrin SJ.**

Metoclopramide decreases apomorphine-induced yawning and penile erection.  
Pharmacol Biochem Behav. 1991;38(4):917-20.

**Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, Smit JW.**

The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma.  
Thyroid. 2006 Jun;16(6):583-91.

**Heijckmann AC, Huijberts MS, Geusens P, de Vries J, Menheere PP, Wolffenbuttel BH.**

Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma.  
Eur J Endocrinol. 2005 Jul;153(1):23-9.

**Hendricks AS, Goodman B, Stein JH, Carnes M.**

Gender differences in acute myocardial infarction: the University of Wisconsin experience.

WMJ. 1999 Dec;98(8):30-3, 36.

**Henry D, Dobson A, Turner C**

Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Gastroenterology 1993;105 (4): 078-1088

**Hernan MA, Logroscino G, Garcia Rodriguez LA.**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of Parkinson disease.

Neurology. 2006 Apr 11;66(7):1097-9.

**Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA**

Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s.

Archives of Internal Medicine 2000;160:2093-2099 (2000)

**Hill JW, Roglieri JL, Warburton SW.**

Aspirin treatment after myocardial infarction: are health maintenance organization members, women, and the elderly undertreated?

Am J Manag Care. 1998;4(1):51-8.

**Hoogerbrugge N, Jansen H**

Atorvastatin increases low-density lipoprotein size and enhances high-density lipoprotein cholesterol concentration in male, but not in female patients with familial hypercholesterolemia.

Atherosclerosis. 1999;146(1):167-74

**Hopper S, Pierce M.**

Aspirin after myocardial infarction: the importance of over-the-counter use.

Fam Pract. 1998 Apr;15 Suppl 1:S10-3.

**Hugues FC, Gourlot C, Le Jeune C.**

Drug-induced gynecomastia

Ann Med Interne (Paris). 2000 Feb;151(1):10-7.

**Hume AL, Barbour MM, Lapane KL, Assaf AR, Carleton RA.**

Prevalence and descriptors of aspirin use as an antiplatelet agent in two New England communities.

Ann Pharmacother. 1993 Apr;27(4):442-4.

**Husted SE, Pedersen AK, Petersen T, Geday E.**

Systemic availability of acetylsalicylic acid in normal men and women and its effect on in vitro platelet aggregability.

Eur J Clin Pharmacol. 1983;24(5):679-82.

**Israel R, O'Mara V, Austin B, Bellucci A, Meyer BR.**

Metoclopramide decreases renal plasma flow.

Clin Pharmacol Ther. 1986 Mar;39(3):261-4.

**Jack DB, Quarterman CP, Zaman R, Kendall MJ.**

Variability of beta-blocker pharmacokinetics in young volunteers.  
Eur J Clin Pharmacol. 1982;23(1):37-42.

**Jansen R, Niemeyer MG, Cleophas TJ, Zwinderman AH**

Factors influencing efficacy of nitrate therapy for stable angina pectoris: a multiple linear regression analysis.  
Angiology. 2000; 51(12):1007-12.

**Janssen MJ, Schneeberger PM, de Boer WA, Laheij RJ, Jansen JB.**

Low prevalence of metronidazole- and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in the 's-Hertogenbosch region, 1998-2003  
Ned Tijdschr Geneesk. 2005 Sep 24;149(39):2175-7.

**Jaya Kumar B, Khurana ML, Ammini AC, Karmarkar MG, Ahuja MM.**

Reproductive endocrine functions in men with primary hypothyroidism: effect of thyroxine replacement.  
Horm Res. 1990;34(5-6):215-8.

**Jones CW.**

A post-marketing surveillance study of Voltarol 75 mg SR in the primary care setting.  
Br J Clin Pract. 1996 Oct-Nov;50(7):390-5. Erratum in: Br J Clin Pract 1997 Apr-May;51(3):146.

**Kajinami K, Brousseau ME, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Schaefer EJ.**

Gender-specific effects of estrogen receptor alpha gene haplotype on high-density lipoprotein cholesterol response to atorvastatin: interaction with apolipoprotein AI gene polymorphism.  
Atherosclerosis. 2005 Feb;178(2):331-8.

**Kalra L, Perez I, Smithard DG, Sulch D.**

Does prior use of aspirin affect outcome in ischemic stroke?  
Am J Med. 2000 Feb 15;108(3):205-9.

**Kane RE, Li AP, Kaminski DR.**

Sulfation and glucuronidation of acetaminophen by human hepatocytes cultured on Matrigel and type 1 collagen reproduces conjugation in vivo.  
Drug Metab Dispos. 1995 Mar;23(3):303-7.

**Kang D, Verotta D, Schwartz JB.**

Population analyses of amlodipine in patients living in the community and patients living in nursing homes.  
Clin Pharmacol Ther. 2006 Jan;79(1):114-24.

**Kaplan M**

Monitoring Thyroxine treatment during pregnancy.  
Thyroid 1992;2:147 – 154

**Karner I, Hrgovic Z, Sijanovic S, Bukovic D, Klobucar A, Usadel KH, Fassbender WJ.** Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine.  
Eur J Med Res. 2005 Nov 16;10(11):480-8.

**Kato R, Onoda K, Takayanagi M.**

Species and sex differences in the substrate-induced spectral change of P-450 in relation to the activity of drug oxidation in liver microsomes.  
Jpn J Pharmacol. 1970; 20(1):157-63

**Kauppila A, Isotalo H, Kirkinen P, Makila UM, Orava M, Vihko R.**

Metoclopramide-induced hyperprolactinaemia: effects on corpus luteum function, endometrial steroid receptor concentrations and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity.  
Clin Endocrinol (Oxf). 1987 Feb;26(2):145-54.

**Kauppila A, Kirkinen P, Orava M, Vihko R.**

Effects of metoclopramide-induced hyperprolactinemia during early follicular development on human ovarian function.  
J Clin Endocrinol Metab. 1984 Nov;59(5):875-81.

**Kazumi T, Yoshino G, Ohki A, Matsuba K, Ino T, Amano M, Kasuga M**

Long-term effects of simvastatin in hypercholesterolemic patients with NIDDM and additional atherosclerotic risk factors. Hyogo Simvastatin Study Group.  
Horm Metab Res. 1995;27(5):239-43

**Khmara IM, Demidchik IuE, Shapet'ko MN.**

Criteria for suppressive dosage of thyroxine administered in thyroid cancer  
Vopr Onkol. 2004;50(5):580-4.

**Khosla S, Somberg JC.**

Gender differences in drug therapy.  
Am J Ther. 1996;3(10):735-9.

**Kim MJ, Bertino JS Jr, Gaedigk A, Zhang Y, Sellers EM, Nafziger AN.**

Effect of sex and menstrual cycle phase on cytochrome P450 2C19 activity with omeprazole used as a biomarker.  
Clin Pharmacol Ther. 2002 Aug;72(2):192-9.

**Kindermann W, Schnabel A, Schmitt WM, Biro G, Hippchen M.**

Catecholamines, GH, cortisol, glucagon, insulin, and sex hormones in exercise and beta 1-blockade  
Klin Wochenschr. 1982 May 17;60(10):505-12.

**Kjaer K, Hangaard J, Petersen NE, Hagen C.**

Effect of simvastatin in patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and hypercholesterolemia.  
Acta Endocrinol (Copenh). 1992 Mar;126(3):229-32.

**Kjekshus J, Pedersen TR.**

Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).  
Am J Cardiol. 1995 Sep 28;76(9):64C-68C.

**Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, Warnold I, Hansson L.**

Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study.  
Hypertension Optimal Treatment.  
J Hypertens. 2000 May;18(5):629-42.

**Kjeldsen SE, Warnold I, Hansson L; HOT Study Group. Hypertension Optimal Treatment Study Group.**

Influence of gender on prevention of myocardial infarction by antihypertensives and acetylsalicylic acid: the HOT study  
*J Gend Specif Med.* 2000;3(8):35-8. Erratum in: *J Gend Specif Med* 2001;4(1):63.

**Kley HK, Abendroth H, Hehrmann R, Muller A, Keck E, Schneitler H, Elsasser H, Kruskemper HL.**

[No effect of digitalis on sex and adrenal hormones in healthy subjects and in patients with congestive heart failure]  
*Klin Wochenschr.* 1984;16:62(2):65-73.

**Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M.**

Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group.  
*Am J Cardiol.* 1996;77(9):713-22.

**Knopf H, Melchert HU.**

*Gesundheitswesen.* 1999;61 Sonderheft 2:5151-57.

**Komine N, Takeda Y, Nakamata T.**

Amlodipine-induced gynecomastia in two patients on long-term hemodialysis therapy.  
*Clin Exp Nephrol* 2003;7(1):85-6.

**Koop H, Naumann-Koch C, Arnold R.**

Effect of omeprazole on serum gastrin levels: influence of age and sex.  
*Z Gastroenterol.* 1990 Nov;28(11):603-5.

**Krehan A, Dittmar M, Hoppen A, Lichtwald K, Kahaly GJ.**

Randomized, double-blind crossover study of bioavailability of levothyroxine  
*Med Klin (Munich).* 2002 Sep 15;97(9):522-7.

**Kristiansen IS, Kvien TK, Nord E**

Cost effectiveness of replacing diclofenac with a fixed combination of misoprostol and diclofenac in patients with rheumatoid arthritis.  
*Arthritis Rheumatism* 42(11):2293-2302 (1999)

**Kulbertus H, Scheen AJ.**

Clinical study of the month. The MRC/BHF Heart Protection Study  
*Rev Med Liege.* 2002 Sep;57(9):613-6.

**Kung, Lorentz, Tam**

Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women.  
*Clin Endocrinol* 1993;39:535 – 540

**Labbe L, Sirois C, Pilote S, Arseneault M, Robitaille NM, Turgeon J, Hamelin BA.**

Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates.  
*Pharmacogenetics.* 2000;10(5):425-38.

**Laine K, Tybring G, Bertilsson L.**

No sex-related differences but significant inhibition by oral contraceptives of CYP2C9, 2C19 and 3A4 activities as measured by the probe drugs mephenytoin and omeprazole in healthy Swedish white subjects.

Clin Pharmacol Ther. 2000 Aug;68(2):151-9.

**Laine K, Yasar U, Widen J, Tybring G.**

A screening study on the liability of eight different female sex steroids to inhibit CYP2C9, 2C19 and 3A4 activities in human liver microsomes.

Pharmacol Toxicol. 2003 Aug;93(2):77-81.

**Larijani B, Gharibdoost F, Pajouhi M, Sadjadi A, Aghakhani S, Eshraghian R, Akrami SM, Maalouf G.**

Effects of levothyroxine suppressive therapy on bone mineral density in premenopausal women.

J Clin Pharm Ther. 2004 Feb;29(1):1-5.

**Larsen JA, Kadish AH.**

Effects of gender on cardiac arrhythmias.

J Cardiovasc Electrophysiol. 1998 ;9(6) :655-64. Review.

**Laurberg P, Andersen S, Bulow Pedersen I, Carle A.**

Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment.

Drugs Aging. 2005;22(1):23-38.

**Lee JD, Morrissey JR, Mikhailidis DP, Patel V.**

CARDS on the table: should everybody with type 2 diabetes take a statin?

Curr Med Res Opin. 2005 Mar;21(3):357-62.

**Lefebvre J, Poirier L, Lacourciere Y.**

Trial on captopril-related cough.

Ann Pharmacother. 1992;26(2):161-4.

**Lepantalo A, Mikkelsen J, Resendiz JC, Viiri L, Backman JT, Kankuri E, Karhunen PJ, Lassila R.**

Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients.

Thromb Haemost. 2006 Feb;95(2):253-9.

**Lin JH, Chiba M, Chen IW, Nishime JA, Vastag KJ.**

Sex-dependent pharmacokinetics of indinavir: in vivo and in vitro evidence.

Drug Metab Dispos. 1996 Dec;24(12):1298-306.

**Lipscomb GR, Campbell F, Rees WD**

The influence of age, gender, Helicobacter pylori and smoking on gastric mucosal adaptation to non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Aliment Pharmacol Ther. 1997; 11(5):907-12

**Lis G, Haluszka J.**

Standards in evaluating the test of obstruction reversibility based on the flow-volume curves

Pneumonol Alergol Pol. 1991;59(11-12):20-4.

**Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ.**

Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers.

Clin Pharmacol Ther. 1999;66(6):594-601.

**Lwai-Lume L, Ogutu EO, Amayo EO, Kariuki S.**

Drug susceptibility pattern of *Helicobacter pylori* in patients with dyspepsia at the Kenyatta National Hospital, Nairobi.

East Afr Med J. 2005 Dec;82(12):603-8.

**Malfertheiner P, Lind T, Willich S, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Junghard O, Stolte M.**

Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study.

Gut. 2005 Jun;54(6):746-51.

**Malloy KJ, Bahinski A.**

Cardiovascular disease and arrhythmias: unique risks in women.

J Gen Specif Med. 1999;2(1):37-44. Review.

**Martin RM, Shakir S.**

Age- and gender-specific asthma death rates in patients taking long-acting beta2-agonists: prescription event monitoring pharmacosurveillance studies.

Drug Saf. 2001;24(6):475-81

**Martin S, Kolb H, Beuth J, van Leendert R, Schneider B, Scherbaum WA.**

Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in Type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study.

Diabetologia. 2003 Dec;46(12):1611-7. Epub 2003 Nov 5.

**Massana E, Barbanoj MJ, Moros C, Morte A, Gich I, Jane F.**

No sex-related pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of captopril.

Pharmacol Res. 1997 Jul;36(1):41-7.

**McBride JE, Pater JL, Dorland JL, Lam YM.**

Extent and variation of omeprazole prescribing in an elderly population of Ontario.

Ann Pharmacother. 1997;31(4):411-6.

**McIntosh IB**

Voltarol in acute lumbar pain – a general practice study

Current Themes in Rheumatology. Condensed report of a Geigysymp., Albufeira, Portugal, Feb. 1981. Hrsg. R.J.Chiswell, G.F.B. Birdwood. MED.PUBL, Northampton, Cambridge,

1981, p.29, (1981)

**McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, Gurwitz JH, Borbas C, Guadagnoli E, McLaughlin B, Morris N, Cheng SC, Hauptman PJ, Antman E, Casey L, Asinger R, Gobel F.**

Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction: evidence for undertreatment in women and the elderly.

Arch Intern Med. 1996 Apr 8;156(7):799-805. Erratum in: Arch Intern Med

1996 Sep 23;156(17):1920.

**Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB.**

Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus.  
Am J Cardiol. 2006 Feb 15;97(4):567-70. Epub 2006 Jan 6.

**Metz DC, Ferron GM, Paul J, Turner MB, Soffer E, Pisegna JR, Bochenek WJ.**

Proton pump activation in stimulated parietal cells is regulated by gastric acid secretory capacity: a human study.  
J Clin Pharmacol. 2002 May;42(5):512-9.

**Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepman NY, Sugg JE, Morris D, Zhang J, Bhattacharyya H, King EC, Hopkins RJ.**

Risk factors for Helicobacter pylori resistance in the United States: the surveillance of H. Pylori antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999.  
Ann Intern Med. 2002;136(1):13-24

**Mikosch P, Jauk B, Gallowitsch HJ, Pipam W, Kresnik E, Lind P.**

Suppressive levothyroxine therapy has no significant influence on bone degradation in women with thyroid carcinoma: a comparison with other disorders affecting bone metabolism.  
Thyroid. 2001 Mar;11(3):257-63.

**Miners JO, Attwood J, Birkett DJ**

Influence of sex and oral contraceptive steroids on paracetamol metabolism.  
Br J Clin Pharmacol. 1983;16(5):503-9.

**Miners JO, Grgurinovich N, Whitehead AG, Robson RA, Birkett DJ.**

Influence of gender and oral contraceptive steroids on the metabolism of salicylic acid and acetylsalicylic acid.  
Br J Clin Pharmacol. 1986;2:135-42.

**Moayyedi P, Chalmers DM, Axon AT.**

Patient factors that predict failure of omeprazole, clarithromycin, and tinidazole to eradicate Helicobacter pylori.  
J Gastroenterol. 1997;32(1):24-7.

**Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson U.**

Day-to-day variation of insulin sensitivity in patients with type 1 diabetes: role of gender and menstrual cycle.  
Diabet Med. 1995 Mar;12(3):224-8.

**Moghadasian MH.**

Statins and menopause.  
Drugs. 2002;62(17):2421-31.

**Mojaverian P, Rocci ML Jr, Conner DP, Abrams WB, Vlasses PH**

Effect of food on the absorption of enteric-coated aspirin: correlation with gastric residence time;  
Clin Pharmacol Ther. 1987;41(1):11-7.

**Mucklow JC, Fraser HS, Bulpitt CJ, Kahn C, Mould G, Dollery CT.**

Environmental factors affecting paracetamol metabolism in London factory and office workers.  
Br J Clin Pharmacol. 1980 Jul;10(1):67-74.

**Mugford CA, Kedderis GL.**

Sex-dependent metabolism of xenobiotics  
Drug Metab Rev 1998; 30(3):441-448.

**Nakajima K.**

Sex-related differences in response of plasma lipids to simvastatin: the Saitama Postmenopausal Lipid Intervention Study. S-POLIS Group.  
Clin Ther. 1999;21(12):2047-57.

**Nakatsu K, Brien JF, Savard G, Toffelmire EB, Abdollah H, Bennett BM, Marks GS**  
Plasma disposition and hemodynamic effects of a single oral dose of isosorbide dinitrate in human males and females.

Biopharm. Drug Dispos. 1992; 13(5):357-67

**Naranjo CA, Pontigo E, Valdenegro C, Gonzalez G, Ruiz I, Busto U.**

Furosemide-induced adverse reactions in cirrhosis of the liver.

Clin Pharmacol Ther. 1979 Feb;25(2):154-6

**Ngamphaiboon J, Thepchatri A, Chatchatee P, Chumdermpadetsuk S.**

Fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment for perennial allergic rhinitis in children.

Ann Allergy Asthma Immunol. 1997 May;78(5):479-84.

**Nguyen KX, Marinac JS, Sun C.**

Aspirin for primary prevention in patients with diabetes mellitus.

Fam Med. 2005 Feb;37(2):112-7.

**Niv Y.**

Effectiveness of omeprazole- versus lansoprazole-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication.

Dig Dis Sci. 2005 May;50(5):839-41.

**Nuzzo V, Lupoli G, Esposito Del Puente A, Rampone E, Carpinelli A, Del Puente AE, Oriente P.**

Bone mineral density in premenopausal women receiving levothyroxine suppressive therapy.

Gynecol Endocrinol. 1998 Oct;12(5):333-7.

**O'Donnell S, Condell S, Begley C, Fitzgerald T.**

In-hospital care pathway delays: gender and myocardial infarction.

J Adv Nurs. 2005 Oct;52(1):14-21.

**Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger Cats V, McBoyle D, Herlitz J, Hjalmarson A, Sonneblich EH.**

Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials.

Eur Heart J. 1992;13(1):28-32.

**Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi.**

Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA).

J Am Geriatr Soc 2002;50(12):1962-8.

**O'Neill JO, Nash PJ, Bourke W, McGarry K, Bedford D.**

The management of acute myocardial infarction--practical problems in implementing the evidence.

Ir Med J. 2002 Oct;95(9):270-2.

**Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY.**

Pattern of primary resistance of Helicobacter pylori to metronidazole or clarithromycin in the United States.

Arch Intern Med. 2001;161(9):1217-20.

**Pacifici GM, Ferroni MA, Temellini A, Gucci A, Morelli MC, Giuliani L.**

Human liver budesonide sulphotransferase is inhibited by testosterone and correlates with testosterone sulphotransferase.

Eur J Clin Pharmacol. 1994 ;46(1) :49-54.

**Parlesak A, Billinger MH, Bode C, Bode JC.**

Gastric alcohol dehydrogenase activity in man: influence of gender, age, alcohol consumption and smoking in a caucasian population.

Alcohol Alcohol. 2002;37(4):388-93.

**Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J.**

Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement--a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide.

Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006 Mar;3(3):138-48.

**Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, Black DM, Stein EM, Corella D, Ordovas JM.**

Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner.

Atherosclerosis. 2001;158(1):183-93.

**Perers E, Caidahl K, Herlitz J, Karlson BW, Karlsson T, Hartford M.**

Treatment and short-term outcome in women and men with acute coronary syndromes.

Int J Cardiol. 2005 Aug 18;103(2):120-7.

**Perng DS, Chen CY, Jan CM, Wang WM, Chen LT.**

Comparison of omeprazole and nizatidine in the treatment of duodenal ulcers.

J Formos Med Assoc. 1992;91(8):793-8.

**Peters RW, Gold MR.**

The influence of gender on arrhythmias.

Cardiol Rev. 2004;12(2):97-105.

**Pham TV, Rosen MR.**

Sex, hormones, and repolarization.

Cardiovasc Res. 2002;53(3):740-51

**Pillans PI, Coulter DM, Black P.**

Angioedema and urticaria with angiotensin converting enzyme inhibitors.

Eur J Clin Pharmacol. 1996 ;51(2) :123-6

**Pita Calandre E**

Adverse reactions and interactions of antiepileptic drugs in epileptic women.  
Rev Neurol. 2002;34(5):466-70.

**Pitsiu M, Hussein Z, Majid O, Aarons L, de Longueville M, Stockis A**

Retrospective population pharmacokinetic analysis of cetirizine in children aged 6 months to 12 years.  
Br J Clin Pharmacol. 2004;57(4):402-11

**Prisant LM, Weir MR, Frishman WH, Neutel JM, Davidov ME, Lewin AJ.**

Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide.  
J Clin Hypertens. 1999;1(1):22-26.

**Purvis K, Tollefsrud A, Rui H, Haug E, Norseth J, Viksmoen L, Ose L, Lund H.**

Short-term effects of treatment with simvastatin on testicular function in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia.  
Eur J Clin Pharmacol. 1992 ;42(1) :61-4.

**Queiroz DM, Dani R, Silva LD, Santos A, Moreira LS, Rocha GA, Correa PR, Reis LF, Nogueira AM, Alvares Cabral MM, Esteves AM, Tanure J.**

Factors associated with treatment failure of Helicobacter pylori infection in a developing country.  
J Clin Gastroenterol. 2002;35(4):315-20.

**Rademaker M**

Do women have more adverse drug reactions?  
Am J Clin Dermatol. 2001;2:349-51.

**Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM.**

Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure.  
New Engl J Med. 2002;347(18):1403-11.

**Rerksuppaphol S, Hardikar W, Midolo PD, Ward P.**

Antimicrobial resistance in Helicobacter pylori isolates from children.  
J Paediatr Child Health. 2003 Jul;39(5):332-5.

**Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE**

A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women.  
New Engl J Med 2005;352(13):1293-1304.

**Roberts CG, Ladenson PW.**

Hypothyroidism.  
Lancet. 2004 Mar 6;363(9411):793-803.

**Roila F, Boschetti E, Tonato M, Basurto C, Bracarda S, Picciafuoco M, Patoia L, Santi E, Penza O, Ballatori E, et al.**

Predictive factors of delayed emesis in cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. A randomized single-blind study.  
Am J Clin Oncol. 1991;14(3):238-42.

**Rollins G.**

Beta-blockers work as well in women as in men.  
Rep Med Guidel Outcomes Res. 2002;5;13(7):5-7

**Ronen S, Rozenman J, Zilbermann R, Berson D**

The efficacy of diclofenac sodium (voltaren) in uveitis  
further experienced at the 5th seapal congress of rheumatology, Bangkok, 1984

**Ross DS.**

Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone.  
Thyroid. 1994 Fall;4(3):319-26. Review.

**Rothrock SG, Brandt P, Godfrey B, Silvestri S, Pagane J.**

Is there gender bias in the prehospital management of patients with acute chest pain?  
Prehosp Emerg Care. 2001 Oct-Dec;5(4):331-4.

**Russell RI.**

Defining patients at risk of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy.  
Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999;31 Suppl 1:S14-8. Review.

**Salleras L, Dominguez A, Mata E, Taberner JL, Moro I, Salva P.**

Epidemiologic study of an outbreak of clenbuterol poisoning in Catalonia, Spain.  
Public Health Rep. 1995 May-Jun;110(3):338-42.

**Santini SA, Carrozza C, Lulli P, Zuppi C, Carlo Tonolo G, Musumeci S**

Atorvastatin treatment does not affect gonadal and adrenal hormones in type 2 diabetes patients with mild to moderate hypercholesterolemia  
J Atheroscler Thromb. 2003;10(3):160-4

**Schaaf LJ, Campbell SC, Mayersohn MB, Vagedes T, Perrier DG.**

Influence of smoking and gender on the disposition kinetics of metoprolol  
Eur J Clin Pharmacol. 1987; 33(4): 355-61

**Schlienger JL, Sapin R, Grunenberger F, Pradignac A.**

Treatment and monitoring of primary hypothyroidism  
Rev Med Interne. 1992 Jul-Aug;13(4):319-22.

**Schmidt R, Baumann F, Hanschmann H, Geissler F, Preiss R.**

Gender difference in ifosfamide metabolism by human liver microsomes.  
Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2001;26(3):193-200

**Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD.**

Interindividual variation in the expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms.  
J Pharmacol Exp Ther. 1995;275:1011-8.

**Schwabe U, Paffrath D (Hrsg).**

Arzneiverordnungsreport 2002  
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2002.

**Schwartz JI, Wong PH, Porras AG, Ebel DL, Hunt TR, Gertz BJ.**

Effect of rofecoxib on the pharmacokinetics of chronically administered oral contraceptives in healthy female volunteers.

J Clin Pharmacol. 2002;42(2):215-21.

**Sever P, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S,****Kristinsson A, McInne G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J**

Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomised trial

Lancet 2003 ;361 :1149-1158

**Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P.**

Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System.

Clin Infect Dis. 2002;35(2):197-200.

**Shapiro BH, Agrawal AK, Pampori NA.**

Gender differences in drug metabolism regulated by growth hormone.

Int J Biochem Cell Biol 1995; 27(1):9-20.

**Shenfield GM, Griffin JM.**

Clinical pharmacokinetics of contraceptive steroids. An update.

Clin Pharmacokinet. 1991 Jan;20(1):15-37.

**Sijanovic S, Karner I.**

Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy with thyroid hormone.

Medscape Womens Health. 2001 Oct;6(5):3.

**Simon JA, Lin F, Hulley SB, Blanche PJ, Waters D, Shiboski S, Rotter JI, Nickerson DA, Yang H, Saad M, Krauss RM.**

Phenotypic predictors of response to simvastatin therapy among African-Americans and Caucasians: the Cholesterol and Pharmacogenetics (CAP) Study.

Am J Cardiol. 2006 Mar 15;97(6):843-50. Epub 2006 Jan 27.

**Simons LA**

Simvastatin in severe primary hypercholesterolemia: efficacy, safety, and tolerability in 595 patients over 18 weeks. The Principal Investigators.

Clin Cardiol. 1993;16(4):317-22

**Simpson JM, Bateman DN, Rawlins MD.**

Using the Adverse Reactions Register to study the effects of age and sex on adverse drug reactions.

Stat Med. 1987 Oct-Nov;6(7):863-7.

**Sioufi A, Pommier F, Boschet F, Godbillion J, Lavoignat D, Salliere D**

Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac Emulgel

Biopharm Drug Dispos. 1994;15(6):441-449.

**Skaanild MT, Friis C.**

Cytochrome P450 sex differences in minipigs and conventional pigs.  
Pharmacol Toxicol. 1999 Oct;85(4):174-80.

**Sonson JM, Lum JJ, Madison JR, Seto TB, Spies C.**

Gender differences in therapy for patients admitted for unstable angina and myocardial infarction with underlying chronic kidney disease.  
Hawaii Med J. 2004 Nov;63(11):337-40.

**Sorkin SC, Forestiero FJ, Hirata MH, Guzman EC, Cavalli SA, Bertolami MC, Salazar LA, Hirata RD.**

APOA1 polymorphisms are associated with variations in serum triglyceride concentrations in hypercholesterolemic individuals.  
Clin Chem Lab Med. 2005;43(12):1339-45.

**Stafford RS.**

Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease.  
Circulation. 2000 Mar 14;101(10):1097-101.

**Stafford RS, Monti V, Ma J.**

Underutilization of aspirin persists in US ambulatory care for the secondary and primary prevention of cardiovascular disease.  
PLoS Med. 2005 Dec;2(12):e353. Epub 2005 Nov 15.

**Stein EA, Farnier M, Waldstreicher J, Mercuri M; Simvastatin/Atorvastatin Study Group**

Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomised trial.  
Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2001;11(2):84-7.

**Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, Saruta T.**

Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones.  
J Hypertens Suppl. 1988 Dec;6(4):S649-51.

**Szefler SJ, Boushey HA, Pearlman DS, Togias A, Liddle R, Furlong A, Shah T, Knobil K.**

Time to onset of effect of fluticasone propionate in patients with asthma.  
J Allergy Clin Immunol. 1999 May;103(5 Pt 1):780-8.

**Szollar LG, Meszaros I, Tornoci L, Rischak K, Molnar M, Manyai S.**

Effect of metoprolol and pindolol monotherapy on plasma lipid- and lipoprotein-cholesterol levels (including the HDL subclasses) in mild hypertensive males and females.  
J Cardiovasc Pharmacol. 1990 Jun;15(6):911-7

**Taguchi M, Nozawa T, Mizumaki K, Inoue H, Tahara K, Takesono C, Hashimoto Y.**

Nonlinear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of metoprolol in routinely treated Japanese patients.  
Biol Pharm Bull. 2004 Oct;27(10):1642-8.

**Tamburrini LR.**

Simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in the aged. An epidemiological and clinical study  
Minerva Med. 1992 Jun;83(6):347-53.

**Tarjan J, Salamon A, Jager R, Poor F, Barczy V, Dinnyes J, Hamvas J, Kinczel A, Pal A, Blasko G.**

The rate of acetylsalicylic acid non-respondents among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary salicylic acid prophylaxis

Orv Hetil. 1999 Oct 17;140(42):2339-43.

**Tay HL, Armoogum N, Tan LK.**

Nasal mucociliary clearance and salmeterol.

Clin Otolaryngol Allied Sci. 1997 Feb; 22(1):68-70.

**Thürmann PA.**

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und –dynamik von Arzneimitteln.

Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2005;48(5):536-540.

**Toracchio S, Marzio L.**

Primary and secondary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated in central Italy during the years 1998-2002.

Dig Liver Dis. 2003 Aug;35(8):541-5.

**Trnavska Z, Trnavsky K.**

Sex differences in the pharmacokinetics of salicylates.

Eur J Clin Pharmacol. 1983;25(5):679-82.

**Tsavaris N, Mylonakis N, Bacoyiannis C, Kosmas C, Kalergis G, Iakovidis V, Tzaninis D, Kosmidis P.**

Factors that influence the antiemetic activity of metoclopramide to cisplatin based chemotherapy.

Oncol Rep. 1998;5(5):1147-55.

**Ullrich IH, Yeater RA, Dalal J.**

Heart disease in women

W V Med J. 1992;88(12):552-5.

**Ulrik CS, Backer V, Bach-Mortensen N.**

Bronchodilating effect of ipratropium bromide inhalation powder and aerosol in children and adolescents with stable bronchial asthma.

Allergy. 1992 Apr;47(2 Pt 2):133-7.

**van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E.**

Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors.

Arch Intern Med. 1993 Jul 12;153(13):1557-62.

**Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Beroli S, Barbash G, Pehrsson K, Verheugt FW, Meyer J, Betriu A, Califf RM, Li X, Fox NL, ASSENT-2 Investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic.**

Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA.

Eur Heart J. 2001;22(24):2253-61

**van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C.**

Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis.

Thorax. 1991 May;46(5):355-9.

**Vermeer F.**

Thrombolytic therapy in patients of female gender.

Thromb Res. 2001;103 Suppl 1:S101-4

**Von Mach MA, Lauterbach M, Kaes J, Hengstler JG, Weilemann LS.**

Deliberate self-poisoning with paracetamol (acetaminophen): an analysis from 1995 to 2002.

Dtsch Med Wochenschr. 2003 Jan 3;128(1-2):15-9.

**Vree TB, Dammers E, Ulc I, Horkovics-Kovats S, Ryska M, Merckx I.**

Differences between lovastatin and simvastatin hydrolysis in healthy male and female volunteers: gut hydrolysis of lovastatin is twice that of simvastatin.

ScientificWorldJournal. 2003 Dec 11;3:1332-43.

**Vree TB, Dammers E, Valducci R.**

Sex-related differences in the pharmacokinetics of isosorbide-5-mononitrate (60 mg) after repeated oral administration of two different original prolonged release formulations.

Int J Clin Pharmacol Ther. 2004 Aug;42(8):463-72.

**Warnock JK, Morris DW.**

Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers.

Am J Clin Dermatol. 2003;4(1):21-30. Review.

**Williams D, Bennett K, Feely J.**

Evidence for an age and gender bias in the secondary prevention of ischaemic heart disease in primary care.

Br J Clin Pharmacol. 2003 Jun;55(6):604-8.

**Wojcicki J, Gawronska-Szklarz B, Kazimierczyk J, Baskiewicz Z, Raczynski A.**

Comparative pharmacokinetics of paracetamol in men and women considering follicular and luteal phases.

Arzneimittelforschung. 1979;29(2):350-2.

**Wolbold R, Klein K, Burk O, Nussler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM.**

Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver.

Hepatology 2003;38(4):978-988.

**Wolbrette D, Naccarelli G, Curtis A, Lehmann M, Kadish A.**

Gender differences in arrhythmias

Clin Cardiol. 2002;25(2):49-56.

**Wolfe F, Michaud K, Burke TA, Zhao SZ.**

Longer use of COX-2-specific inhibitors compared to nonspecific nonsteroidal antiinflammatory drugs: a longitudinal study of 3639 patients in community practice.

J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):355-8.

**Wood R.**

Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study.  
Br J Clin Pharmacol. 1995 Mar;39(3):265-70.

**Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D.**

Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis.  
Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(11):1472-7.

**Yesil S, Yesil M, Bayata S, Postaci N.**

ACE inhibitors and cough.  
Angiology. 1994 Sep;45(9):805-8.

**Yokoyama I, Yonekura K, Inoue Y, Ohtomo K, Nagai R.**

Long-term effect of simvastatin on the improvement of impaired myocardial flow reserve in patients with familial hypercholesterolemia without gender variance.  
J Nucl Cardiol. 2001;8(4):445-51.

**Zhang Y, Kim MJ, Bertino JS Jr, Nafziger AN, Sellers EM.**

Use of omeprazole as a CYP3A probe drug: effect of sex and menstrual cycle phase on CYP3A activity in healthy Caucasian adults.  
J Clin Pharmacol. 2006 Mar;46(3):345-52.

**Zimmermann J, Arnon R, Ligumski M, Beeri R, Keret D, Lysy J, Fich A, Tsvang E, Siguencia J, Gonzalez J**

Acute upper gastrointestinal bleeding in Jerusalem 1988-91: causes, characteristics and relation to nonsteroidal anti-inflammatory drugs  
Israel J Med Sci. 1993;29(5)292-297.

**Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP.**

Excess coronary artery bypass graft mortality among women with hypothyroidism.  
Ann Thorac Surg. 2002 Dec;74(6):2121-5.

**Zochling J, Large G, Fassett R.**

Gynaecomastia and amlodipine.  
Med J Aust. 1994;160(12):807.

**Weitere Quellen**

Arbogast A, Sechtem U.

Diagnose der koronaren Herzkrankheit bei Frauen-Besonderheiten, Schwierigkeiten und risikostatifiziertes Vorgehen.

Deutsche Medizinische Wochenschrift 2003; 128: 97-102

Thesing – Bleck E.

Gender Mainstreaming – Frauen werden anders krank

Pharm Ztg 2003; 148 (1/2) 27.

Thesing-Bleck E

Männer, Frauen und Medikamente: Der kleine Unterschied ist so wichtig  
Pharm. Ztg. 2003; 148 (35) 16-21.

Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. 1.5.2001.

12. Novelle des Arzneimittelgesetzes, Juli 2004

Bericht zur gesundheitlichen Situation von Frauen in Deutschland, BM für Familie  
Senioren, Frauen, und Jugend Schriftreihe 209; 2001

Positionspapier des Verbands forschender Arzneimittelunternehmen (VfA), Juli 2004:  
Berücksichtigung von Frauen bei der Arzneimittelforschung.

Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of  
Drugs.

Federal Register 1993, 58 (139): 39406-16

National Institutes of Health

NIH guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research  
updated August 1, 2000.

## 7. Tabellenanhang

**Tabelle 1:**

*Die 50 am häufigsten verordneten Fertig Arzneimittel nach Arzneiverordnungsreport 2002 (Top 50-Liste)*

Rang	Handelsname	Freiname	Hersteller	Verordnung (in Tausend)
	L-Thyroxin Henning®		Henning Berlin Sanofi Synthelabo	6210,1
2	Paracetamol ratiopharm®	Paracetamol	ratiopharm	4882,6
3	Voltaren/-Migräne®	Diclofenac	Novartis Pharma	4764,4
4	Voltaren® Emulgel/ Schmerzgel	Diclofenac	Novartis Pharma	4743,3
5	Beloc®	Metoprolol	AstraZeneca	3901,2
6	Sortis®	Atorvastatin	Pfizer	3777,5
7	ACC®	Acetylcystein	Hexal	3718,4
8	Diclofenac ratiopharm®	Diclofenac	ratiopharm	3615,9
9	Olynth®	Xylometazolin	Pfizer CHC	3599,6
10	Nasengel ratiopharm®	Xylometazolin	ratiopharm	3411,8
11	Mucosolvan®	Ambroxol	Boehringer Ingelheim	3292,1
12	Norvasc®	Amlodipin	Pfizer Mack Illert Gödecke Parke-Davis	3029,8
13	Herz ASS ratiopharm®	Acetylsalicylsäure	ratiopharm	2991,1
14	Sinupret®	Enzianwurzelextrakt	Bionorica	2876,2
15	MCP ratiopharm®	Metoclopramid	ratiopharm	2712,6
16	Euthyrox®	Levothyroxin	Merck	2673,3
17	NAC ratiopharm®	Acetylcystein	ratiopharm	2480,6
18	Gelomyrtol forte®	Myrtol	Pohl Boskamp	2341,4
19	Diclac®	Diclofenac	Hexal	2240,8
20	Isoket®	Isosorbid Dinitrat	Schwarz Pharma	2240,2
21	ASS ratiopharm®	Acetylsalicylsäure	ratiopharm	2216,3
22	Prospan®	Efeublättertrockenextrakt	Engelhard	2187,4
23	Allopurinol®	Allopurinol	ratiopharm	2182,4
24	Amaryl®	Glimepirid	Aventis Pharma	2149,8
25	Berodual N®	Ipratropiumbromid + Fenoterol	Boehringer Ingelheim	1974

26	Novodigal®	β-Acetyldigoxin	Lilly	1885,2
27	Insidon®	Opipramol	Novartis Pharma	1865
28	Novaminsulfon ratiopharm®	Metamizol	ratiopharm	1856,9
29	Otriven®	Xylometazolin	Novartis	1841,3
30	Spasmo Mucosolvan®	Ambroxol + Clenbuterol	Boehringer Ingelheim	1825,7
31	ben-u-ron®	Paracetamol	Novartis	1817,5
32	Furosemid ratiopharm®	Furosemid	ratiopharm	1799,6
33	Pantozol®	Pantoprazol	Altana Pharma	1785,1
34	Zyrtec®	Cetirizin	UCB Pharma	1769,2
35	Zithromax®	Azithromycin	Mack Illert	1737,1
36	Insuman comb®	Insulin Human	Aventis Pharma	1706,4
37	Insulin Actraphane Hm®	Insulin Human	Novo Nordisk	1687,7
38	Digimerck®	Digitoxin	Merck	1653,5
39	Diclo kd®	Diclofenac	Kade	1640,1
40	OMEPR®	Omeprazol	Hexal	1629,5
41	Vioxx®	Rofecoxib	MSD	1627,3
42	Marcumar®	Phenprocoumon	Hoffmann La Roche	1612,9
43	Captohexal®	Captopril	Hexal	1594,1
44	Viani®	Salmeterolxinafoat + Fluticason-17-propionat	GlaxoSmith Kline/Cascan	6,6
45	Novalgin®	Metamizol	Aventis Pharma	1574,8
46	Paspertin®	Metoclopramid	Solvay	1539
47	Klacid®	Clarithromycin	Abbott	1533,5
48	Zocor®	Simvastatin	Dieckmann	1528,1
49	Presomen®	Harnextrakt trächtiger Stuten	Solvay	1522
50	Paracetamol STADA®	Paracetamol	STADA	1516,7

**Tabelle 2**

*Vergleich zwischen den 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimitteln nach Angaben eines Unternehmens der pharmazeutischen Industrie und nach dem Arzneiverordnungsreport 2002*

<b>Rang</b>	<b>Arzneimittel</b>	<b>Verordnungs- häufigkeit (in Tausend)</b>	<b>Rang Markt- anteil</b>	<b>Rang Arzneiverord- nungsreport 2002</b>	<b>Verordnungs- häufig-keit (in Tausend) Arznei- Verordnungs- report 2002</b>
1	Bepanthen®	16.202,30	100	94	1.118,50
2	Aspirin®	15.113,20	71		
3	ACC®	14.647,70	68	7	3.718,40
4	Voltaren®	13.884,50	59	3	4.764,40
5	Aspirin Plus C®	12.569,20	57		
6	Sinupret®	8.046,40	88	14	2.876,20
7	Accucheck Comfort®	7.722,50	2		
8	L-Thyroxin Henning®	7.547,80		1	6.210,10
9	Sortis®	5.907,30	1	6	3.777,50
10	Umckaloabo STZ / 750®	4.809,40	83		
11	Beloc®	4.332,60	13	5	3.901,20
12	Norvasc®	4.300,50	6	12	3.029,80
13	Vioxx®	3.178,20	10	41	1.627,30
14	Valette®	3.089,50	63		
15	Pantozol®	2.900,70	5	33	1.785,10
16	OMEPR Hexal®	2.756,80	17	40	1.629,50
17	Nexium Mups®	2.715,40	8	66	1.333,40
18	Amaryl®	2.272,70	30	24	2.149,80
19	Delix®	2.246,60	15	52	1.509,40
20	Omeprazol ratiopharm®	2.226,30	24		
21	Enahexal®	2.163,00	93	80	1.227,40
22	Tebonin®	2.017,20	43		

23	Viani®	1.947,50	7	44	1.576,60
24	Ascension Elite®	1.896,20	46		
25	Zocor®	1.868,30	4	48	1.528,10
26	Berodual®	1.836,50	50	25	1.974,00
27	Ins Hm Actraphane®	1.720,20	11	37	1.687,70
28	Valoron N®	1.686,80	21	77	1.254,70
29	Insuman Comb®	1.460,40	18	36	1.706,40
30	Delix Plus®	1.431,70	29	100	1.056,60
31	One Touch Ultra®	1.390,60	89		
32	Unat®	1.294,10	66	189	735
33	Pravasin®	1.228,90	14	163	799,9
34	Cynt®	1.228,70	52	155	823,1
35	Torem®	1.222,40	77	161	806,5
36	Durogesic®	1.195,80	3	117	952,2
37	Viagra®	1.181,70	32		
38	Omeprazol STADA®	1.105,10	79	190	731,4
39	Symbicort®	1.094,90	26	521	352,7
40	Celebrex®	1.086,70	75	211	692,3
41	Dilatrend®	1.056,30	56	119	950,8
42	Nebilet®	1.031,70	67	199	704,2
43	Foradil®	1.020,20	55	123	932,5
44	Insulin HM Actrapid®	1.003,50	34	133	936,5
45	Fosamax®	940,1	22	520	345,2
46	Lorzaar Plus®	939,3	35	200	702,2
47	Lantus®	937,1	23	337	489,4
48	Remergil®	920,1	28	281	549,5
49	Plavix®	915,5	9	218	680
50	Omeprazol AZU®	915,2	96	378	450,2

**Tabelle 3**

*Verteilung der 50 am häufigsten verordneten Fertig Arzneimittel  
(Top 50–Liste) auf die Indikationsgebiete der Roten Liste® 2003*

Rang	Indikation	Absolute Anzahl
1	Analgetika	11
2	Antitussiva/Expektorantia	6
3	Rhinologika	4
4	Magen-Darm-Mittel	3
	Betablocker, Calciumkanalblocker Hemmstoffe des Renin- Angiotensin-Systems	3
	Antidiabetika	3
	Hormone	3
5	Lipidsenker	2
	Thrombozytenaggregations- hemmer	2
	Kardiaka	2
	Antibiotika	2
	Broncholytika/ Antiasthmatica	2
6	Antiallergika	1
	Diuretika	1
	Psychopharmaka	1
	Antikoagulantia	1
	Gichtmittel	1
	Koronartherapeutika	1

**Tabelle 4**

*Geschlechterbezogene Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen und Nebenwirkungen der 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimittel (Top 50-Liste) in der Roten Liste® 2006*

Rang	Handelsname	Freiname	Hersteller	Fundstelle RL	Indikation	Kontraindikation w/m	Anwendungsbeschränkungen und Warnhinweise	Nebenwirkungen und Interaktionen
1	L-Thyroxin Henning®	Levothyroxin	Henning Berlin Sanofi Synthelabo	74 007	Schilddrüsentherapeutikum	--	--	--
2	Paracetamol ratiopharm®	Paracetamol	ratiopharm	05 158	Analgetikum/Antirheumatikum	--	--	--
3	Voltaren®	Diclofenac	Novartis Pharma	05 313	Analgetikum/Antirheumatikum	--	--	--
4	Voltaren® Emulgel/ Schmerzgel	Diclofenac	Novartis Pharma	05 617	Analgetikum/Antirheumatikum	--	--	--
5	Beloc-Zok®	Metoprolol	AstraZeneca	27 052	Beta/Calciumkanalblocker	--	--	Potenzstörungen
6	Sortis®	Atorvastatin	Pfizer	58 075	Lipidsenker	* siehe unten	--	Impotenz, OC's: Norethisteron- / Ethinyl - / Estradiolspiegel↑↑
7	ACC®	Acetylcystein	Hexal	24 097	Antitussivum/ Expektorans	--	--	--
8	Diclofenac ratiopharm®	Diclofenac	ratiopharm	05 211	Analgetikum/Antirheumatikum	--	--	--
9	Olynth®	Xylometazolin	Pfizer CHC	72 056	Rhinologikum/Sinusitismittel	--	--	--
10	Nasengel ratiopharm®	Xylometazolin	ratiopharm	72 048	Rhinologikum/Sinusitismittel	--	--	--
11	Mucosolvan®	Ambroxol	Boehringer Ingelheim	24 142	Antitussivum/ Expektorans	--	--	--
12	Norvasc®	Amlodipin	Pfizer Mack Illert Gödecke Parke- Davis	27 158	Beta-/ Calciumkanalblocker	--	--	Gynäkomastie, Impotenz
13	Herz ASS ratiopharm®	Acetylsalicylsäure	ratiopharm	79 014	Thrombozytenaggregationshemmer	--	--	--
14	Sinupret®	Enzianwurzel- extrakt	Bionorica	72 002	Rhinologikum/Sinusitismittel	--	--	--
15	MCP ratiopharm®	Metoclopramid	ratiopharm	60 336	Magen-Darm-Mittel	Prolaktinabhängige Tumoren	--	* siehe unten

16	Euthyrox®	Levothyroxin	Merck	74 003	Schilddrüsen-therapeutikum	--	*siehe unten	--
17	NAC ratiopharm®	Acetylcystein	ratiopharm	24 115	Antitussivum /Expektorans	--	--	--
18	Gelomyrtol forte®	Myrtol	Pohl Boskamp	24 082	Antitussivum/ Expektorans	--	--	--
19	Diclac®	Diclofenac	Hexal	05 200	Analgetikum/Anti-rheumatikum	--	--	--
20	Isoket®	Isosorbid Dinitrat	Schwarz Pharma	55 033	Koronarmittel	--	gleichzeitige Verabreichung von Sildenafil	--
21	ASS ratiopharm®	Acetylsalicylsäure	ratiopharm	79 008	Thrombozyten-aggregationshemmer	--	--	--
22	Prospan®	Efeublättertrocken-extrakt	Engelhard	24 064	Antitussivum /Expektorans	--	--	--
23	Allopurinol®	Allopurinol	ratiopharm	44 010	Gichtmittel	--	--	Gynäkomastie, Infertilität, Impotenz
24	Amaryl®	Glimepirid	Aventis Pharma	12 087	Antidiabetikum	Geplante Schwangerschaft	--	Miktionsstörungen, sexuelle Störungen, Gynäkomastie, Galaktorrhoe
25	Berodual N®	Ipratropiumbromid + Fenoterol	Boehringer Ingelheim	28 094	Broncholytikum/ Antiasthmatikum	--	--	--
26	Novodigal®	beta-Acetyldigoxin	Lilly	53 010	Kardiakum	--	--	--
27	Insidon®	Opipramol	Novartis Pharma	71 113	Psychopharmakon	Prostatahypertrophie mit Restharnbildung	--	--
28	Novaminsulfon ratiopharm®	Metamizol	ratiopharm	05 144	Analgetikum/Anti-rheumatikum	--	--	--
29	Otriven®	Xylometazolin	Novartis	67 088	Rhinologikum/Sinusitismittel	--	--	--
30	Spasmo Mucosolvan®	Ambroxol + Clenbuterol	Boehringer Ingelheim	28 167	Antitussivum /Expektorans	--	--	--
31	ben-u-ron®	Paracetamol	Novartis	05 145	Analgetikum/Anti-rheumatikum	--	--	--
32	Furosemid ratiopharm®	Furosemid	ratiopharm	36 047	Diuretikum	--	--	--
33	Pantozol®	Pantoprazol	Altana Pharma	60 258	Magen-Darm-Mittel	--	--	--
34	Zyrtec®	Cetirizin	UCB Pharma	07 026	Antiallergikum	--	--	--
35	Zithromax®	Azithromycin	Mack Illert	10 249	Antibiotikum/Anti-inflammativum	--	--	Vaginitis

36	Insuman comb®	Insulin Human	Aventis Pharma	12 023	Antidiabetikum	--	--	Interaktion mit oralen Kontrazeptiva
37	Insulin Actraphane Hm®	Insulin Human	Novo Nordisk	12 014	Antidiabetikum	--	--	Interaktion mit oralen Kontrazeptiva
38	Digimerck®	Digitoxin	Merck	53 013	Kardiakum	--	--	Gynäkomastie
39	Diclo kd®	Diclofenac	Kade	05 216	Analgetikum/Anti-rheumatikum	--	--	--
40	OMEPR®	Omeprazol	Hexal	60 240	Magen-Darm-Mittel	--	--	Gynäkomastie
41	Vioxx®	Rofecoxib	MSD	05 396	Analgetikum/Anti-rheumatikum	--	geplante Schwangerschaft	Menstruationsstörungen
42	Marcumar®	Phenoprocoumon	Hoffmann La Roche	20 024	Antikoagulans	--	--	--
43	Captohexal®	Captopril	Hexal	27 236	Beta-/Calciumkanalblocker	--	--	Impotenz, Gynäkomastie
44	Viani®	Salmeterolxinafoat + Fluticason-17-propionat	GlaxoSmithKline	28 097	Broncholytikum/Antiasthmikum	--	--	--
45	Novalgin®	Metamizol	Aventis Pharma	05 142	Analgetikum/Anti-rheumatikum	--	--	--
46	Paspertin®	Metoclopramid	Solvay	60 342	Magen-Darm-Mittel	Prolaktinabhängige Tumoren	--	* siehe unten
47	Klacid®	Clarithromycin	Abbott	10 270	Antibiotikum/Anti-inflammativum	--	--	--
48	Zocor®	Simvastatin	Dieckmann	58 072	Lipidsenker	--	--	--
49	Presomen®	Harnextrakt trächtiger Stuten	Solvay	76 067	Sexualhormon			
50	Paracetamol STADA®	Paracetamol	STADA	05 161	Analgetikum/Antirheumatikum	--	--	--

\* zu *Sortis®*: Frauen in gebärfähigem Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden

\* zu *MCP ratiopharm®* und *Paspertin®*: Prolaktinerhöhung, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Menstruationsstörungen bei längerer Anwendung

\* zu *Euthyrox®*: bei hypothyreoten postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko zur Vermeidung supraphysiologischer Levothyroxinspiegel ist Schilddrüsenfunktion häufiger zu kontrollieren.

**Tabelle 5**

**Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit bei den 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimitteln (Top 50-Liste) in der Roten Liste® 2003**

Rang	Handelsname	Freiname	Hersteller	Fundstelle Rote® Liste	Indikation	Schwangerschaft	Stillzeit
1	L-Thyroxin Henning®	Levothyroxin	Henning Berlin Sanofi Synthelabo	74 005	Schilddrüsen therapeutikum	****	
2	Paracetamol ratiopharm®	Paracetamol	ratiopharm	05 164	Analgetikum/Antirheumatikum	sl, p+, t-	sl, M+, FS-
3	Voltaren/-Migräne®	Diclofenac	Novartis Pharma	05 313	Analgetikum/Antirheumatikum	ki 3	sl, M+, FS-
4	Voltaren® Emulgel/ Schmerzgel	Diclofenac	Novartis Pharma	05 541/ 2	Analgetikum/Antirheumatikum	ki 3	ki, La 2
5	Beloc-Zok®	Metoprolol	AstraZeneca	27 052	Beta-/Calciumkanalblocker	sl, N, E- (Einnahmestop 24-72h vor errechnetem Geburtstermin)	sl
6	Sortis®	Atorvastatin	Pfizer	58 012	Lipidsenker	Ki, FS?	ki, M?
7	ACC®	Acetylcystein	Hexal	24 097	Antitussivum/Expektorantium	sl, p+, E-	sl, E-
8	Diclofenac ratiopharm®	Diclofenac	ratiopharm	05 211	Analgetikum/Antirheumatikum	ki 3, sl1+2, E-	sl, M+, FS-
9	Olynth®	Xylometazolin	Pfizer CHC	72 056	Rhinologikum/Sinusitis mittel	kl	kl, M?
10	Nasengel ratiopharm®	Xylometazolin	ratiopharm	72 048	Rhinologikum/Sinusitis mittel	ki	ki, M?
11	Mucosolvan®	Ambroxol	Boehringer Ingelheim	24 142	Antitussivum/Expektorantium	sl1, t?	sl, M+
12	Norvasc®	Amlodipin	Pfizer Mack Illert Gödecke Parke-Davis	27 165	Beta-/Calciumkanalblocker	sl, *	sl, M?
13	Herz ASS ratiopharm®	Acetylsalicylsäure	ratiopharm	79 014	Thrombozytenaggregationshemmer	ki 3, sl1,2,3, t+(dosisabhängig)	ki, sl, M+, FS- (dosisabhängig)
14	Sinupret®	Enzianwurzelextrakt	Bionorica	72 003	Rhinologikum/Sinusitis mittel	Gr 1	La1
15	MCP ratiopharm®	Metoclopramid	ratiopharm	60 336	Magen-Darm-Mittel	ki 1, sl2+3	ki, M+, FS-
16	Euthyrox®	Levothyroxin	Merck	74 003	Schilddrüsen therapeutikum	****	
17	NAC ratiopharm®	Acetylcystein	ratiopharm	24 115	Antitussivum/Expektorantium	sl, p+, E-	sl, E-
18	Gelomyrtol forte®	Myrtol	Pohl Boskamp	24 082	Antitussivum/Expektorantium	Gr.1	
19	Diclac®	Diclofenac	Hexal	05 200	Analgetikum/Antirheumatikum	ki 3, sl1+2, E-	sl, M+, FS-

20	Isoket®	Isosorbid Dinitrat	Schwarz Pharma	55 033	Koronarmittel	sl, E-	sl, M?
21	ASS ratiopharm®	Acetylsalicylsäure	ratiopharm	05 180	Analgetikum, Antirheumatikum	ki 3, sl1,2,3, t+(dosisabhängig)	ki, sl, M+, FS-(dosisabhängig)
22	Prospan®	Efeublättertrockenextrakt	Engelhard	24 049	Antitussivum/Expektorantium	sl, keine Untersuchungen	sl, keine Untersuchungen
23	Allopurinol®	Allopurinol	ratiopharm	44 010	Gichtmittel	sl, E-, t+	sl, M+,
24	Amaryl®	Glimepirid	Aventis Pharma	12 087	Antidiabetikum	ki	ki
25	Berodual N®	Ipratropiumbromid + Fenoterol	Boehringer Ingelheim	28 094	Broncholytikum/Antiasthmaticum	sl1+3 **	sl, M+
26	Novodigal®	beta-Acetyldigoxin	Lilly	53 010	Kardiakum	p+,t-, bedarfsgerechte Dosisanpassung und Kontrolle	M+
27	Insidon®	Opipramol	Novartis Pharma	71 113	Psychopharmakon	sl, E-, t+	KI, La 2
28	Novaminsulfon ratiopharm®	Metamizol	ratiopharm	05 144	Analgetikum/Antirheumatikum	ki 1+3, sl2, E-, N+	ki, M+, E-
29	Otriven®	Xylometazolin	Novartis	67 088	Rhinologikum/Sinusitismittel	ki	ki, M?
30	Spasmo Mucosolvan®	Ambroxol + Clenbuterol	Boehringer Ingelheim	28 149	Antitussivum/Expektorantium	sl1, E-, t?,**	sl, E-, M?
31	ben-u-ron®	Paracetamol	Novartis	05 145	Analgetikum/Antirheumatikum	sl, p+, t-	sl, M+,FS-
32	Furosemid ratiopharm®	Furosemid	ratiopharm	36 047	Diuretikum	sl, E-, p+	ki, M+, FS+
33	Pantozol®	Pantoprazol	Altana Pharma	60 258	Magen-Darm-Mittel	sl, E-	sl, La2
34	Zyrtec®	Cetirizin	UCB Pharma	07 026	Antiallergikum	sl (Nutzen Mutter > Kind)	ki, La2
35	Zithromax	®Azithromycin	Mack Illert	10 249	Antibiotikum/Antiinflammativum	E-	sl, M(+), FS(+), E-
36	Insuman comb®	Insulin Human	Aventis Pharma	12 023	Antidiabetikum		
37	Insulin Actraphane Hm®	Insulin Human	Novo Nordisk	12 014	Antidiabetikum		
38	Digimerck®	Digitoxin	Merck	53 013	Kardiakum	t-, p+, Gr 3	M+, A-
39	Diclo kd®	Diclofenac	Kade	05 216	Analgetikum/Antirheumatikum	ki 3, sl 1+2, E-	sl, M+, FS-
40	OMEPR®	Omeprazol	Hexal	60 240	Magen-Darm-Mittel	sl	sl, La2
41	Vioxx®	Rofecoxib	MSD	05 396	Analgetikum/Antirheumatikum	ki 3, sl1+2, E-	ki
42	Marcumar®	Phenprocoumon	Hoffmann La Roche	20 024	Antikoagulantium	ki, p+	sl, M+,FS+!!
43	Captohexal®	Captopril	Hexal	27 236	Beta-/Calciumkanalblocker	ki, E-,t+	ki, M+, E-

44	Viani®	Salmeterolxinafoat + Fluticason-17-propionat	GlaxoSmithKline	28 097	Broncholytikum/Antiasthmatikum	sl	sl
45	Novalgin®	Metamizol	Aventis Pharma	05 142	Analgetikum/Antirheumatikum	ki 1+3, sl2, E-, N+	ki, M+, E-
46	Paspertin®	Metoclopramid	Solvay	60 342	Magen-Darm-Mittel	ki, sl (dosisabhängig)	ki
47	Klacid®	Clarithromycin	Abbott	10 270	Antibiotikum/Antiinflammativum	ki1, E-	sl, M(+), E-
48	Zocor®	Simvastatin	Dieckmann	58 072	Lipidsenker	ki, E-	ki, M?
49	Presomen®	Harnextrakt trächtiger Stuten	Solvay	76 067	Sexualhormon	ki	ki
50	Paracetamol STADA®	Paracetamol	STADA	05 161	Analgetikum/Antirheumatikum	sl, p+, t?	sl, M+,FS-

## Legende:

ki = kontraindiziert

sl = strenge Indikationsstellung

1.TM = 1.Trimenon

2.TM = 2.Trimenon

3.TM = 3.Trimenon

E = Erfahrungen mit der Anwendung während Schwangerschaft / Stillzeit

t = teratogen / embryotoxisch / fötotoxisch

p = plazentagängig

N = Schaden am Neugeborenen

M = Übergang in die Muttermilch

FS = Folgeschäden für den Säugling

Gr. 1 = Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf embryotoxische Wirkungen / teratogene Wirkung ergeben. Auch der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische / teratogene Wirkungen.

La 2 = Substanz geht in die Milch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden.

\*\*\* = Da Threostatika im Gegensatz zu Levothyroxin die Plazentaschranke in wirksamen Dosen passieren können, führt die Begleittherapie zu einer notwendigerweise höheren Thyreostatikadosierung. Dies könnte eine Hypothyreose beim Fetus hervorrufen.

\*\* = Inhalative Anwendung sollte bevorzugt werden. Plazentaschranke wird überschritten, daraus eventuell resultierende sympathomimetische Effekte beim Feten. Bei inhalativer Anwendung ist eine tokolytische Wirkung eher auszuschliessen.

**Tabelle 6**

*Geschlechterbezogene Angaben zu den 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimitteln (Top 50–Liste) in den vom BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie und der Musterdatenbank des BfArM*

Rang	Handelsname	Freiname	Quelle	Gegenanzeigen	Anwendungsbeschränkungen und Warnhinweise	Nebenwirkungen und Interaktionen	Eigenschaften
1	L-Thyroxin Henning	Levothyroxin	M		bei hyperthyreoten postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko zur Vermeidung supraphysiologischer Blutspiegel Schilddrüsenfunktion häufiger kontrollieren	Menstruationsstörung Interaktionen mit Östrogenen und oralen Kontrazeptiva	<b>Reproduktionstoxizität:</b> plazentagängig, keine Anhaltspunkte für Fetotoxizität oder Schädigung männlicher/weiblicher Fruchtbarkeit
2	Paracetamol ratiopharm	Paracetamol	M		Schwangerschaft und Stillzeit nach Abwägung --	--	<b>Kinetik:</b> passiert Plazentaschranke
3	Voltaren/- Migräne	Diclofenac	M	--	nur unter Abwägen Nutzen/Risiko im 1.u. 2.Drittel Schwangerschaft und während Stillzeit	--	--
4	Voltaren Emulgel/ Schmerzgel	Diclofenac	M	--	nur unter Abwägen Nutzen/Risiko im 1.u. 2.Drittel Schwangerschaft und während Stillzeit	--	--
5	Beloc	Metoprolol	M	--	--	vereinzelt Libido- und Potenzstörungen	Hinweise auf Beeinträchtigung der Plazentaperfusion, zum Geburtszeitpunkt Serumkonzentration Mutter/Kind vergleichbar; in Muttermilch erreicht Metoprolol dreifaches der Serumkonzentration der Mutter, bei täglicher Einnahme von 200 mg M. ca 225 Mikrogramm/liter Milch
6	Sortis	Atorvastatin	F	in der Schwangerschaft; bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden	--	gelegentlich: Impotenz	<b>Kinetik: Geschlecht:</b> Konzentration. Atorvastatin + Metabolite unterschiedlich bei Frauen (cMax 20% und AUC 10% höher) und Männern; ohne klinische Bedeutung; keine klinisch signifikanten Unterschiede in Wirkung auf Lipide
7	ACC	Acetylcystein	M	--	--	--	--
8	Diclofenac ratiopharm	Diclofenac	M	--	nur unter Abwägen Nutzen/Risiko im 1.u. 2.Drittel Schwangerschaft und während Stillzeit	--	--
9	Olynth	Xylometazolin	M	--	Prostatahyperplasie--	--	<b>Reproduktionstoxizität:</b> unzureichend untersucht; keine ausreichende Erfahrung in Schwangerschaft/Stillzeit; Studie mit 207 Schwangeren: keine erhöhten Fehlbildungsraten(5/207); keine Untersuchungen zum Übergang in Muttermilch
10	Nasengel ratiopharm	Xylometazolin	M	--	Prostatahyperplasie --	--	<b>Reproduktionstoxizität:</b> unzureichend untersucht; keine ausreichende Erfahrung in Schwangerschaft/Stillzeit; Studie mit 207 Schwangeren: keine erhöhten Fehlbildungsraten(5/207); keine Untersuchungen zum Übergang in Muttermilch

11	Mucosolvan	Ambroxol	M	--	--	--	<b>Pharmakologie:</b> Relaxation der Uterusmuskulatur durch beta2-Rezeptoren durch Zusatz von Clenbuterol; <b>Reproduktionstoxikologie:</b> bis 28.Schwangerschaftswoche und während Stillzeit keine ausreichende Erfahrungen <b>Kinetik:</b> Ambroxol liquor- u. plazenta-gängig
12	Norvasc	Amlodipin	F	Schwangerschaft und Stillzeit: keine Erfahrungen, daher Nutzen-Risiko abwägen; wird Substanz bis kurz vor voraussichtlichem Geburtstermin genommen, können Verlängerung des Geburtsvorgangs und der Wehentätigkeit nicht ausgeschlossen werden	gleichzeitige Verabreichung von Sildenafil--	Gynäkomastie, Impotenz	<b>Reproduktionstoxizität:</b> keine ausreichende Erfahrung in Schwangerschaft/Stillzeit;
13	Herz ASS ratiopharm	Acetylsalicylsäure	M	--	--	--	<b>Reproduktionstoxizität:</b> eindeutige Befunde für erhöhtes Fehlbildungsrisiko liegen nicht vor; 1.TM vermutl erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Gaumenspalte, Herzmißbildung), jedoch bei normalen Dosen geringes Risiko.: 32.000 exponierte Mutter-Kind-Paare ohne Assoziation
14	Sinupret	Enzianwurzel-extrakt	F	Schwangerschaft und Stillzeit: strenge Indikationsstellung.; wegen hohen Alkoholgehalts Tropfen in Schwangerschaft und Stillzeit nur, wenn Dragee nicht möglich	--	--	--
15	MCP ratiopharm	Metoclopramid	M	Prolaktinabhängige Tumoren	--	nach längerer Zeit Prolaktinerhöhung mit Gynäkomastie, Galaktorrhö, Störungen der Regel;dann absetzen	<b>Pharmakologie:</b> bei längerdauernder Anwendung wegen ausbleibender Dopaminhemmung Prolaktinerhöhung mit beschriebenen Konsequenzen, die nach Absetzen zurückgehen. <b>Reproduktionstoxizität:</b> 200 Mutter Kind Paare während Schwangerschaft, davon 130 in 1.TM: keine nachteiligen Effekte
16	Euthyrox	Levothyroxin	M	--	bei hyperthyreoten postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporose-risiko zur Vermeidung suprathyrologischer Blutspiegel Schilddrüsenfunktion häufiger kontrollieren	Menstruationsstörungen Interaktion mit Östrogenen und oralen Kontrazeptiva	<b>Reproduktionstoxizität:</b> plazentagängig, keine Anhaltspunkte für Fetotoxizität oder Schädigung männlicher/weiblicher Fruchtbarkeit
17	NAC ratiopharm	Acetylcystein	M	--	--	--	--
18	Gelomyrtol forte	Myrtol	F	--	--	--	--
19	Diclac	Diclofenac	M	--	nur unter Abwägen Nutzen/Risiko im 1.u. 2.Drittel Schwangerschaft und während Stillzeit	--	--

20	Isoket	Isosorbid Dinitrat	F	--	gleichzeitige Verabreichung von Sildenafil --	--	--
21	ASS ratiopharm	Acetylsalicylsäure	M	--	--	--	<b>Reproduktionstoxizität:</b> eindeutige Befunde für erhöhtes Fehlbildungsrisiko liegen nicht vor; 1.TM vermutlich erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Gaumenspalte, Herzmißbildung), jedoch bei normalen Dosen geringes Risiko.: 32.000 exponierte Mutter-Kind-Paare ohne Assoziation
22	Prospan	Efeublätter-trockenextrakt	F	--	--	--	--
23	Allopurinol	Allopurinol	M	Schwangerschaft/ Stillzeit	--	Gynäkomastie, Infertilität, Impotenz--	<b>Reproduktionstoxizität:</b> kein Hinweis auf teratogenes Potenzial
24	Amaryl	Glimepirid	F	keine Anwendung während Schwanger- schaft und Stillzeit	--	--	<b>Kinetik:</b> bei Männern und Frauen ähnlich; plazentagängig
25	Berodual N	Ipratropiumbro- mid + Fenoterol	F	--	--	Harnverhalt vor allem bei Patienten mit vergrößerter Prostata	<b>Pharmakologie:</b> wegen hoher beta2 - Rezeptordichte des Myometriums Relaxation der Uterusmuskulatur durch Fenoterol möglich, besonders bei schwangerem Uterus <b>Kinetik:</b> Fenoterol passiert in nicht metabolisiertem Zustand Plazentaschranke, sympathomimetische Effekte beim Fetus möglich
26	Novodigal	β-Acetyldigoxin	M	--	--	Gynäkomastie--	<b>Kinetik:</b> Substanz überwindet Plazentaschranke ab Dosierung von 4mg/kg Körpergewicht nach i.v. Injektion <b>Reproduktionstoxizität:</b> beim Mensch nur unzureichend geklärt
27	Insidon	Opipramol	F	Prostataadenom mit Restharnbildung	--	--	<b>Indikation:</b> klimakterische Beschwerden
28	Novaminsul- fon ratiopharm	Metamizol	M	--	--	--	<b>Kinetik:</b> Übertritt in Muttermilch, Konsequenzen unbekannt
29	Otriven	Xylometazolin	M	--	Prostatahyperplasie	--	<b>Reproduktionstoxizität:</b> unzureichend auf Reproduktionstoxizität untersucht; keine ausreichende Erfahrung in Schwangerschaft/Stillzeit; Studie mit 207 Schwangeren: keine erhöhten Fehlbildungsraten(5/207); keine Untersuchungen zum Übergang in Muttermilch
30	Spasmo Mucosolvan	Ambroxol und Clenbuterol	F	--	--	--	<b>Pharmakologie:</b> Relaxation der Uterusmuskulatur durch beta2-Rezeptoren.; <b>Reproduktionstoxizität: Ambroxol:</b> bis 28.Schwangerschaftswoche und während Stillzeit keine ausreichende Erfahrungen <b>Kinetik:</b> Clenbuterol passiert Plazentaschranke beim Menschen unmittelbar nach Geburt
31	ben-u-ron	Paracetamol	M	Schwangerschaft und Stillzeit nach Abwägung	--	--	<b>Kinetik:</b> passiert Plazentaschranke

32	Furosemid ratiopharm	Furosemid	M	stillende Frauen	--	--	<b>Reproduktionstoxizität:</b> passiert Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut 100% der maternalen Serumkonzentration; bisher keine Fehlbildungen beim Menschen bekannt geworden, aber abschließend zu wenig Erfahrung; Urinproduktion des Feten kann in utero stimuliert werden
33	Pantozol	Pantoprazol	F	--	--	--	--
34	Zyrtec	Cetirizin	F	Schwangere im 1.TM, Stillende	--	--	<b>Reproduktionstoxizität:</b> keine ausreichenden Erfahrungen
35	Zithromax	Azithromycin	F	Schwangere u stillende Frauen nur bei vitaler Bedrohung, da noch keine abschließende Beurteilung der Sicherheit	--	--	<b>Reproduktionstoxizität:</b> unbekannt, ob Substanz in Milch übertritt
36	Insuman comb	Insulin Human	F	--	--	Interaktion mit Östrogenen und Gestagenen--	<b>Wechselwirkung</b> mit Östrogenen und - Gestagenen
37	Insulin Actraphane Hm	Insulin Human	F	--	--	- Interaktion mit Östrogenen und Gestagenen-	<b>Wechselwirkung</b> mit oralen Kontrazeptiva
38	Digimerck	Digitoxin	M	--	--	Gynäkomastie	<b>Reproduktionstoxizität:</b> unbekannt ob Digitoxin Fertilität beeinflusst; plazentagängig, Konzentration unbekannt;vermutlich Anstieg der Plazentapassage während der Schwangerschaft
39	Diclo kd	Diclofenac	M	--	nur unter Abwägen Nutzen/Risiko im 1.u. 2.Drittel Schwangerschaft und während Stillzeit	--	--
40	OMEPE	Omeprazol	M	--	--	Gynäkomastie	--
41	Vioxx	Rofecoxib	F	--	nicht empfohlen für Frauen, die Schwangerschaft planen	selten: Menstruationsstörungen	<b>Dynamik:</b> Offenbar spielt Rofecoxib eine Rolle bei Ovulation, Implantation und Verschluss des Ductus arteriosus Botalli; <b>Kinetik:</b> bei Männern und Frauen vergleichbar
42	Marcumar	Phenoprocoumon	F	Schwangerschaft: Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparinunverträglichkeit; Menstruationsblutung bildet keine Kontraindikation	--	--	<b>Wechselwirkungen:</b> Estrogen/Gestagen - Kontrazeptiva können Clearance von Phenoprocoumon erhöhen, ohne den antikoagulierenden Effekt zu beeinflussen
43	Captohexal	Captopril	M	2. u. 3. TM; Stillzeit	--	selten: Gynäkomastie, Impotenz	<b>Pharmakologie:</b> kardioprotektive Wirkungen geschlechtsunabhängig
44	Viani	Salmeterol-xinafoat + Fluticason-17-propionat	F	--	--	--	<b>Reproduktionstoxizität:</b> Salmeterol fetotoxisch in höheren Dosen
45	Novalgin	Metamizol	M	--	--	--	<b>Kinetik:</b> Übertritt in Muttermilch, Konsequenzen unbekannt

46	Paspertin	Metoclopramid	M	Prolaktinabhängige Tumore	--	nach längerer Zeit Prolaktinerhöhung mit Gynäkomastie, Galaktorrhö, Störungen der Regel;dann absetzen	<b>Pharmakologie:</b> bei längerdauernder Anwendung wegen ausbleibender Dopaminhemmung Prolaktinerhöhung mit beschriebenen Konsequenzen, die nach Absetzen zurückgehen <b>Reproduktionstoxizität:</b> 200 Mutter Kind Paare während Schwangerschaft, davon 130 in 1.TM: keine nachteiligen Effekte
47	Klacid	Clarithromycin	F	--	--	--	<b>Toxikologie:</b> be . Schwangeren Abwägen Nutzen-Risiko, keine Anhaltspunkte für Fertilitätsstörungen oder Störungen der postnatalen Entwicklung
48	Zocor	Simvastatin	F	Schwangerschaft und Stillzeit	--		<b>Pharmakologie:</b> da bei Frauen erst 53 Todesfälle auftraten, konnte Effekt auf Gesamtmortalität nicht ausreichend beurteilt werden
49	Presomen	Harnextrakt trächtiger Stuten					
50	Paracetamol STADA	Paracetamol	M	Schwangerschaft und Stillzeit nach Abwägung	--	--	<b>Kinetik:</b> passiert Plazentaschranke

\* zu Quelle:

F = Fachinformation, M = Musterdatenbank

**Tabelle 7*****Geschlechterbezogene Angaben zu den Wirkstoffen der 50 in Deutschland am häufigsten verordneten Fertigarzneimittel (Top 50-Liste) in US-amerikanischen Quellen***

Freiname	Quelle	Schwangerschaft	Stillzeit	Sonstiges	Nebenwirkungen
Acetylcystein	RxList	p+, t-	M?, Vorsicht!	nicht bekannt, ob geschlechtsabhängige Pharmakokinetik	--
Beta-Acetyldigoxin	--			--	--
Acetylsalicylsäure	RxList	Arzt konsultieren, nicht in der letzten Schwangerschaftsphase wegen eventuellen Risikos für das Neugeborene	Arzt konsultieren, eventuell Schäden beim Neugeborenen	--	--
Allopurinol	RxList	E-, Abwägen Nutzen-Risiko, es gibt zwei unveröffentlichte und einen veröffentlichten Erfahrungsbericht von Schwangeren, die Allopurinol nahmen und bei denen keine Effekte am Neugeborenen auftraten	M+, N?, Vorsicht!	--	Impotenz, Infertilität und Gynäkomastie bei Männern*
Ambroxol	--	--	--	--	--
Amlodipin	FDA	E-, Abwägen Nutzen-Risiko	M?, Abstillen	--	in einigen Studien Öedeme, Flush, Palpitationen bei Frauen häufiger; sexuelle Dysfunktion bei beiden Geschlechtern beobachtet
Atorvastatin	FDA	E-, andere Statine wiesen teratogenes Potential auf, daher keine Anwendung während der Schwangerschaft und während Therapie Schwangerschaft vermeiden, sonst sofort absetzen	M+, Abstillen, teratogenes Potential; Aufklärung über potentielle Schäden am Kind steht bei Schwangeren und Stillenden im Vordergrund	Frauen weisen unterschiedliche Plasmakonzentration auf : $c_{max}$ 20% größer und AUC 10% kleiner als bei Männern; dennoch keine unterschiedliche Reduktion von LDL-C	Impotenz, Epididymitis, unnormale Ejakulation, Brustvergrößerung, Metrorrhagie, vaginale und uterine Hämorrhagien*
Azithromycin	FDA	E-, Abwägen Nutzen-Risiko	E-, M?, Vorsicht!	keine Unterschiede der Verteilung; wegen der kleinen Zahl von Frauen, die in klinische Studien eingeschlossen wurden, ist die Effizienz von Azithromycin bei der Behandlung des Chancroids bei Frauen nicht etabliert.	QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardien, torsades de pointes-Arrhythmien Monilien, Vaginitis*

Captopril	RxList	keine Therapie während Schwangerschaft, Absetzen bei Schwangerschaftsbeginn, Folgen bei Exposition im 2. und 3. TM : fetotoxisch, N:Hypotension, Neonatale Schädelhyperplasie, Anurie, neonatales Nierenversagen, Oligohydramnion wegen Nierenversagen, Gliederkontraktionen, Lungenhypoplasie und craniofaciale Missbildungen; vor allem im. 2. u 3. TM	Geringe Konzentrationen in Milch, Abwägen Therapie oder Stillen	--	Impotenz, Gynäkomastie
Cetirizin	RxList	E-, Abwägen Nutzen-Risiko	M+, Vorsicht!	Effekt von Gender nicht untersucht	Inzidenz genderunabhängig, Dysmenorrhoe, Brustschmerzen bei Frauen, intermenstruelle Blutungen, Menorrhagie, Vaginitis
Clarithromycin	FDA	E-, f+, strengste Indikationsstellung,	E-, M?, Vorsicht!	--	QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardien, torsades de pointes-Arrhythmien Hörverlust hauptsächlich bei älteren Frauen
Diclofenac	FDA	nicht in später Schwangerschaft anwenden wegen vorzeitigen Schlusses des Ductus arteriosus Botalli	Abwägen, ob Therapie oder Stillen absetzen wegen potentieller Nebenwirkungen		Häufigkeit ist geschlechtsunabhängig
Digitoxin	(RxList)	--	--	--	--
Furosemid	RxList	--	M+, Vorsicht!	--	Keine Geschlechtsunterschiede bei der Pharmakokinetik--
Glimepirid	RxList	keine Einnahme während Schwangerschaft, abnorme Blutglukosespiegel können zu Schäden am Neugeborenen führen daher Insulin besser geeignet, Neugeborene sind 4-10 Tage nach Geburt hypoglykämisch	Therapieabbruch, da Übergang in Milch wahrscheinlich und potentiell Schäden, wenn Diät und körperliche Bewegung nicht Abhilfe schaffen. Nach Therapieabbruch ist auf Insulin umzusteigen	keine genderabhängige Pharmakokinetik; Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Östrogenen oder oralen Kontrazeptiva, da sie hyperglykämisch wirken	--
Insulin Human	FDA	p-, t-	M-	Wechselwirkung mit Östrogenen und Gestagenen--	--
Isosorbid Dinitrat	FDA	E-, Abwägen Nutzen-Risiko	M? Vorsicht!	Pharmakokinetik nicht geschlechtsabhängig	Vorsicht bei gleichzeitiger Sildenafilinnahme
Levothyroxin	FDA	p-, t-, kein Therapieabbruch	M-, kein Therapieabbruch	Wechselwirkungen mit Östrogenen und oralen Kontrazeptiva (erhöhen Serumspiegel des thyroxin-bindenden Globulins -evtl Dosiserhöhung)	Abnahme der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen Verdacht auf erhöhtes Mamma-Ca-Risiko in der Langzeittherapie konnte nicht bestätigt werden
Metamizol	--	--	--	--	--
Metoclopramid	RxList	E-, Abwägen Nutzen-Risiko	M+, Vorsicht!	--	Galaktorrhö, Amenorrhö, Gynäkomastie, Impotenz wg. Prolaktinerhöhung
Metoprolol	FDA	E-, Abwägen Nutzen-Risiko	Vorsicht, da Übergang in Milch	--	Impotenz
Myrtol	--	--	--	--	--

Omeprazol	FDA	E-, Abwägen Nutzen-Risiko	M?, Vorsicht!	--	Gynäkomastie, Hodenschmerzen
Opipramol	--	--	--	--	--
Pantoprazol	FDA	E-, Abwägen Nutzen-Risiko	M?, T?, N?, Abwägen Nutzen-Risiko	AUC und C <sub>Max</sub> bei Frauen höher, Clearance gleich, keine Dosisanpassung, Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva (Levonorgestrel u Ethinylestradiol), jedoch keine Dosisanpassung; Effektivität sowie Inzidenz von Nebenwirkungen bei Frauen und Männern vergleichbar	Brustschmerz, Dysmenorrhoe, Epididymitis, Impotenz, Prostataveränderungen, Scrotalödem, Vaginitis
Paracetamol	(RxList)	Rücksprache mit behandelndem Arzt	Rücksprache mit behandelndem Arzt	--	--
Phenoprocoumon	--	--	--	--	--
Rofecoxib	FDA	Vermeiden in später Schwangerschaft wegen vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli	E-, M?, Vorsicht!	keine genderabhängige Pharmakokinetik, keine Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva	Brustvergrößerung, menopausale Symptome, menstruelle Störungen, Vaginitis maligne Prostataneoplasien, maligne Mammaneoplasien*
Simvastatin	FDA	kontraindiziert, da Cholesterolemie und andere Produkte der HMG-CoA-Reduktase essentiell für fetale Entwicklung und Laktation, E-, nur Therapie bei Frauen im gebärfähigem Alter, wenn sie wahrscheinlich nicht schwanger werden, sonst sofort absetzen, fetotoxisch, kein Benefit der Therapie während Schwangerschaft	E-, M?, Vorsicht!	geringe basale Plasmatestosteronspiegelreduktion beim Mann, aber klinisch unbedeutend, Einfluß auf prämenopausale Frauen ungeklärt	Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, Libidoverlust
Xylometazolin	(RxList)	--	--	--	--
Ambroxol + Clenbuterol	--	--	--	--	--
Ipratropiumbromid + Fenoterol	RxList (Ipratropiumbromid)	E-, Abwägen Nutzen-Risiko	M?, dennoch Vorsicht	--	Harnverhalt
Salmeterolxinafoat + Fluticason-17-propionat	FDA	E-, Kortikoidsynthese während Schwangerschaft erhöht, daher Dosisreduktion Fluticason bis Absetzen; Abwägen Nutzen-Risiko	E-, M?, Vorsicht!	Salmeterol: Genderunterschiede nicht untersucht, Fluticason: kein Geschlechtsunterschied in der Pharmakokinetik	Dysmenorrhoe, irregulärer Menstruationszyklus, Vaginitis, Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis
Efeublättertrockenextrakt	--	--	--	--	--
Enzianwurzelextrakt	--	--	--	--	--

Legende: s. Tabelle

\* kausaler Zusammenhang fraglich

(RxList): nur kurze Patienteninformation in der RxList

## Tabelle 8

**Resultate der Nachfrage nach geschlechterzogenen Daten zu den 50 am häufigsten verordneten Fertigarzneimitteln (Top 50-Liste) bei den Herstellern**

Rang	Handelsname	Freiname	Hersteller	Hersteller-	Ergebnis
1	L-Thyroxin Henning®	Levothyroxin	Henning Berlin Sanofi Synthelabo	e-Mail	a) während Schwangerschaft erhöhter Bedarf b) Überdosierung bewirkt Anstieg der Knochenresorption u. der 24h Pulsrate, jedoch scheint Häufigkeit von Frakturen und ernsthaften kardiovaskulären Ereignissen nicht erhöht
2	Paracetamol ratiopharm®	Paracetamol	ratiopharm	*	
3	Voltaren/ Migräne®	Diclofenac	Novartis Pharma	Post	a) beste Effekte bei Frauen über 80 Jahren, b) keine Geschlechtsunterschiede bezüglich rheumatoider Arthritis; c) Erhöhung spinaler Mobilität bei Frauen deutlicher und bessere Effekte auf morgendliche Steifheit bei Frauen
4	Voltaren® Emulgel/ Schmerzgel	Diclofenac	Novartis Pharma	Post	* siehe unten
5	Beloc®	Metoprolol	AstraZeneca	Post	Metoprolol wirkt vor allem bei Frauen mit Herzversagen, auch bei klinisch stabiler Angina Pectoris.
6	Sortis®	Atorvastatin	Pfizer	Post	Klinischer Benefit auch für Frauen nachgewiesen in der AFCAPS/TexCAPS-Studie, dennoch ist weiterhin festzustellen, dass Frauen aufgrund des geringeren Risikos für koronare Ereignisse seltener in Studien eingeschlossen sind. Der deutlich günstige Effekt Atorvastatins in der antihypertensiven Therapie wird mit der Zusage der ASCOTT-LAA-Studie belegt.
7	ACC®	Acetylcystein	Hexal	Post	keine Geschlechtsunterschiede bekannt
8	Diclofenac ratiopharm®	Diclofenac	ratiopharm	*	
9	Olynth®	Xylometazolin	Pfizer CHC	kein feedback	
10	Nasengel ratiopharm®	Xylometazolin	ratiopharm	*	
11	Mucosolvan®	Ambroxol	Boehringer Ingelheim	Post	keine Geschlechtsunterschiede
12	Norvasc®	Amlodipin	Pfizer Mack Illert Gödecke Parke-Davis	Post	durchschnittlicher systol. Blutdruck und HF im Sitzen u Stehen bei Frauen höhere Effekte als b Männern (Hormonsubstitution b. Frauen ohne Relevanz), b. Frauen sinkt RR stärker ab; Dosis-assoziierte Ödeme b Frauen häufiger
13	Herz ASS ratiopharm®	Acetylsalicylsäure	ratiopharm	*	
14	Sinupret®	Enzianwurzelextrakt	Bionorica	e-Mail	keine Geschlechtsunterschiede
15	MCP ratiopharm®	Metoclopramid	ratiopharm	*	
16	Euthyrox®	Levothyroxin	Merck	Post	* siehe unten
17	NAC ratiopharm®	Acetylcystein	ratiopharm	kein feedback	

18	Gelomyrtol forte®	Myrtol	Pohl Boskamp	Post	in 14 Studien mit 5000 Pat keine Geschlechtsunterschiede erfasst.; "Subject-Data-Listings" enthalten möglicherweise Informationen, Recherche ist aber zu zeit- u. kostenaufwendig
19	Diclac®	Diclofenac	Hexal	Post	Oberer GIT: Risikofaktoren scheinen nicht geschlechtsabhängig zu sein
20	Isoket®	Isosorbid Dinitrat	Schwarz Pharma	e-Mail	untersch Halbwertszeiten im Blut b Mann (90,6 min) und Frau (161,4 min)
21	ASS ratiopharm®	Acetylsalicylsäure	ratiopharm	*	
22	Prospan®	Efeublättertrockenextra kt	Engelhard	Telefongespräch	keine Geschlechtsunterschiede
23	Allopurinol®	Allopurinol	ratiopharm	*	
24	Amaryl®	Glimepirid	Aventis Pharma	kein feedback	
25	Berodual N®	Ipratropiumbromid + Fenoterol	Boehringer Ingelheim	Post	nichts Ergiebiges
26	Novodigal®	β-Acetyl-Digoxin	Lilly	Telefongespräch	keine Geschlechtsunterschiede
27	Insidon®	Opipramol	Novartis Pharma	e-Mail	keine Geschlechtsunterschiede
28	Novaminsulfon ratiopharm®	Metamizol	ratiopharm	*	
29	Otriven®	Xylometazolin	Novartis	Telefon-gespräch	keine Geschlechtsunterschiede bei Literaturrecherche gefunden
30	Spasmo Mucosolvan®	Ambroxol und Clenbuterol	Boehringer Ingelheim	Post	keine Geschlechtsunterschiede
31	ben-u-ron®	Paracetamol	Novartis	Telefongespräch	keine Geschlechtsunterschiede bekannt (20 Jahre Produktbetreuung)
32	Furosemid ratiopharm®	Furosemid	ratiopharm	*	
33	Pantozol®	Pantoprazol	Altana Pharma	Post	keine Geschlechtsunterschiede
34	Zyrtec®	Cetirizin	UCB Pharma	kein feedback	
35	Zithromax®	Azithromycin	Mack Illert	Telefongespräch	keine Geschlechtsunterschiede
36	Insuman comb®	Insulin Human	Aventis Pharma	kein feedback	
37	Insulin Actraphane Hm®	Insulin Human	Novo Nordisk	Post	a) bei Absetzen: Leptinkonz sinkt bei Frauen stärker ( 20+/- 3ng/ml auf 11+/-2ng/ml; Männer: 10+/-2 ng/ml auf 7 +/-2ng/ml); b) Unterschiedliche Insulinsensitivität im Menstruationszyklus bedingt nicht Unterschiede in metabol Kontrolle; c) es existiert ein
38	Digimerck®	β-Acetyldigoxin	Merck	e-Mail	keine Geschlechtsunterschiede
39	Diclo kd®	Diclofenac	Kade	kein feedback	
40	OMEPR®	Omeprazol	Hexal	kein feedback	
41	Vioxx®	Rofecoxib	MSD	kein feedback	
42	Marcumar®	Phenprocoumon	Hoffmann La Roche	Post	Diverse Studien über Warfarin und generelle antithrombotische Therapie; keine Angaben zu Phenprocoumon
43	Captohexal®	Captopril	Hexal	Post	keine Geschlechtsunterschiede
44	Viani®	Salmeterolxinafoat + Fluticason-17-propionat	GlaxoSmithKline	kein feedback	
45	Novalgin®	Metamizol	Aventis Pharma	kein feedback	
46	Paspertin®	Metoclopramid	Solvay	Telefongespräch	keine Geschlechtsunterschiede

47	Klacid®	Clarithromycin	Abbott	kein feedback	
48	Zocor®	Simvastatin	Dieckmann	Post	Frauen weisen größere Reduzierung in durchschnittlichem Gehalt an Total-Cholesterin und LDL-C-Level auf, keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Gehalt an Triglyceriden oder HDL-Cholesterin-Level
49	Presomen®	Harnextrakt trächtiger Stuten	Solvay	Nicht untersucht	
50	Paracetamol STADA®	Paracetamol	STADA	kein feedback	

\*

Zu Herstellerantwort ratiopharm:

Kein arzneimittelspezifisches feedback

Zu Voltaren:

- a) Männer mit Rheumatoider Arthritis antworten besser auf diclofenac als Frauen
- b) keine Geschlechtsunterschiede bezüglich rheumatoider Arthritis;
- c) Erhöhung spinaler Mobilität bei Frauen deutlicher und bessere Effekte auf morgendliche Steifheit bei Frauen
- d) Männer unter NSAID (z.B. Diclofenac) haben ein höheres Risiko für Hospitalisationen wegen GIT als Frauen
- e) Männer haben gegenüber Frauen ein erhöhtes Risiko für eine Blutung/Perforation des oberen GIT
- f) Männer entwickeln häufiger Duodenalulcera und Ösophagusvarizen, Frauen häufiger Magelulcera und Ösophagitis
- g) keine geschlechtsabhängige Inzidenz von UAW
- h) bei Männern mit Rheumatoider Arthritis ist der Kosten-Nutzen-Effekt 20% höher als bei Frauen
- i) 79% der der FDA gemeldeten hepatotoxischen UAWs unter Diclofenac betreffen Frauen, vor allem bei Frauen mit Osteoarthritis
- j) bei Gabe via Emulgel keine Unterschiede in der Verteilung
- k) bei Pat nach intrakapsulärer Katarrhakt-Extraktion Frauen mit rheumatischer Uveitis bessere entzündliche Wirkung im Auge unter Diclofenac als Männer

Zu Euthyrox:

- a) Schwangere Pat. mit Hypothyreose unter Levothyroxinsubstitution sollten in achter Woche und im sechsten Gestationsmonat eine Serum-TSH-Kontrolle durchführen. Dabei sollte im Falle eines erhöhten TSH-Spiegels mit einer erhöhten Dosis Levothyroxin geantwortet werden, wobei die Dosis an dem abnorm erhöhten TSH-Wert adjustiert werden soll. Nach der Schwangerschaft ist zu den optimalen Dosen vor der Schwangerschaft zurückgekehrt werden.
- b) die Langzeittherapie mit Levothyroxin ist assoziiert mit jährlichem Knochenverlust von 0,91% pro Jahr nach 9,9 Jahren bei postmenopausalen Frauen. Präventive Therapie bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Risiko für Osteoporose ist zu erwägen.
- c) bei premenopausalen gibt es keine signifikante Reduktion der Knochendichte nach Langzeittherapie mit Levothyroxin.
- d) in einem Vergleich zwischen postmenopausalen Frauen mit TSH-suppressiven Dosen von L-Thyroxin und postmenopausalen Frauen ohne wurden keine signifikanten Unterschiede im Knochenverlust festgestellt.

**Tabelle 9***Zulassungen bei der EMEA im Zeitraum 1995 - 2003*

<b>Jahr</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
<b>Zulassungen</b>	3	20	18	30	28	26	37	40	21
<b>Impfstoffe</b>	-	2	2	-	1	3	2	1	-
<b>frauenspezifische</b>	2	2	-	2	1	3	1	1	1
<b>männerspezifische</b>	-	-	-	2	2	-	3	1	2
<b>geschlechterbezogene Angaben insgesamt</b>	-	7	3	8	7	6	10	10	9
<b>in %</b>	-	43,8	18,8	33,3	26,9	30	33,3	35,7	46,9
<b>nicht zugelassen</b>	-	0	-	-	-	6	7	-	-
<b>davon mit geschlechterbezogenen Angaben</b>	-	-	-	-	-	2	2	-	-

**Tabelle 10**

*Geschlechterbezogene Angaben in den SPCs der bei der EMEA im Zeitraum 1995 – 2003 zugelassenen Arzneimittel, die den 50 in Deutschland am häufigsten verordneten Fertigarzneimitteln (Top 50–Liste ) entsprechen*

Produkt	Freiname	Hersteller	Zulassungs-jahr	Indikation	Angabe
Puregon®	Follitropin Beta	N.V.Organon	07.05.1996	Behandlung von Infertilität	jeweils männer- und frauenspezifisch
Rilutek®	Riluzol	Aventis	09.05.1996	Amyotrophische laterale Sklerose	nur bei Männern erprobt
Caelyx®	Doxorubicin	SP Europe	25.06.1996	Aids assoziiertes Kaposi-Sarkom, Patientinnen mit Mamma-Ca metastasierend u erhöhtem kardialen Risiko; Patientinnen mit Ovarial-Ca nach erfolgloser First Line Platin Therapie	Pharmakokinetik: Mamma-Ca: 18 Probandinnen, ähnlich größeren Gruppen mit 120 Probanden mit anderen Karzinomen, mittlere intrinsische Clearance 0,02 l/h/m <sup>2</sup> -Bereich:0,009-0,04 l/h/m <sup>2</sup> ; mittleres zentrales Verteilungsvolumen: 1,95 l/m <sup>2</sup> -Bereich:1,1-1,64 l/m <sup>2</sup> ; mittlere HWZ 71,5h -Bereich:45,2-98,5h; Ovarial-Ca: ähnlich: mittlere intrinsische Clearance 0,02 l/h/m <sup>2</sup> -Bereich: 0,009-0,041 l/h/m <sup>2</sup> ; mittleres zentrales Verteilungsvol 1,95 l/m <sup>2</sup> -Bereich:1,67-2,4 l/m <sup>2</sup> ; mittlere HWZ 75h -Bereich:36,1-125h
Epivir®	Lamivudin	GlaxoSmithKline	09.08.1996	Kombinationspräparat b HIV-1 Infektion	Pharmakokinetik bei Schwangeren wie bei Nicht-Schwangeren
Norvir®	Ritonavir	Abbott Laboratories	27.08.1996	Kombinationspräparat b HIV-1 Infektion	keine geschlechtsabhängigen Unterschiede bezügl .AUC und c <sub>max</sub>
Zyprexa®	Olanzapin	Eli Lilly Nederland B.V.	27.09.1996	Shizophrenie	Dosierung: Geschlecht: Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Frauen im Vergleich zu Männern nicht verändert werden; liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamten kann wie z.B. Geschlecht, Nichtraucher... muß ggfs. mit niedrigerer Dosis begonnen werden und vorsichtig durchgeführte Dosiserhöhung; Frauen: mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert: 36,7 vs 32,3 h; Clearance verringert: 18,9 vs 27,3l/h; jedoch vergleichbares Sicherheitsprofil
Refludan®	Lepirudin	Schering AG	14.03.1997	Antikoagulationstherapie b. Heparin-assoziiierter Thrombozytopenie	bei weiblichen Pat. System. Clearance 25% geringer als bei männlichen. Pat.
Karvea®	Irbesartan	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG	28.08.1997	Hypertension	weibliche Pat. höhere Plasmakonz., keine Unterschiede in der HWZ u Akkumulation; keine Dosisanpassung erforderlich

Aprovel®	Irbesartan	Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb SNC	28.08.1997	Hypertension	weibliche Pat. höhere Plasmakonz., keine Unterschiede in der HWZ und Akkumulation; keine Dosisanpassung erforderlich
Combivir®	keine Angabe	GlaxoSmithKline	19.03.1998	Kombinationspräparat b HIV-1 Infektion	Pharmakokinetik bei Schwangeren wie bei Nicht-Schwangeren
Pylobactell®	13C-urea	Torbet	08.05.1998	Diagnose von Helicobacter Pylorii - Infektionen	passiert Plazentaschranke
Simulect®	Basiliximab	Novartis Europharm Ltd	14.10.1998	Prophylaxe akuter Organabstoßung b. de novo renaler Transplantation	keine klinisch relevante Einflüsse des Geschlechts auf Verteilungsvolumen, Clearance, HWZ, Elimination
CoAprovel®	Irbesartan Hydrochlorid	Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb SNC	15.10.1998	essentielle Hypertension	weibliche Pat. höhere Plasmakonz., keine Unterschiede in der HWZ und Akkumulation; keine Dosisanpassung erforderlich
Karvezide®	Irbesartan Hydrochlorid	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG	21.10.1998	essentielle Hypertension	weibliche Pat höhere Plasmakonz., keine Unterschiede in der HWZ und Akkumulation; keine Dosisanpassung erforderlich
Pritor®	Telmisartan	GlaxoSmithKline	16.12.1998	essentielle Hypertension	Elimination: Plasmakonzentration bei Frauen größer als bei Männern ohne daß es Wirkung beeinflusst; c <sub>max</sub> 3mal, AUC 2mal bei Frauen größer als bei Männern
Micardis®	Telmisartan	Boehringer Ingelheim International GmbH	21.12.1998	essentielle Hypertension	Elimination: Plasmakonzentration bei Frauen größer als bei Männern ohne daß es Wirkung beeinflusst; c <sub>max</sub> 3mal, AUC 2mal bei Frauen größer als bei Männern
Zenapax®	Daclizumab	Roche Registration Ltd	03.03.1999	Prophylaxe akuter renaler Transplantatabstoßung	Geschlechtseinfluss auf systemische Clearance (keine genaueren Angaben)
Cotronak®	Ribavirin	SP Europe	17.05.1999	in Kombination mit Interferon Alfa 2b b. Hepatitis C	bezogen auf versch. Populationen: Männer 20% höhere Clearance als Frauen
Rebetol®	Ribavirin	SP Europe	17.05.1999	in Kombination mit Interferon Alfa 2b b. Hepatitis C	bezogen auf versch. Populationen: Männer 20% höhere Clearance als Frauen
Sustiva®	Efavirenz	DuPont Pharmaceuticals Ltd	07.06.1999	HIV-1 Infektion	Geschlecht: Pharmakokinetik scheint gleich zu sein
Stocrin®	Efavirenz	Merck Sharp & Dohme	07.06.1999	HIV-1 Infektion	Geschlecht: Pharmakokinetik scheint gleich zu sein
Tikosyn®	Dofetilid	Pfizer Limited	01.12.1999	Antiarrhythmikum	Clearance bei weiblichen Pat. 12-18% geringer als bei männlichen (Clearance über Niere)
Ammonaps®	Phenylbutyrat	Orphan Europe SARL	14.12.1999	adjunktive therapie im chron. Management Harnzyklus-Unregelmäßigkeiten	geschlechtsspezifische Unterschiede: AUC und c <sub>max</sub> 30-50% größer bei Frauen
Zyprexa velotab®	Olanzapin	Eli Lilly and Company Ltd	03.02.2000	Antipsychotikum	Dosierung: Geschlecht: Anfangsdosis und Dosierungsbereich müssen üblicherweise bei Frauen im Vergleich zu Männern nicht verändert werden;

					liegt mehr als ein Faktor vor, der den Metabolismus verlangsamten kann wie z.B. Geschlecht, Nichtraucher, muss ggfs. mit niedriger Dosis begonnen werden und vorsichtig durchgeführte Dosiserhöhung; Frauen: mittlere Eliminationshalbwertszeit leicht verlängert: 36,7 vs 32,3 h; Clearance verringert: 18,9 vs 27,3l/h; jedoch vergleichbares Sicherheitsprofil;
Enbrel®	Etanercept	Wyeth Europe Ltd	03.02.2000	aktive rheumatoide Arthritis	keine Unterschiede in Dosisanpassung beobachtet
Lantus®	Insulin Glargin	Aventis Pharma Deutschland GmbH	14.06.2000	Diabetes mellitus	Studie nach Subgruppenanalysen: Geschlecht kein Hinweis auf Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit
Optisulin®	Insulin Glargin	Aventis Pharma Deutschland GmbH	28.06.2000	Diabetes mellitus	Studie nach Subgruppenanalysen: Geschlecht kein Hinweis auf Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit
Avandia®	Rosiglitazon	GlaxoSmithKline	28.06.2000	Kombination b. Typ 2 Diabetes	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Venvia®	Rosiglitazon	GlaxoSmithKline	26.07.2000	Kombination b. Typ 2 Diabetes	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Nyracta®	Rosiglitazon	GlaxoSmithKline	26.07.2000	Kombination b. Typ 2 Diabetes	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Xeloda®	Capecitabin	Roche Registration Ltd	06.02.2001	Behandlung metastasiertem kolorektalem Karzinom	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Nutropin AQ®	Somatotropin	Schwarz Pharma AG	20.02.2001	Behandlung von Wachstumsstörungen	nur bei Männern erprobt
Metalyse®	Tenecteplase	Boehringer Ingelheim International GmbH	28.02.2001	b. Verdacht auf Herzinfarkt	Frauen weisen niedrigere Clearance auf wegen geringeren Körpergewichts
Tenecteplase®	Tenecteplase	Boehringer Ingelheim International GmbH	28.02.2001	b. Verdacht auf Herzinfarkt	Frauen weisen niedrigere Clearance auf wegen geringeren Körpergewichts
Rapamune®	Sirolimus	Wyeth Europe Ltd	14.03.2001	Prophylaxe von renaler Organtransplantatabstoßung	in verschiedenen Populationen ähnliche Effekte
Kaletra®	Lopinavir/Ritonavir	Abbott Laboratories	Noch nicht	Kombinationspräparat b HIV-1 Infektion	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Trazec®	Nateglinid	Novartis Europharm Ltd	Noch nicht	Kombination b Typ 2 Diabetes	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Starlix®	Nateglinid	Novartis Europharm Ltd	Noch nicht	Kombination b Typ 2 Diabetes	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Katek®	Telithromycin	Aventis Pharma S.A.	10.07.2001	nosokomiale Pneumonie, akute Exazerbation einer chronische Bronchitis, akute Sinusitis, Tonsillitis/Pharyngitis	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede

Levviac®	Telithromycin	Aventis Pharma S.A.	10.07.2001	nosokomiale Pneumonie, akute Exazerbation einer chronische Bronchitis, akute Sinusitis, Tonsillitis/Pharyngitis	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Replagal®	Agalsidase Alfa	TKT Europe-5S AB	07.08.2001	Langzeittherapie b. Pat. mit gesicherter Diagnose der Fabry-Krankheit	Studie über unterschiedliche Applikation bei Frauen und Männern: nicht signifikant unterschiedlich: Eliminations-HWZ bei Männern: 108 +/- 17 min; Frauen 89 +/- 29 min; Verteilungsvolumen 17% des Körpergewichts; nach Körpergewichts normierte Clearance: 2,66 bzw 2,1 ml/min/kg bei Männern bzw Frauen; Aufgrund der Ähnlichkeit ist Gewebsverteilung in den wichtigsten Geweben und Organen wohl vergleichbar;
Glivec®	Imatinib Mesilat	Novartis Europharm Ltd	12.11.2001	Chronisch myeloische Leukämie	Frauen im gebärfähigen Alter vorsichtig im Umgang; Populationspharmakokinetik: keine geschlechtsspezif Einflüsse
Viread®	Tenofovir	Gilead Science International Limited	07.02.2002	HIV-infizierte Pat mit frühem virologischem Versagen in Kombination mit anderen anti-HIV Produkten	Geschlecht: begrenzte Daten: kein Hinweis auf Unterschiede
Kineret®	Anakinra	Amgen Europe	12.03.2002	Behandlung von Zeichen u Symptomen einer rheumatoiden Arthritis	mittlere Plasma-Clearance nach subkutaner Bolusgabe bei Männern 14% höher als bei Frauen; Geschlecht nach Einstellung bezüglich Kreatinin-Clearance und Körpergewicht kein signifikanter Faktor für mittlere Plasma-Clearance
Vfend®	Voriconazol	Pfizer Limited	21.03.2002	Antifungales Agent	Geschlecht: Studienergebnis: keine Dosisanpassung erforderlich
Quixidar®	Fondaparinux	N.V. Organon	25.03.2002	Prävention venöser thrombembolischer Ereignisse b. Patient in orthopädisch-chirurgischer Behandlung	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Arixtra®	Fondaparinux	Sanofi Synthelabo	25.03.2002	Prävention venöser thrombembolischer Ereignisse b. Patient in orthopädisch-chirurgischer Behandlung	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Invanz®	Ertapenem	Merck Sharp & Dohme	22.04.2002	Parenterale Therapie moderater bis heftiger Infektion verursacht durch susceptible Bakterien	Geschlecht: gepoolte Population: keine deutlichen Unterschiede
Micardis Plus®	Telmisartan Hydrochlorothiazid	Boehringer Ingelheim International GmbH	23.04.2002	essentielle Hypertension	Resorption: geschlechtsspezifische Unterschiede: Frauen $c_{max}$ 3mal, AUC 2mal höher als bei Männern
Pritor Plus®	Telmisartan Hydrochlorothiazid	Glaxo group	24.04.2002	essentielle Hypertension	Resorption: geschlechtsspezifische Unterschiede: Frauen $c_{max}$ 3mal, AUC 2mal höher als bei Männern
Tracleer®	Bosentan	Actelion Registration Ltd	17.05.2002	Symptomatische Behandlung von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertension	Geschlecht: keine spezifischen Unterschiede
Pegasys®	Peginterferon Alfa 2a	Roche Registration Ltd	24.06.2002	Chronische Hepatitis C b. Erwachsenen	Kinetik: vergleichbar
Viramune®	Nevirapin	Boehringer Ingelheim	17.02.2003	Kombinationspräparat b HIV-1 Infektion	Höheres Verteilungsvolumen bei Frauen, Plasmakonzentration jedoch geschlechtsunabhängig
Carbaglu®	Carglumic acid	Orphan Europe SARL	28.02.2003	Hyperammonämie durch N-Acetylglutamat-Synthetase-Defizienz	nur bei Männern erprobt

Hepsera®	Adefovir Diphosphat	Gilead Science International Limited	10.03.2003	Chronische Hepatitis B b. Erwachsenen	Geschlecht: vergleichbare Pharmakokinetik
Fuzeon®	Enfuvirtid	Roche Registration Ltd	01.07.2003	Therapie HIV-1 in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten	Clearance bei Frauen offenbar unabhängig vom Körpergewicht 20% geringer; klinisch jedoch nicht relevant, daher keine Dosisanpassung erforderlich
Forsteo®	Teriparatid	Eli Lilly and Company Ltd	01.07.2003	Behandlung etablierter Osteoporose b. postmenopausalen Frauen.	Elimination über hepatische und extrahepatische Clearance: Männer: 94l/h, Frauen 62 l/h, signifikante Reduktion von Inzidenz von vertebralem Frakturen, nicht Hüftfrakturen nachgewiesen
Humira®	Adalimumab	Abbott Laboratories	08.09.2003	rheumatoide Arthritis	vaginale Candidamykose, Zystitis, Menorrhagie,
Onsenal®	Celecoxib	Pharmacia pfizer	17.10.2003	familiäre adenomatöse polyposis	Plasmakonzentration bei Frauen, die älter als 65 Jahre sind: 100% erhöht
Stalevo®	Levodopa, Carbidopa, Entacapon	Orion Corporation	28.11.2003	M. Parkinson	Kinetik: Bioverfügbarkeit von Levodopa bei Frauen signifikant höher wegen unterschiedlichen Körpergewichts; Carbidopa nicht
Trudexa®	Adalimumab	Abbott Laboratories	01.09.2003	rheumatoide Arthritis	vaginale Candidamykose, Zystitis, Menorrhagie,
Ventavis®	Iloprost	Schering AG	16.09.2003	pulmonale Hypertonie	Kinetik: keine klinisch relevanten Unterschiede
Reyataz®	Atazanavir	Bristol MeyersPharma EEIG	03.03.2004	HIV-1 Infektion	Gynäkomastie; Kinetik: Geschlecht: keine Unterschiede
Zevalin®	Ibritumomab-tiuxetan	Schering AG	bisher noch nicht	NHL vom B-Zelltyp	vaginale Blutungen

## 8. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Verfügbarkeit von geschlechterbezogenen Daten zu Arzneimittelwirkungen aus der Sicht einer ärztlichen Praxis, d.h. in leicht zugänglichen Informationsquellen. Die Recherchen wurden für die 50 im Jahr 2002 in Deutschland am häufigsten im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Fertigarzneimittel (entnommen dem Arzneiverordnungsreport 2002, Herausgeber Schwabe und Paffrath) durchgeführt.

Die erste Ebene der untersuchten Informationsquellen stellten die Einträge der Roten Liste® 2003 und die beim Bundesinstitut für Arzneimittel niedergelegten Fachinformationen bzw. Musterdatenbanken dar. In diesen Quellen waren geschlechterbezogene Angaben selten zu finden, wenn man von der ausführlich dargestellten Datenlage zu Schwangerschaft und Stillzeit und einigen Hinweisen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Geschlechtsorgane absieht. Andere geschlechterbezogene Daten tauchten selten und offenbar eher zufällig auf. Als Grund dafür ist die Gesetzeslage vor dem 30.06.2004 anzusehen, die eine Erhebung und Veröffentlichung solcher Daten nicht forderte.

Die nächste Stufe der Informationssammlung stellte die Suche in behördlichen internationalen Quellen, die im Internet verfügbar sind, dar. Ein Quervergleich der geschlechterbezogenen Angaben zu den 50 untersuchten Arzneimitteln mit den seit 1995 verfügbaren Informationen der europäischen Zulassungsbehörde EMEA war nicht möglich, da nur einer der Wirkstoffe dort erfasst war. Ersatzweise wurden die bei der EMEA seit 1995 vorhandenen Fachinformationen (SPCs) zu anderen Fertigarzneimitteln ausgewertet. Hinweise auf Geschlechtsdifferenzen geben 33 % der SPCs. In diesen Fällen enthält die SPC eine Kategorie „gender“, in der auch Negativbefunde aufgeführt werden. Auch ein Vergleich mit den Daten des Center for Drug Evaluation and Research (CDER) der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA erwies sich als nicht möglich, da dort nur zu 5 der zu vergleichenden Wirkstoffe SPCs im Internet zu finden waren. In der „RxList“, einer frei zugänglichen Datenbank mit Informationen zu von der FDA zugelassenen oder kurz vor der Zulassung durch die FDA stehenden Arzneimitteln, wurden immerhin zu 40 der 50 Wirkstoffe SPCs gefunden. Bei 15 dieser Wirkstoffe wurden Unterschiede zu den Angaben über geschlechterbezogene Nebenwirkungen in den deutschen Informationsquellen konstatiert.

Als dritte Stufe der Informationssammlung wurde eine Literaturrecherche in der publizierten Literatur, vorzugsweise über die Datenbank Medline, durchgeführt. Dort fand sich für die in den 50 untersuchten Fertigarzneimitteln enthaltenen Wirkstoffe nur eine begrenzte Anzahl von Fundstellen, die gezielt und primär mögliche Geschlechtsdifferenzen untersuchten. Es fiel auf, dass die geschlechterbezogenen Angaben aus der Roten Liste, den vom BfArM genehmigten Fachinformationen der pharmazeutischen Industrie bzw. Musterdatenbanken des BfArM oder den Datenbanken der FDA bzw der RxList von den gefundenen Publikationen nur zum Teil explizit bestätigt werden. Umgekehrt haben die Daten der publizierten Literatur selten erkennbar Eingang in diese Informationsquellen gefunden.

Als letzte Stufe der Informationssammlung wurden Anfragen an die Hersteller gerichtet und von ihnen geschlechterbezogene Informationen angefordert. Diese Informationsquelle erwies sich in den meisten Fällen als unergiebig. Firmeneigene Daten wurden in keinem Fall zur Verfügung gestellt. Einige Produktbetreuer stellten Material aus der publizierten Literatur zusammen. Für einige Präparate waren den Produktbetreuern aus der Literatur bekannte geschlechterbezogene Nebenwirkungen nicht geläufig.

Insgesamt fiel das Resultat der Recherche nach geschlechterbezogenen Angaben zu den 50 am häufigsten im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Arzneimitteln vor allem in den deutschen Informationsquellen dürftig aus. Zwar legt die publizierte Literatur ebenso wie die ergiebigeren Quellen von internationalen Behörden nahe, dass bei bestehenden Geschlechtsunterschieden selten Dosierungsanpassungen erforderlich werden, jedoch kann auch ein solcher Negativbefund für die Verschreibenden hilfreich sein. Es wird vorgeschlagen, durch die Einführung einer entsprechenden Kategorie systematisch geschlechterbezogene Angaben in die für das ärztliche Personal leicht zugänglichen Arzneimittelinformationen aufzunehmen.

## Curriculum Vitae

### **Persönliches**

<i>Name</i>	Patrick Stais
<i>Geburtsdatum</i>	20. 12. 1980 in Duisburg
<i>Adresse</i>	Christianstr. 16 47441 Moers
<i>Telefon</i>	0177 - 54 53 600
<i>eMail</i>	patrick.stais@web.de
<i>Familienstand</i>	ledig
<i>Konfession</i>	römisch - katholisch

### **Bildungsgang**

<i>Juli 1987 - Juli 1991</i>	Schüler der Grundschule Tannenbergr in Moers
<i>Juli 1991 - Juli 2000</i>	Schüler des Gymnasium Adolfinum in Moers Schulabschluss Abitur
<i>Oktober 2000 - April 2001</i>	Student der Rechtswissenschaften an der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf
<i>Seit April 2001</i>	Student der Humanmedizin an der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf
<i>April 2003</i>	Physikum
<i>April - Mai 2007</i>	2. Ärztliche Prüfung nach neuer ÄAO
<i>Seit Juli 2007</i>	Assistenzarzt im Krankenhaus Bethanien, Moers, Innere Medizin

## **Verfügbarkeit von geschlechterbezogenen Daten zu Arzneimittelwirkungen in Informationsquellen der ärztlichen Praxis**

Patrick Stais, Regine Kahl\*

Institut für Toxikologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Postfach 10 10 07

40001 Düsseldorf

\*Korrespondenzautorin

### ***Zusammenfassung***

Für die 50 in Deutschland im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung im Jahr 2002 am häufigsten verordneten Fertigarzneimittel wurde in der *Roten Liste*<sup>®</sup> 2006, in den Fachinformationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und in zwei US-amerikanischen Quellen (*CDER/FDA* und *RxList*) nach Angaben über geschlechterbezogene Arzneimittelwirkungen gesucht. Zusätzlich zu den obligatorischen Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit fanden sich geschlechterbezogene Angaben in der *Roten Liste*<sup>®</sup> zu 25%, in den Fachinformationen des *BfArM* zu 42% und in *CDER/RxList* zusammengenommen zu 70% der Wirkstoffe der TOP50-Liste. Die Übereinstimmung von Befunden in der *PubMed*-gelisteten Literatur mit den deutschen Quellen war gering. Anrufe bei den Herstellern führten bis auf Ausnahmen zu enttäuschenden Ergebnissen.

Das 12. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz sieht vor, dass ab dem 30.6.2004 in Zulassungsstudien geschlechterbezogene Daten erhoben werden. Wir schlagen vor, schon jetzt in den deutschen Informationsquellen eine Rubrik „Geschlecht“ einzurichten, um eine transparente Information zu geschlechterbezogenen Wirkungen für die Praxis bereitzustellen.