



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Serie Arzneimittelforschung I

Arzneimittelforschung und klinische Studien mit Frauen

Dr. med. C. Kori-Lindner, München

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit und Ausprägung von Krankheiten, aber auch bei der Wirkung von Arzneimitteln sind allgemein bekannt. Da der Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in klinischen Studien erfolgt, ist sicherzustellen, dass geschlechtsspezifische Aspekte hierbei ausreichend berücksichtigt werden. Aus verschiedenen Gründen stellt jedoch der Einschluss von Frauen in klinische Studien eine besondere Schwierigkeit dar, mit der Konsequenz, dass bei einzelnen Krankheitsbildern Frauen in klinischen Studien unterrepräsentiert sind.

Im Entwurf der Rechtsverordnung zur **12. AMG-Novelle** ist im 3. Abschnitt, § 6 Antragstellung (2) „Antrag an die Ethik-Kommission“ u. a. die Auswahl der Prüfungsteilnehmer und Prüfungsteilnehmerinnen insbesondere im Hinblick auf eine der Prüfung angepasste **Berücksichtigung** von Alter und **Geschlecht zu erläutern**. Ausgehend von dieser Problematik hat die FDA bereits 1993 Änderungen im Zulassungsverfahren beschlossen. Die FDA „Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs“ (Federal Register 1993, 58 (139): 39406-39416) fordert die Firmen auf, bei der Arzneimittelentwicklung Patienten beiderlei Geschlechts einzubeziehen und sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Unbedenklichkeit nach signifikanten Unterschieden zwischen Männern und Frauen zu fahnden. Auf diese Weise soll eine adäquate Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede sichergestellt werden.

Hintergrund ist, dass die Unterschiede zwischen Frauen von Männern u. a. in der Zusammensetzung des Körpers (mehr Fett, weniger Muskel- und Knochenmasse), der Metabolisierung bestimmter Arzneimittel und der Schmerzempfindlichkeit Einfluss auf die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von Arzneimitteln haben können.

1999 erhielt die FDA sogar die Befugnis, die klinische Entwicklung eines Arzneimittels stoppen zu können, falls man bei einer lebensbedrohlichen Indikation Frauen im reproduktionsfähigen Alter von einer klinischen Prüfung auszuschließen versucht.

In Deutschland wie in gesamten Europäischen Union wird diesem Thema bei den Zulassungsbehörden bisher nur wenig Raum gegeben. Auf politischer Ebene gibt es jedoch mehrere Initiativen, die unter der Überschrift „Gender Mainstreaming“ eine nach Geschlecht differenzierte Sichtweise im Gesundheitswesen fordern (z. B. Enquetekommission des Landtags NRW „Zukunft einer frauengerechten Gesundheitsversorgung in NRW“).

Im Rahmen der Überarbeitung der EG-Arzneimittelgesetzgebung hatte das EU-Parlament u. a. angeregt, in die Gesetzgebung auch explizit die Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den Geschlechtern aufzunehmen, insbesondere im Rahmen von klinischen Prüfungen. Die EU-Kommission hat dies 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 sei.



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Die Präsidentin der Women's Health Coalition, I. **Naß-Griegoleit**, betonte auf einer Pressekonferenz mit der Gmünder Ersatzkasse GEK in Berlin (2003), dass geschlechtsspezifische Medizin und Medikation noch in den Kinderschuhen steckt – nicht nur in Deutschland. Im Hinblick auf Zulassungsstudien bestehen eklatante Defizite. So ist bei Dosisfindungsstudien für Arzneimittel der Mann noch das Maß aller Dinge (75 kg schwer, junger Weißer). Dass später höchst unterschiedliche Alters- und Geschlechtsgruppen und auch Schwangere die Medikamente einnehmen, werde oft nicht bedacht, bedauerte Naß-Griegoleit.

Hinweis

Die neuen **Checklisten der DGPharMed-KoAMS** „Medikamentenexposition in der Schwangerschaft und Stillzeit“ (DGPharMed News 3/2003, Seite 68ff.) sollten grundsätzlich und konsequent in den Unternehmen eingesetzt werden, um entsprechende Sicherheitsinformationen aus Schwangerschaft und Stillzeit zu generieren.

Frauen in klinischen Studien

Das KKS Düsseldorf und die Arbeitsgemeinschaft Therapeutische Forschung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. veranstalteten im Mai 2003 in Düsseldorf einen Workshop zum Thema: Frauen in klinischen Studien.

In seiner Einleitung wies Prof. Ch. **Ohmann** (wissenschaftlicher Leiter des KKS) darauf hin, dass geschlechtsspezifische Aspekte in den gesetzlichen Grundlagen für klinische Studien keine Rolle spielen. So gebe es in der EU-Richtlinie "über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln" keinerlei Aussagen zu diesem Thema. Die Richtlinie zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel vom November 2001 enthalte lediglich die Forderung, dass die Zahl der Patienten unter Angabe des Geschlechts genannt werden muss. Ab 2004 werde man sodann bei den genehmigten Studien das Verhältnis Männer zu Frauen kennen. Zu geschlechtsspezifischen Untersuchungen bei klinischen Studien gibt es bei den Behörden derzeit keine Pläne“.

Prof. P. **Thürmann** (Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie am Helios Klinikum Wuppertal) betonte, dass es sehr wenige systematische Studien gibt, die sich mit geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Aufnahme und Wirkung von Arzneimitteln befassen. Von 1981 bis 1990 wurde in "Clinical Pharmacology & Therapeutics" – bei knapp 100 publizierten Studien pro Jahr – keine einzige Studie publiziert, an der Frauen beteiligt waren. Eine systematische Analyse von 1.322 Originalartikeln, die im New England Journal of Medicine von 1994 bis 1999 erschienen, habe einen Frauenanteil in den Studien von rund 25 % ergeben. Eine Analyse nach geschlechtsspezifischen Gesichtspunkten liegt lediglich in 14 % der Studien vor.

Der Anteil der Studien mit weiblichen Probanden sei wohl etwas gestiegen, aber immer noch laufen fast 30 % aller Studien völlig ohne Berücksichtigung der Frauen ab. Viele auf den ersten Blick nicht als geschlechtsspezifisch erkennbare Erkrankungen kommen jedoch gehäuft bei Frauen (z. B. rheumatoide Arthritis) oder bei Männern (z. B. Lungenkrebs) vor.

Da es Unterschiede hinsichtlich des Hormonstatus und der psychosozialen Konstitution zwischen den Geschlechtern gibt, sind auch geschlechtsspezifische



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Unterschiede in der Pharmakologie anzunehmen. Es gibt Hinweise auf mögliche Einflüsse des Hormonzyklus auf die Resorption und Verteilung von Arzneistoffen. Für verschiedene Substanzen wurde bereits nachgewiesen, dass hinsichtlich ihrer Metabolisierung erhebliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestehen. Auch können von außen zugeführte Hormone wie orale Kontrazeptiva die Pharmakokinetik von Arzneimitteln beeinflussen (P. Thürmann „Geschlechtsspezifischer Pharmametabolismus – Eine unterschätzte Größe“. MedReview 2000, 10: 4-5).

Da viele geschlechtsspezifische Unterschiede erst vor relativ kurzer Zeit entdeckt wurden, fordern Wissenschaftler die vermehrte Teilnahme von Frauen an klinischen Studien. Das Hauptargument, das immer wieder gegen die Einbeziehung von Frauen vorgebracht wird, sei die Angst, Frauen könnten während der Studie schwanger werden. Das ist aber ein Schutzargument, denn eine gut ausgebildete Frau hat keinen Grund, ihre Kontrazeption ausgerechnet während einer Studie zu unterbrechen.

Das Problem wird weiter verschärft durch die mangelhafte geschlechtsspezifische Datenanalyse, stellte Prof. G. **Arendt** (Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf) fest. Nur weniger als 5 % der Studien werten Daten von Frauen auch frauenspezifisch aus. Hinzu kommt, dass es Frauen deutlich häufiger als Männer ablehnen, an Studien teilzunehmen. Das mangelnde Interesse vieler Forscher am Thema führt dazu, dass Frauen nicht gezielt motiviert werden.

Die geschlechtsbezogene Betrachtung sollte nicht ausschließlich auf die Frauen fokussieren, wenn es um Arzneimittel oder auch um andere Bereiche der Medizin geht, forderte **Ohmann**. Er berichtete von einem Projekt zu Schenkel-Hals-Frakturen. Dort stellte sich heraus, dass Männer, die eine solche Fraktur erleiden, deutlich jünger sind als Frauen, die überdies eine schlechtere Prognose haben. Das bedarf einer geschlechtsspezifischen Betrachtung von beiden Seiten. (Nach Ärzte Zeitung vom 3. 6.2003)

Geschlechtsspezifische Unterschiede für Arzneimittelstudien nicht relevant?

Der **VFA** stellte 2003 in seinem Positionspapier „Berücksichtigung von Frauen bei der Arzneimittelforschung“ aufgrund einer 2001 veröffentlichten Studie (Women's Participation in Clinical Trials and Gender-Related Labeling: A Review of New Molecular Entities Approved 1995-1999) fest, dass hinsichtlich der Wirkung von 32 Produkten geschlechtsspezifische Unterschiede gefunden wurden. Diese betrafen fast ausschließlich pharmakokinetische Parameter wie Aufnahme, Verteilung, Abbau und Ausscheidung des Arzneimittels, führten aber in keinem einzigen Fall zu einer abweichenden Dosisfestlegung für Frauen.

Dies verdeutlicht, dass es zwar Unterschiede insbesondere in der Pharmakokinetik zwischen Frauen und Männern gibt, diese aber in aller Regel keine praktischen Auswirkungen auf die Dosierung von Arzneimitteln haben, so heißt es. Und weiter: Die Unterschiede zwischen den einzelnen Individuen sind in aller Regel größer als die geschlechtsspezifischen Unterschiede. So gibt es erhebliche Unterschiede im Gewicht (Fliegen- versus Schwergewicht), in der Zusammensetzung der Körpermasse (durchtrainierter versus unспортlicher Typ) und hinsichtlich der Funktionsleistung von Leber und Niere. Hierzu kommen die Unterschiede in der Lebensführung (Zeitpunkt und Art der Mahlzeiten; Gebrauch von Genussmitteln), die ebenfalls Einfluss auf die Arzneimittelwirkung haben können.



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Eine vom VFA bei seinen Mitgliedsfirmen durchgeführte Umfrage hat die Ergebnisse der FDA bestätigt, dass nämlich geschlechtsspezifische Fragestellungen bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln ausreichend berücksichtigt würden. Danach findet – von begründeten Fällen abgesehen – eine einfache Übertragung der bei Männern gewonnenen Ergebnisse auf Frauen nicht statt. Am geringsten ist der Anteil von Frauen in der frühen Phase der Arzneimittelentwicklung: hier liegt er zwischen 10 % und 40 %. Dies beruhe auf Sicherheitsüberlegungen (Ausschluss aller Begleitmedikationen und damit auch von oralen Kontrazeptiva, keine Kenntnisse über Auswirkungen der Prüfsubstanz auf den Embryo/Fetus). Der höhere Anteil von Männern in dieser klinischen Prüfphase sei insofern kein Problem, da die meisten Arzneimittel praktisch keine relevanten Unterschiede in diesen Prüfungen zeigen und nach der Durchführung von Basis-Studien der Phase I klinische Prüfungen zum Vergleich mit Frauen und häufig auch Interaktionsstudien mit oralen Kontrazeptiva durchgeführt werden. Bei den klinischen Prüfungen der Phase II und III beträgt der Frauenanteil je nach Indikation 30 % bis 80 %. Entscheidend ist nach Meinung des VFA, ob die Zahl der eingeschlossenen Frauen statistisch ausreicht, um relevante, geschlechtsspezifische Unterschiede entdecken zu können. Bei einer Durchsicht von öffentlichen Bewertungsberichten (European Public Assessment Reports, EPARs) für die seit 1995 zugelassenen relevanten Arzneimittel wurde in 38 Fällen ein Hinweis auf geschlechtsspezifische Prüfungen gefunden. Diese wurden meist im Rahmen von Phase I-Prüfungen durchgeführt und hatten keinen Einfluss auf die Dosierung.

Geschlechtsspezifische Fakten, die zu denken geben

Männer und Frauen unterscheiden sich physiologisch in Körpergewicht, Fett- und Wasseranteil, Muskelmasse und Stoffwechsel sowie etlichen Organfunktionen. Dies beeinflusst die Pharmakokinetik und -dynamik etlicher Wirkstoffe. Einen wichtigen Einfluss hat der Hormonspiegel. Neben den physischen sind auch die psychischen Unterschiede zwischen Mann und Frau zum Teil über die Wirkung von Testosteron und Estradiol beziehungsweise Progesteron zu erklären.

Parameter	Mann	Frau
Körpergewicht (kg)	85	60
Wasseranteil (Prozent)		
junger Mensch	64	53
alter Mensch	53	46
Fettanteil (Prozent)		
junger Mensch	20	25
alter Mensch	26	34
Herzvolumen untrainiert (ml)	700-800	400-600
Herzminutenvolumen untrainiert (l/min)	etwa 5	etwa 3



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Nach K. **Fattinger** (Abteilung für klinische Pharmakologie des Universitätsspitals Zürich) ist der Norm-Mann in klinischen Studien 75 Kilogramm schwer. Es gibt aber Unterschiede bei der Medikamentenverträglichkeit zwischen Männern und Frauen:

- Der **Fettanteil** im Körpergewebe ist bei Frauen größer. Daher können fettlösliche Medikamente besser gespeichert werden. Bei Frauen kommt es daher eher zur Überdosierung solcher Arzneien. Bei wasserlöslichen Substanzen ist es umgekehrt: Sie wirken bei Frauen schlechter.
- Das **Körpergewicht** der Frauen ist im Allgemeinen niedriger. Daher hat die Arznei weniger Raum, sich zu verteilen, so ist die Wirkmenge pro Ort größer. Deshalb sind die Dosierungsempfehlungen für Frauen häufig zu hoch.
- Das weibliche **Enzysystem** reagiert schneller. Daher bauen Frauen Medikamente oft rascher ab als Männer. Die Folge: Viele Substanzen verweilen kürzer im Körper und verlieren ihre Wirkung daher rascher.
- **Magenmotilität und Entleerung** sind bei Frauen langsamer und der Magensaft ist im Durchschnitt weniger sauer. Deshalb werden Tabletten nicht so rasch angedaut und gelangen später in die Blutbahn.
- Das weibliche **Hormonsystem** sorgt für Schwankungen im gesamten Stoffwechsel. Daher wirken manche Arzneien an manchen Tagen stärker und an anderen schwächer als bei Männern.
- Der weibliche **Hormonhaushalt** kann durch die Pille zur Empfängnisverhütung verändert werden und damit ebenfalls die Abbau-Geschwindigkeit von bestimmten Medikamenten.

Dies sind die wesentlichen Gründe, warum für Frauen manche Substanzen unbedenklich oder sogar bedenklich sind, so meint Fattinger.

Nach Prof. G. **Glaeske**, Forschungseinheit "Gesundheitspolitik und Evaluation medizinischer Versorgung" in Bremen, gibt es eine Vielzahl von Medikamenten, die bei Frauen anders wirken. Eine Auswahl:

- Paracetamol wirkt bei vielen Frauen weniger gut und auch weniger lang anhaltend.
- Aspirin beugt bei Frauen nicht so gut einem Herzinfarkt vor.
- Opiat-ähnliche Schmerzmittel (Kappa-Opioide wie Nalbuphin, Pentazocin oder Butorphanol) sind bei Frauen wesentlich wirksamer, daher besteht bei ihnen eher die Gefahr der Medikamentenabhängigkeit.
- Erythromycin löst bei Frauen eher gefährliche Herzarrhythmien aus.
- Antihistaminika (wie Terfenadin oder Astemizol) verursachen bei Frauen eher gefährliche Herzrhythmusstörungen als bei Männern.
- Herzmittel Chinidin, Procainamid und Disopyramid lösen bei Frauen eher ventrikuläre Tachykardien aus.
- Beta-Blocker wie Metoprolol und Labetalol reichern sich bei Frauen verstärkt im Gewebe an, es besteht deshalb die Gefahr der Überdosierung bei Infarktpatientinnen.
- Tranquilizer der Benzodiazepin-Klasse (Diazepam, Zolpidem, Oxazepam) werden von Frauen langsamer ausgeschieden, daher besteht die Gefahr der Überdosierung und Abhängigkeit.
- Zidovudin gegen Aids wird von Frauen langsamer abgebaut; die gegen Aids eingesetzten so genannten Protease-Blocker sind in ihrer Konzentration abhängig vom weiblichen Zyklus.



K O L I

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

Literatur

- Biller-Andorno, N; Wild, V:** „Arzneimittelforschung an Schwangeren: Besonderer Schutz – aber kein Ausschluss aus der Forschung“ ist ein wichtiger, aktueller Beitrag aus medizinethischer Sicht mit guter Literaturdokumentation. In diesem Beitrag wird sowohl die Historie dargestellt; es werden auch neuere Entwicklungen in den USA und in Europa aufgezeigt. Dtsch Arztebl 2003; 100: A 970–972
<http://www.aerztestellen.de/v4/archiv/artikeldruck.asp?id=36482>
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K.:** Arzneimittelforschung an Schwangeren. Liberalisierung nicht erforderlich Dtsch Arztebl 2003 (in Druck).
- Schaefer C, Koch, I:** “Die Beratung der Schwangeren und Stillenden zum Medikamentenrisiko”
Ein umfassender, leider etwas älterer Beitrag zum Thema mit zahlreichen Literaturangaben. Dtsch Arztebl 1998, 95: A-2637-2642
- ACOG committee opinion:** Ethical considerations in research involving pregnant women. International Journal of Gynecology & Obstetrics 1999; 65:93-96.
- Breithaupt-Grögler K et al.:** Klinische Arzneimittelprüfungen an Frauen - Überlegungen zum Thema Schwangerschaftsverhütung. Dtsch Arztebl 1997; 94:991-993 Heft 15 .
- Brody BA:** The Ethics of Biomedical Research. New York/Oxford, Oxford University Press 1998.
- Kornblum A:** Trial and Error: Should Pregnant Women Be Research Subjects? Environmental Health Perspectives 1994; 102 (9):752-753.
- Küpper C:** Informationssystem liefert Entscheidungshilfen für den Arzt. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. Fortschr Med 1998; 116 (13):36-37.
- Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL:** Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000; 356:1735-1736.
- Mastroianni AC, Faden R, Federman D (Hgg.):** Women and health research – ethical and legal issues of including women in clinical studies. Washington, DC: National Academy Press 1994.
- Merkatz RB, Temple R, Sobel S, Feiden K, Kessler DA:** The Working Group on Women in Clinical Trials of New Drugs – A Change in Food and Drug Administration Policy. NEJM 1993; 329:292-296.
- Meyer R:** Symposium Deutscher Ärztinnenbund: Nachholbedarf in vielen Bereichen. Dtsch Arztebl 2000; 97:A-3162 Heft 47.
- Mohanna K:** Research in pregnancy brings special considerations (letter). BMJ 1997; 315: 249-250.
- National Committee for Medical Research Ethics in Norway:** Guidelines for the inclusion of women in medical re-search. (www.etikkom.no/E/women.htm) 2001.
- Pappworth MH:** Human Guinea Pigs: Experimentation on man. London: Routledge, Paul 1967.
- Paulus WE:** Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. Ther Umsch 1999; 56:602-607 Heft 10.
- Richter EA:** Gesundheit von Frauen (I) – Der "kleine" Unterschied. Dtsch Arztebl 2001; 98:A-877 Heft 14 .
- Thürmann, PA, Steioff A:** Drug treatment in pregnancy. Int J Clin Pharmacol Ther 2001; 39 (5):185-191.



K O L I

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

Steering Committee on Bioethics (CDBI): Draft additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine on Biomedical Research. (Chapter VII - Research during pregnancy or breastfeeding). Strasbourg: Council of Europe 2001.