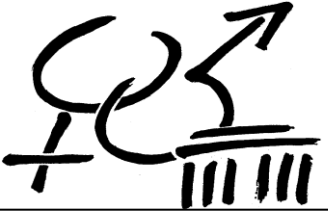




Gender gap in der Arzneimitteltherapie

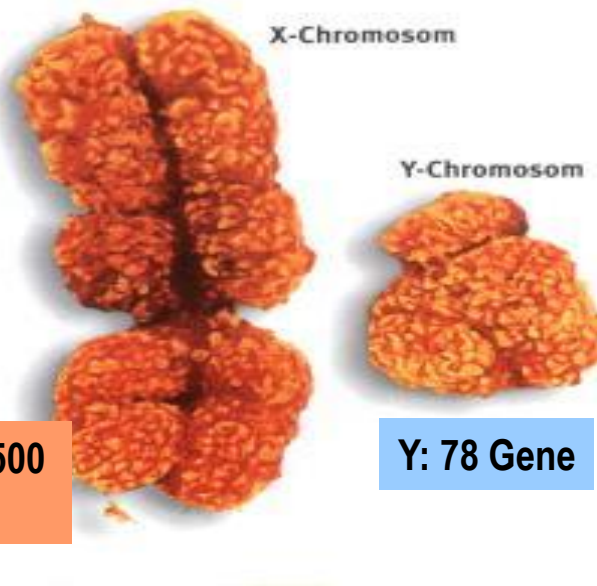
**Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Vera Regitz-Zagrosek**
Seniorprofessorin Charité



Worin unterscheiden sich Frauen und Männer?

Sex: Biologisches Geschlecht

Gene:



Hormone

Östrogene: regenerativ

Testosteron: Wachstum, Aggression

Gender: Soziokulturelles Geschlecht:
Geschlechterrollen, -identität



Verhalten,
Lebens-
bedingungen
Umwelt

Geschlecht
modifiziert
Verhalten



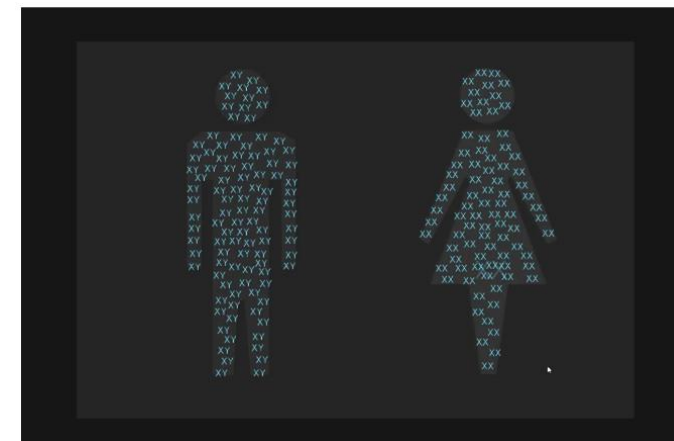
Umwelt
modifiziert
Biologie
(«Epigenetik»)

Gesundheit wird von Sex und Gender beeinflusst.



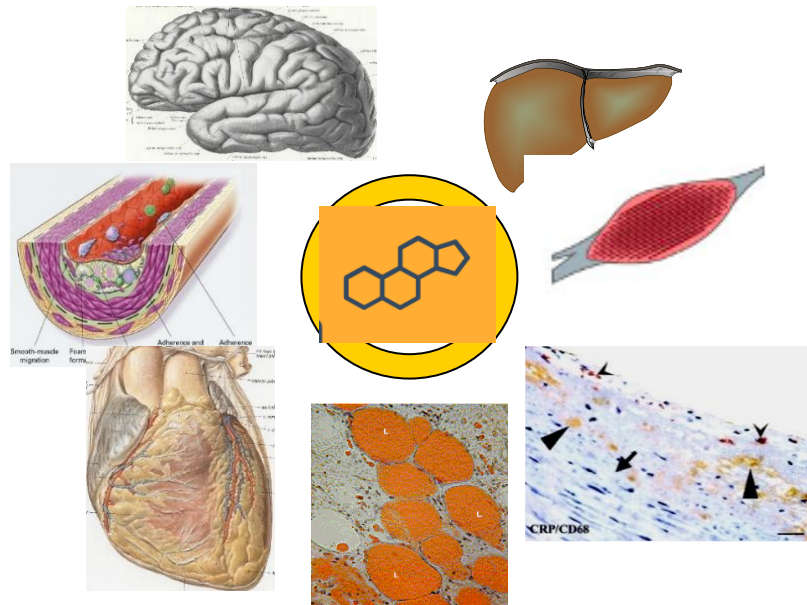
Geschlechtschromosomen X und Y

- Die Geschlechtschromosomen X und Y sitzen in allen Körperzellen! – Herz, Hirn, etc
- Sie bestimmen das Geschlecht und prägen seine Entwicklung schon im Embryonalstadium.
- In der Evolution spezialisierte sich das Y-Chromosom auf die Sexualfunktion (<100), das X trägt ca 1500 Gene für Herz-, Hirn- Immunfunktion.
- Biologische Vorteile der Frauen; auch nach partieller X-Inaktivierung: 15-20 % der Gene auf dem inaktiven X der Frauen entgehen der Inaktivierung





Geschlechtshormone



Sexhormone wirken lebenslang in allen Organen, Testosteron schon im Embryo, bis zum Tod.

Zwei Typen von Sexhormoneffekten:

Aktivierende Effekte: **Hormon muss anwesend sein, wirkt auf Hormonrezeptor**

Organisatorische Effekte: **Hormon verursacht DNA-Modifikationen, die in Abwesenheit des Hormons, zT lebenslang persistieren – Epigenetische Effekte**

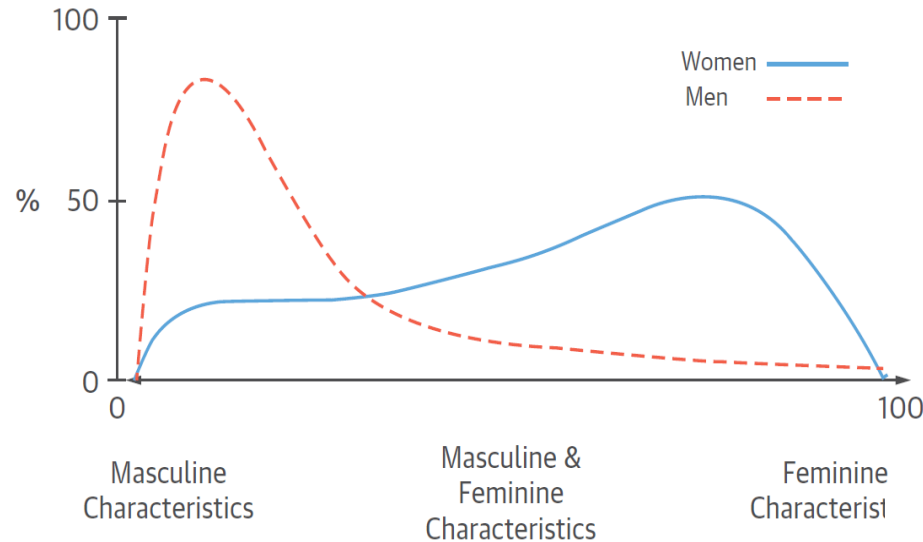
Gender?

Gender beschreibt die soziokulturelle Dimension des Mann- oder Frau-seins eines Individuums in der Gesellschaft.

Gender entsteht aus der Interaktion eines sexuellen Individuums mit der Umwelt, mit Normen, Menschen, Tieren, Atmosphäre

- (1) What do we mean by "sex" and "gender"?". World Health Organization.
<https://apps.who.int/gender/whatisgender/en/>.

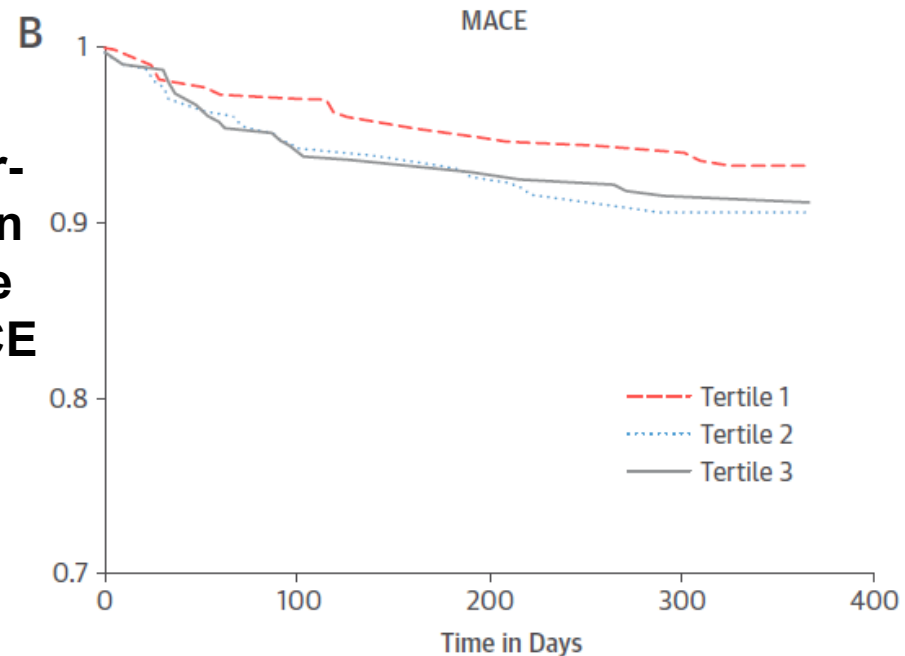
„Gender“ beeinflusst den Krankheitsverlauf !



Genderscore bei Frauen und Männern mit akutem Koronarsyndrom, 1024 Patienten

Überleben ohne MACE (Major cardiovascular events) ist besser bei masculinem Gender Score

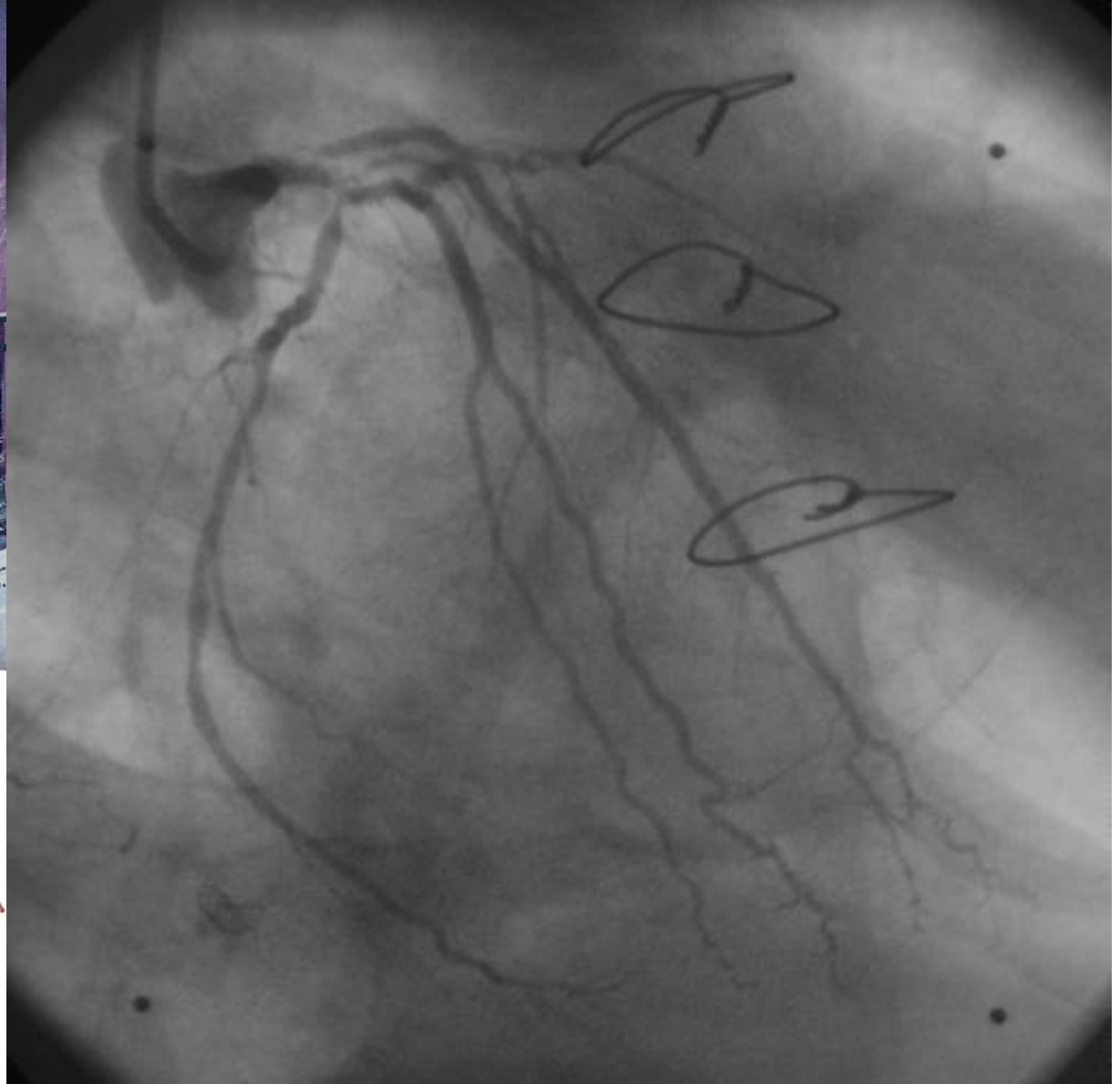
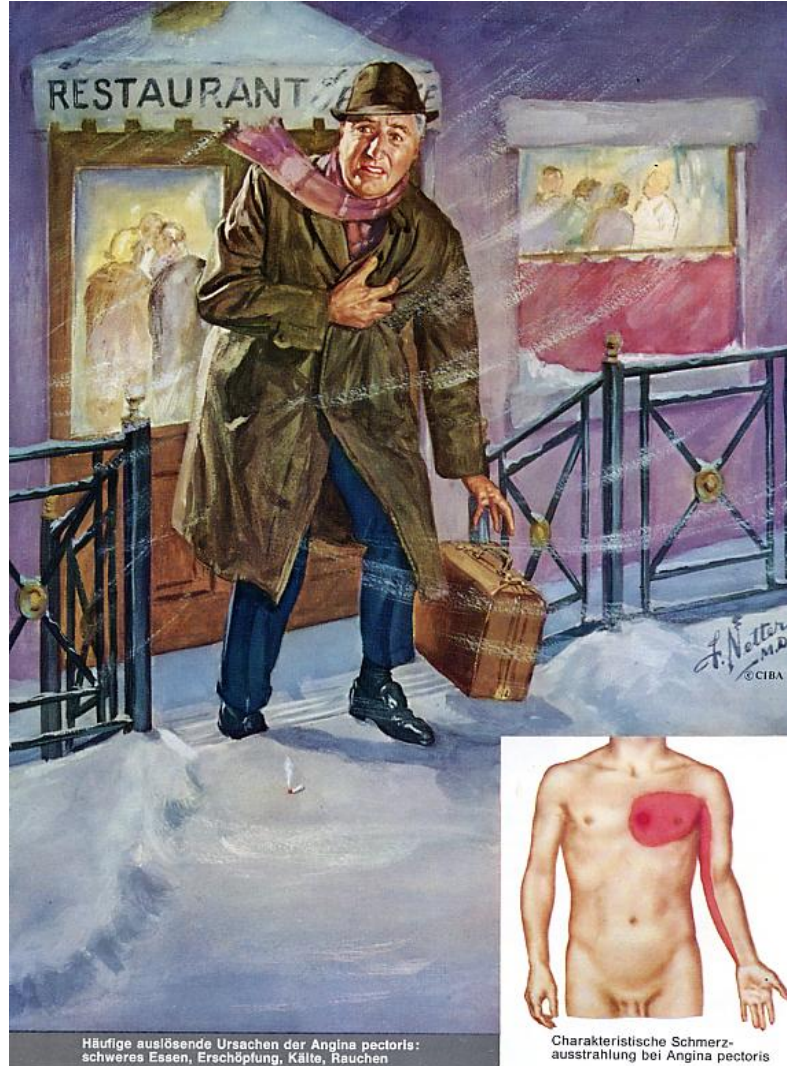
**Über-
leben
ohne
MACE**



Geschlechterunterschiede

Zum Beispiel: Herzinfarkt

Männer:
Klassische
KHE

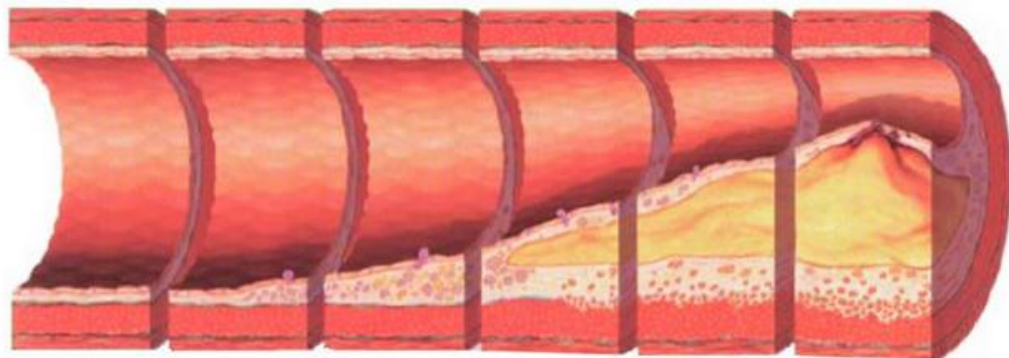


Frauen und Männer unterscheiden sich in ihren Koronarerkrankungen und Symptomen

Männer

Früh „klassische KHE“

- Atherosclerose
- Plaques

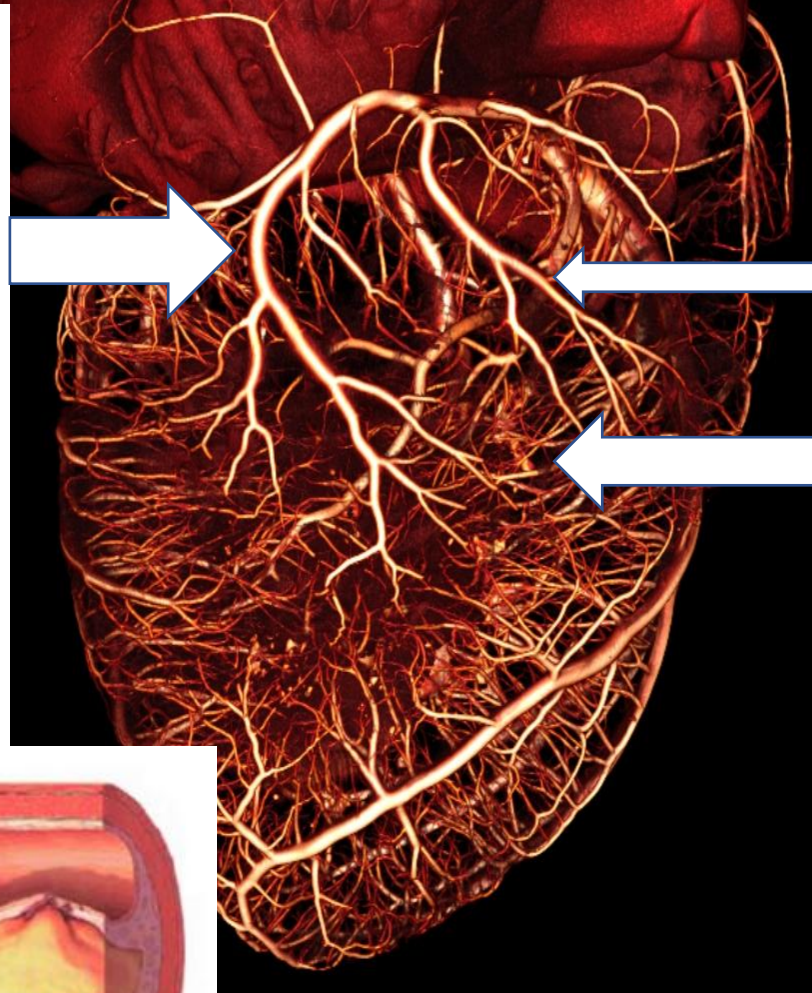


Normal vessel

Fatty streak

Fibrofatty plaque

Advanced/vulnerable plaque



Frauen

- Spasmen
- Dissektionen
- Dysfunktion/Erkrankungen der kleinen Gefäße
- Im hohen Alter „klassische KHE“

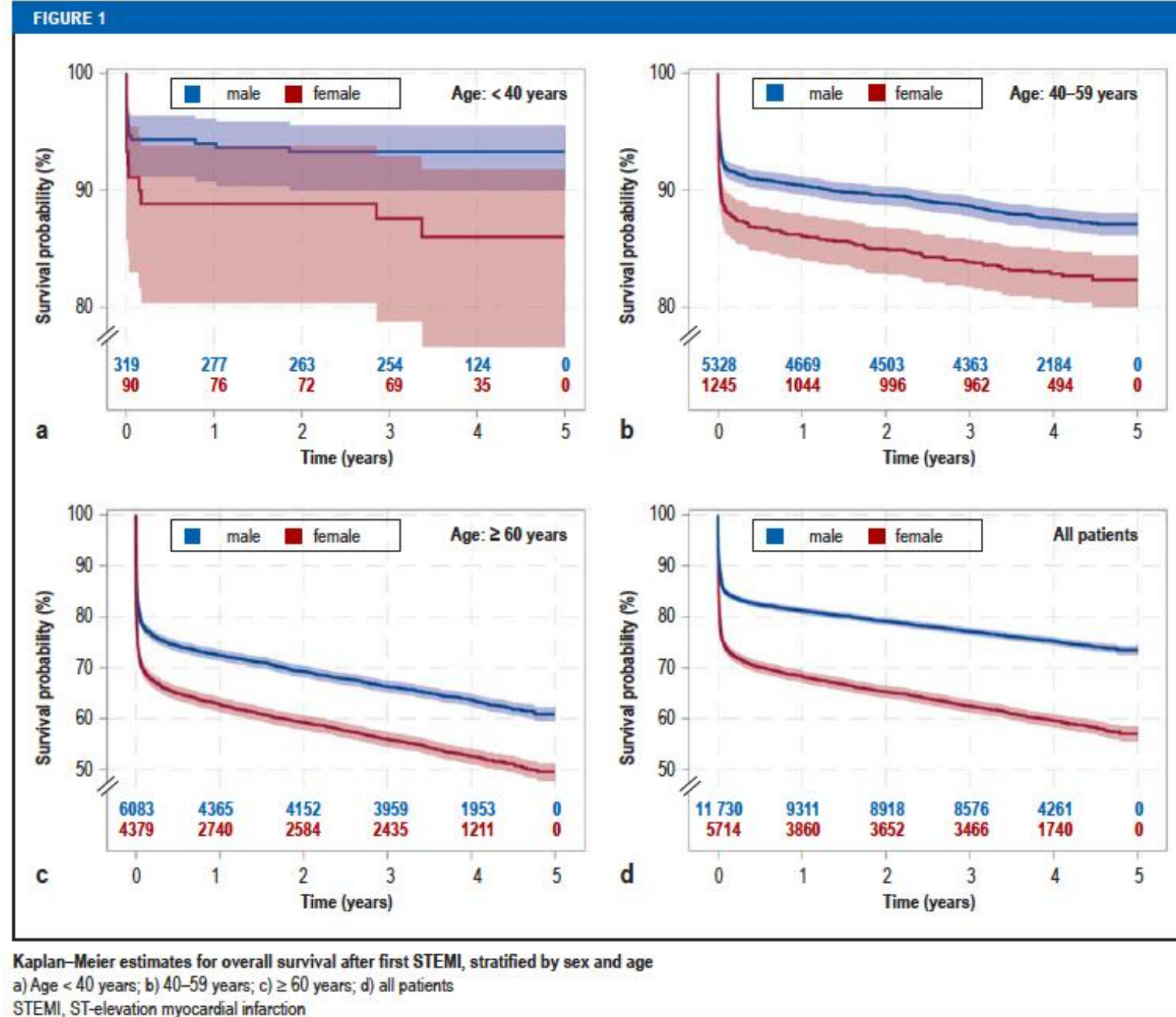
Mehr unterschiedliche Beschwerden, variables Manifestationsalter

Massive Forschungsdefizite

Geschlechterunterschiede in der Herzinfarkt - Sterblichkeit in Deutschland!

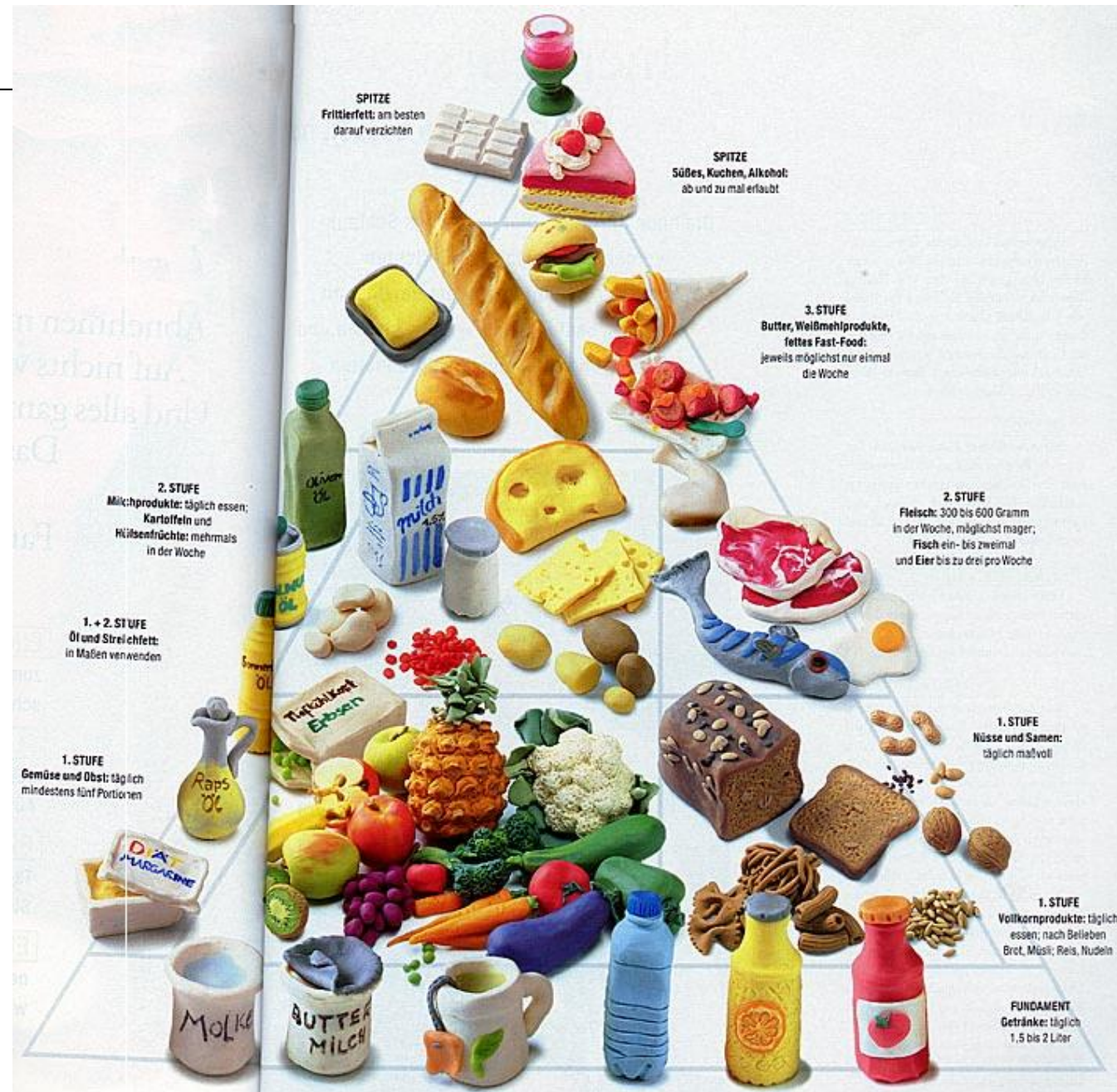
Ursachen:

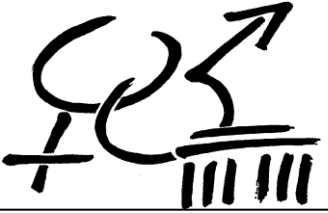
- Sex: biolog. Mechanismen,
- Gender: Wahrnehmung, Behandlung, Kommunikation



- Geschlechterunterschiede gibt es bei fast allen Erkrankungen, mehr oder weniger ausgeprägt und evident.

Pharmakotherapie

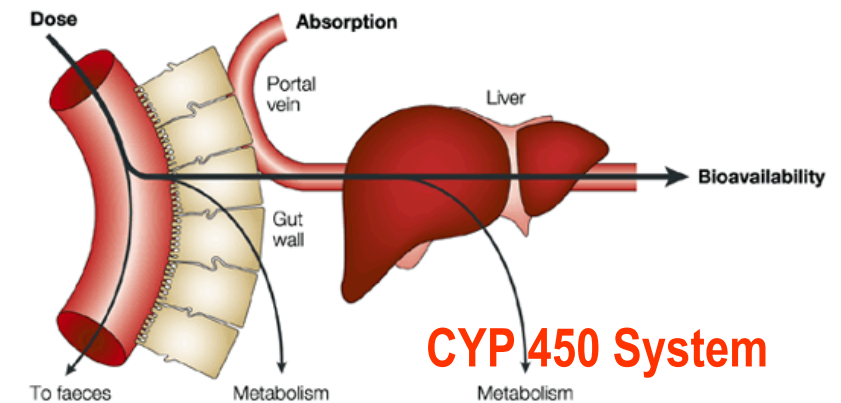
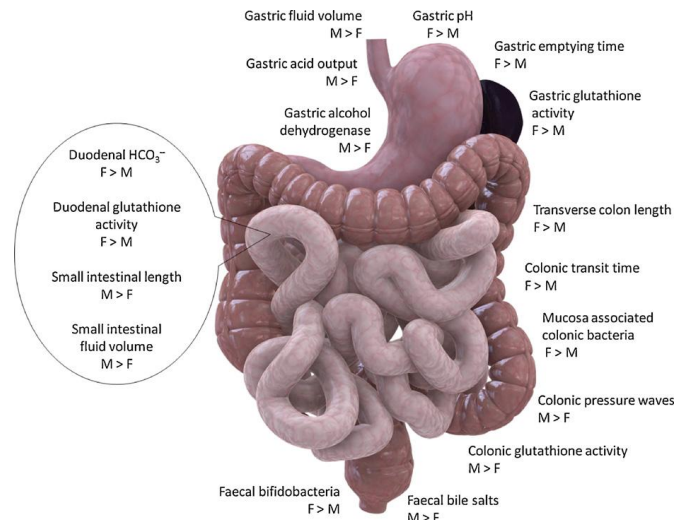




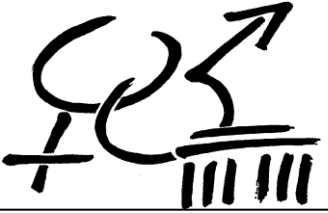
Geschlechterunterschiede in der Pharmakokinetik

entstehen auf dem Boden von Unterschieden in der

- Körperzusammensetzung (auch bei Sportlerinnen höherer Fettgehalt bei Frauen),
- der Magen-Darm-Passage (langsamer bei Frauen) und des Darmmikrobioms,
- der Metabolisierung in der Leber,
- der Ausscheidung über die Nieren,
- der Interaktion der Pharmaka und ihrer Metabolisierung mit Sexualhormonen. (Zucker and Prendergast 2020)



Nature Reviews | Drug Discovery

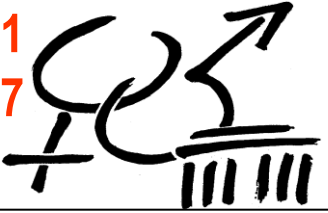


GU in der Pharmakokinetik sagen geschlechtsspezifische Nebenwirkungen voraus

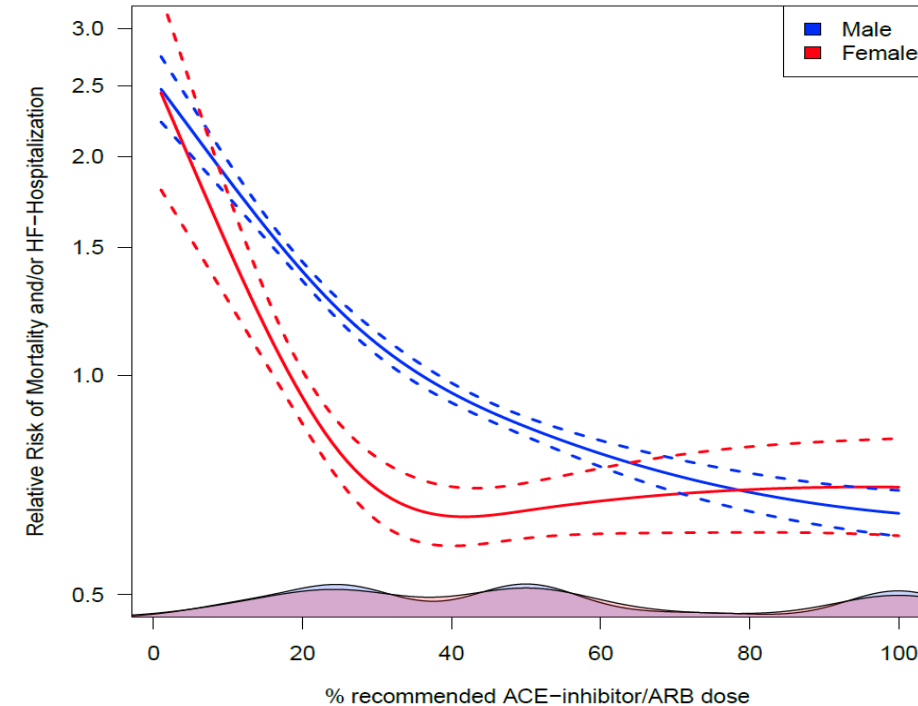
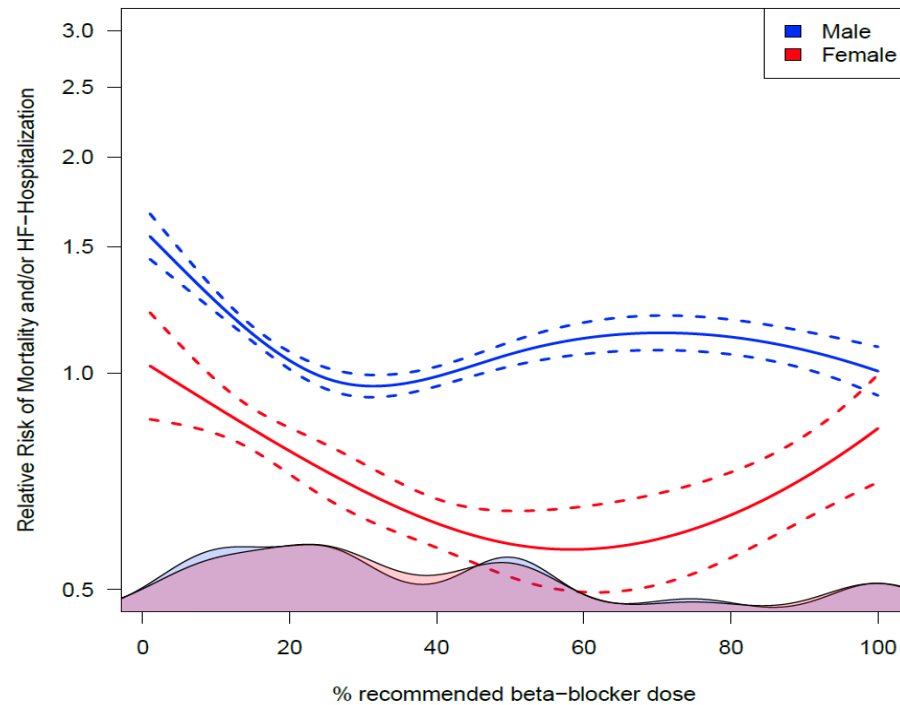
Meta-analyse von Arbeiten mit Angaben zu: Geschlechterunterschiede in Pharmakokinetik und/oder GU in Nebenwirkungen

Datenbankanalysen zu Nebenwirkungen –WHO Vigibase

- 86 Substanzen mit Geschlechterunterschieden in der Pharmakokinetik wurden identifiziert.
- 76/86 hatten höhere Blutspiegel bei Frauen.
- Höhere Blutspiegel **sagten in 88% geschlechtsspez. NW bei Frauen voraus.**

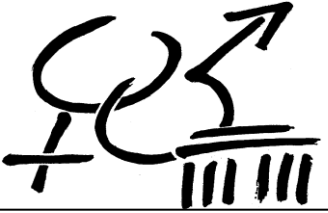


Optimale Dosen von Herzmedikamenten unterscheiden sich bei Frauen und Männern



BIOSTAT-CHF, 11 Europ. countries, ca 4000 pts with HFrEF (EF<40%),

Männer hatten das niedrigste Risiko bei 100% der empfohlenen Dosen. **Frauen** hatten ein 30% niedrigeres Risiko bei 50% der empfohlenen Dosen, keinen weiteren Nutzen bei höheren Dosen



Arzneimittelentwicklung überwiegend an männlichen Tieren



Ca 80 % der kv Tierversuche werden an männlichen Mäusen gemacht !!!!

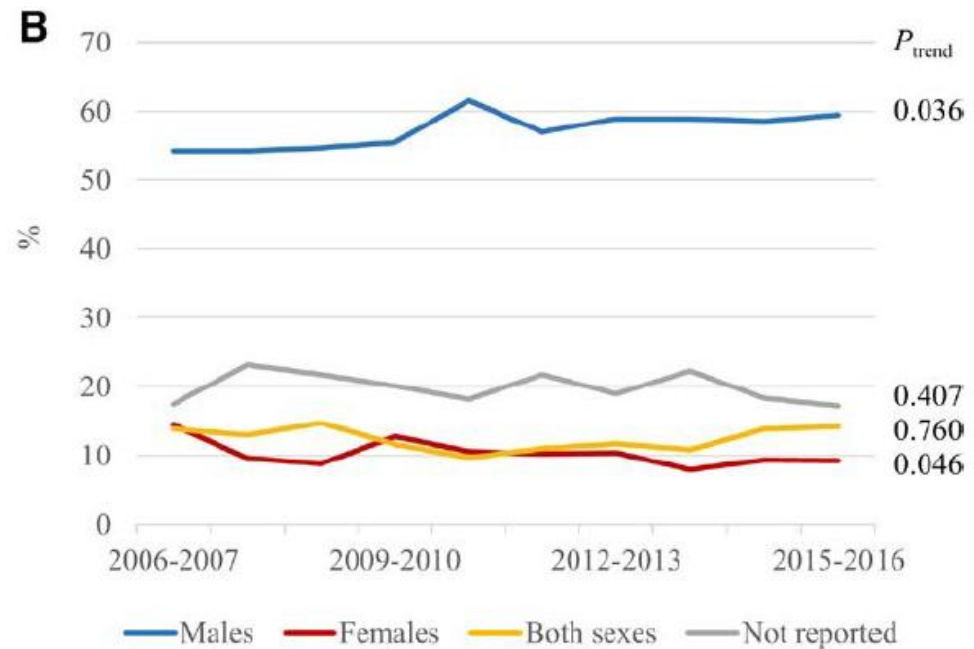
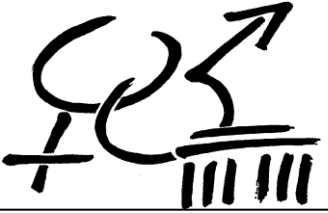


Figure. Temporal patterns in the sex of animals used in preclinical cardiovascular research over a 10-year period.

Circulation. 2017;135:625–626.



Arzneimittelentwicklung – Frauen unterrepräsentiert

Frauen waren immer unterrepräsentiert – und sind es noch heute !!!

COVID Studien und kardiovaskuläre Studien (JAMA 2022)

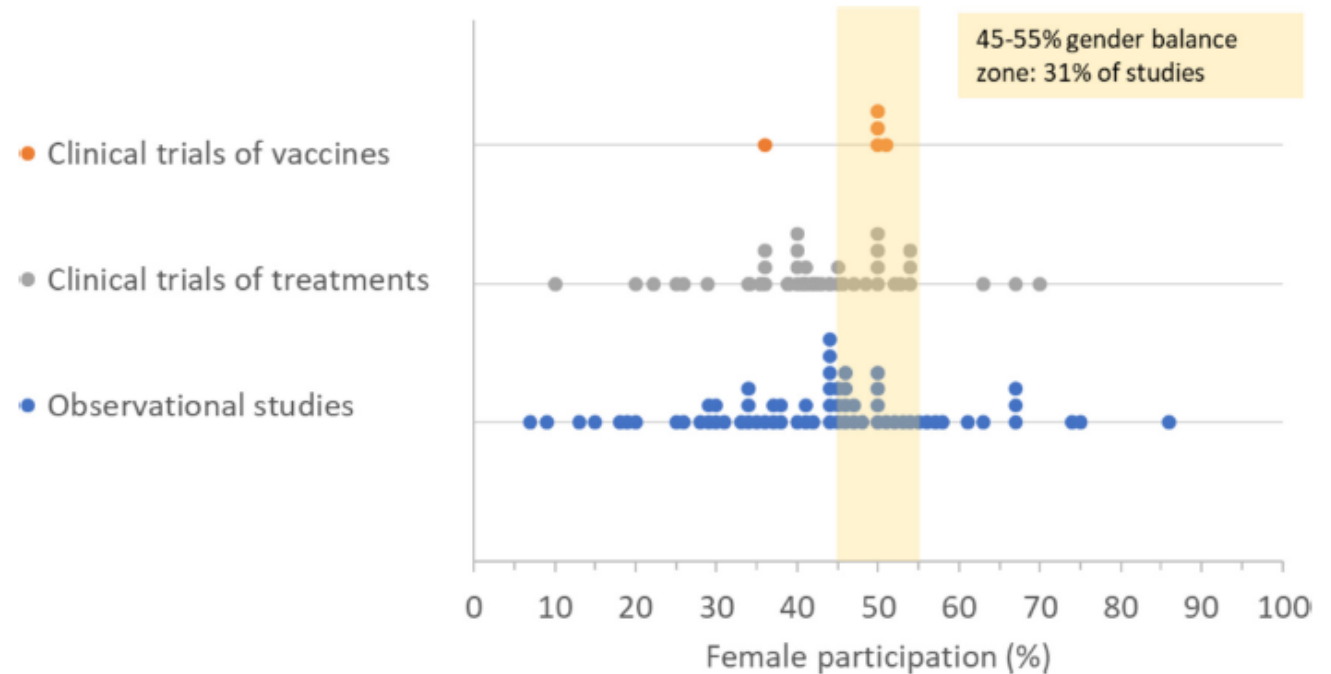
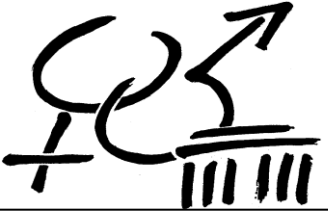


Figure 1 Female participation by study type and intervention type.



Aktuell: 60 % der AM NW ereignen sich in Frauen

Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century

Sarah Watson^{a,*}, Ola Caster^a, Paula A Rochon^b, Hester den Ruijter^c

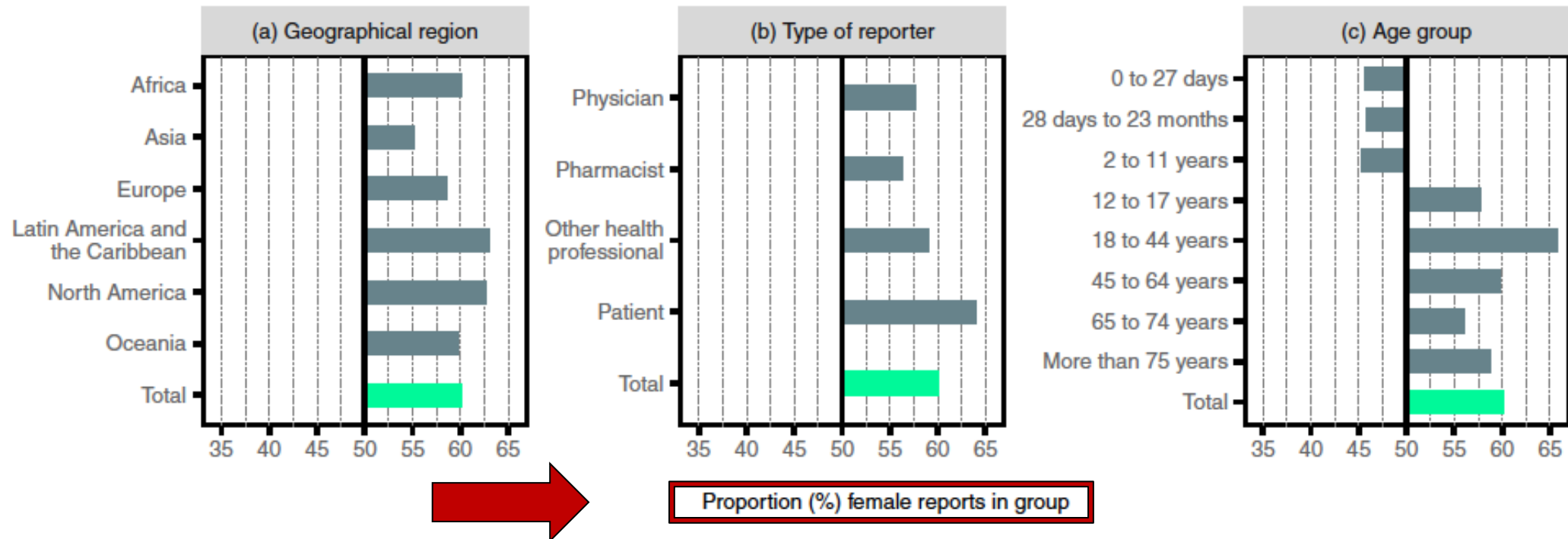
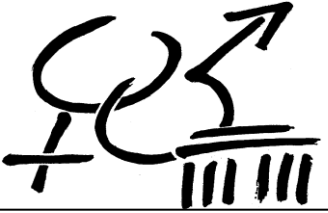


Fig. 2. Proportion of female reports in VigiBase categorized by (a) geographical region, (b) age group, and (c) type of reporter. Note that reporter types available only in older reporting formats (specifically 'lawyer' and 'other') have been excluded. The results presented in this figure are available in tabular format in [Appendix 1](#).



Zusammenfassung

Frauen und Männer unterscheiden sich bei den Symptomen und dem Verlauf häufiger Erkrankungen.

Sex und Gender spielen eine Rolle für Gesundheit und Krankheit.

Effekte von Sex könn(t)en in Tiermodellen u. in Arzneimittelstudien untersucht werden, aber.....

Gender wird derzeit noch kaum untersucht - resultiert aus der Identität und den Lebensbedingungen von F&M und ihrer Interaktion mit der Umwelt,.

Es existiert ein „Gender data gap“, derzeit bei den meisten Erkrankungen zu Lasten der Frauen, der zu Nachteilen in der Versorgung führt (OP Sterblichkeit, AM-Nebenwirkungen, mangelnde Prävention u.a.).

Präzisionsmedizin integriert Sex und Gender und bringt Frauen und Männern Vorteile.