pJ_04_(005_008) SAPP 5-Jahresjubiläumstagung 2012.pdf http://www.pharmasuisse.org/data/Mitglied/de/pharmaJournal...

Geschlechterunterschiede in der (perinatalen) Pharmakologie

Barbara Lardi

Geschlechterspezifische Unterschiede begegnen uns im Offizinalltag täglich: Warum holen junge Männer nur selten Rat in der Apotheke oder fühlen sich nicht ernst genommen von der Apothekerin? Aber auch pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen Männern und Frauen fordern uns in der pharmazeutischen Beratung heraus. Ist eine Kundin schwanger, könnte man aufgrund der vielfältigen physiologischen und pharmakokinetischen Veränderungen gar von einem dritten Geschlecht sprechen.

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie (SAPP) hat anlässlich ihres 5-jährigen Jubiläums das Thema der Geschlechterspezifität aufgegriffen. Die Tagung wurde eingeleitet durch ein Grusswort von pharmaSuisse Präsident Dominique Jordan und bestritten durch Referate, die medizinische und pharmazeutische Aspekte reflektierten. Im Folgenden ist eine Auswahl davon wiedergegeben.

Wurzeln der perinatalen Pharmakologie

Frank Hytten gehört zu den ersten, welche sich bereits in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts mit geschlechterspezifischen Unterschieden und den physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft befasst haben.

Jedes homöostatische System des Körpers wird während der Schwangerschaft vom Feten kontrolliert und zu seinem eigenen Nutzen verändert. Viele dieser Veränderungen sind für die werdende Mutter auch mit Beschwerden verbunden. Aus seinem reichen Erfahrungsschatz erläutert uns Frank Hytten vier Beispiele:

1. Atmung

Gesteuert durch Plazentahormone wird sichergestellt, dass der Fetus genügend Sauerstoff bekommt und die Mutter einen tiefen CO_2-Partialdruck im Blut hat, so dass das fetale CO_2 leichter abtransportiert werden kann. Dies wird durch eine gesteigerte Atmung (Hyperventilation) erreicht. Um den pH-Wert des Blutes konstant zu halten, muss deshalb die

Eröffnung der Tagung durch SAPP Präsidentin Prof. Ursula von Mandach.

HCO_3-Konzentration reduziert werden. Dies hat eine Reduktion der Natriumkonzentration und damit der Osmolalität zur Folge, welche wiederum eine neue Sollwerteinstellung der zentralen Osmorezeptoren nach sich zieht. Diese Hyperventilation in Kombination mit einem tiefen CO_2-Partialdruck führt für die werdende Mutter oft zum unangenehmen Gefühl der Atemnot.

2. (Mikro-)Nährstoffe

Die Veränderungen der Nährstoffaufnahme sind komplex und über eine allfällige homöostatische Kontrolle derselben ist nur wenig bekannt. Es scheint aber, dass die Plazenta vermutlich sogar noch effektiver als die Mutter selber auch bei extrem tiefen Nährstoffkonzentrationen Nährstoffe aus dem Blut extrahieren und diese dem Feten zuführen kann.

3. Hämoglobin-Konzentration

Das Plasmavolumen und die roten Blutkörperchen werden durch separate Mechanismen kontrolliert. Die roten Blutkörperchen nehmen um ca. 20% zu, um die Sauerstoffversorgung des Feten sicher zu stellen. Dem gegenüber steht eine Zunahme des Plasmavolumens um 50%, u.a. um den erhöhten Blutfluss durch die Nieren oder in der Haut zu gewährleisten. Dieses Ungleichgewicht führt zu einer physiologischen Abnahme der Hämoglobinkonzentration, welche fälschlicherweise oft als Anämie interpretiert wird.

4. Ödeme

Gegen Ende der Schwangerschaft werden durchschnittlich 7,5 bis 11 Liter Wasser akkumuliert, wobei etwa 6 Liter auf den Feten, das Fruchtwasser, zusätzliches Blutvolumen etc. entfallen. Die übrigen 1,5 bis 5 Liter treten in Form von Ödemen auf. Dieses eingelagerte Wasser ist eine wichtige Voraussetzung zur notwendigen Aufweichung des Bindegewebes für den Geburtsvorgang. Diese Effekte sind aber nicht spezifisch für den Genitaltrakt und die Beckengelenke und führen daher auch zu unangenehmen Nebeneffekten (z.B. nicht mehr passende Fingerringe oder Kontaktlinsen, Nykturie). Das im Bindegewebe eingelagerte Wasser ist für die Niere unzugänglich, weshalb der Einsatz von Diuretika nicht nur wirkungslos, sondern sogar gefährlich ist.

Dies sind nur einige Beispiele der mannigfaltigen physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft. Nach der Geburt wird die Frau mit all diesen Veränderungen zurückgelassen, obwohl diese mittlerweile nicht mehr

1 von 4 09.05.13 21:10

benötigt werden. Einige Parameter kehren schnell wieder auf Normwerte zurück, andere bleiben lange oder sogar lebenslänglich verändert (z.B. eine erhöhte Prolaktinserumkonzentration).

Referat von Gastreferent Prof. em. Frank E. Hytten

Wirkung von Drogen und Umweltchemikalien auf die sexuelle Differenzierung des Gehirns

Geschlechtsspezifische Unterschiede sind nicht nur von den Chromosomen abhängig, sondern werden bereits in utero programmiert.

Sexualhormone steuern beispielsweise auch die Entwicklung des Gehirns. Bei der Ratte und vielen anderen Säugern beruht die Entwicklung des männlichen Phänotyps auf dem Zusammenspiel von Östrogen- (in hohen Konzentrationen) und Androgen-Signalen, wobei Estradiol im Gehirn aus Testosteron gebildet wird. Für die Entwicklung des weiblichen Gehirn-Phänotyps ist Estradiol in niedriger Konzentration notwendig. Die in utero-Exposition von Drogen oder hormonaktiven Umweltchemikalien haben im Tiermodell durch Wirkung auf Hormonrezeptoren oder Veränderung der Hormonsynthese Störungen der sexuellen Gehirn-Differenzierung und von geschlechtsspezifischem Verhalten ausgelöst (vgl. Tab. 1).

Willkommensgruss von pharmaSuisse Präsident Dominique Jordan.

Beim Menschen ist ein solcher Nachweis schwierig, weil einerseits das Sexualverhalten durch viele nicht-hormonelle Faktoren beeinflusst wird und andererseits die Chemikalien-Exposition während der Schwangerschaft i.d.R. nicht bekannt ist. Gleichzeitig sind beim Menschen die Sexualhormone aber auch für die Entwicklung von Gehirnstrukturen für kognitive Prozesse und das Gedächtnis wichtig; viele Gehirnstrukturen exprimieren während der Ontogenese Östrogenrezeptoren. Diese Situation wird noch komplexer, da wir in der Realität nicht einzelnen Chemikalien ausgesetzt sind, sondern einer Vielzahl von Substanzen. Neue experimentelle Befunde zeigen, dass verschiedene Stoffgemische unterschiedliche Wirkungen auf die Entwicklung haben.

Referat von Prof. Dr. em. Walter Lichtensteiger

Tab. 1: Chemikalien, welche bei der Ratte mit der sexuellen Gehirndifferenzierung interagieren

Substanzklasse	Beispiele	Männliches Verhalten	Weibliches Verhalten
Drogen	Nicotin, Ethanol, Morphin	↓	
Organische Umweltschadstoffe	Dioxin (TCDD)	↓	
	PCBs	↓	↓
Brandschutzmittel	Polybromierte Diphenylether (BDE 99)	↓	↓
Plastikmonomere	Bisphenol A	↓	↓ ↑
Weichmacher	Phthalate (DEHP, BBP, DINP)	↓	
Pestizide	Vinclozolin	↓	
Life Style Produkte	UV-Filter (4 MBC, 3 BC)		↓

Tab. 2: Grobeinteilung von Beckenbodenerkrankungen

Grobeinteilung	Symptome	Ursache
Hyperaktive Blase (früher „Reizblase“)	Pollakisurie, imperativer Harndrang, Nykturie; ohne oder mit Inkontinenz	Hyperaktivität des m. detrusor vesicae in der Füllphase
Belastungsinkontinenz	Ungewollter Urinverlust bei körperlicher Aktivität	Urethraverschlussinsuffizienz
Deszensus/Prolaps	Fremdkörpergefühl, evtl. erschwerte Miktion, Obstipation	Beckenbodenschwäche
Stuhlinkontinenz		Defekt des m. sphincter ani externus/internus

Geschlechterspezifische Unterschiede beim Neugeborenen

Geschlechterspezifische Unterschiede beobachtet man bei den Neugeborenen kaum sind sie auf der Welt, wobei diese bei Frühgeburten noch ausgeprägter sind als bei termingeborenen Kindern.

Jedes Jahr sterben in der Schweiz 350 Lebendgeborene, meistens aufgrund einer Frühgeburt und der damit verbundenen Unreife der Organe. 56% davon sind Knaben. Zudem haben Knaben mehr Komplikationen wie Infektionen oder Hirnblutungen und brauchen länger eine Intensivbehandlung als Mädchen. Bei den extremen Frühgeburten (vor der 28. Schwangerschaftswoche) sind die Knaben besonders benachteiligt. Die Überlebenden entwickeln sich neuromotorisch schlechter und haben häufiger eine Cerebralparese. Bis ins Schulalter hinken viele dieser Knaben den Mädchen auch im Intelligenz-Quotient hinterher.

Knaben haben also eine höhere Mortalität und eine höhere Morbidität als Mädchen. Um diesen Nachteil zu kompensieren, werden mehr Knaben als Mädchen geboren. So kamen in der Schweiz im Jahr 2011 auf hundert Mädchen hundertsechs Knaben zur Welt. Bis zum Schuleintritt überwiegen anzahlmässig jedoch die Mädchen.

Referat von Prof. Dr. med. Hans Ulrich Bucher

Geschlechterspezifische Beckenbodenerkrankungen

Geschlechterspezifische Unterschiede kommen aber nicht nur in der Schwangerschaft oder bei Neugeborenen und Kindern vor, sondern spielen auch im

Erwachsenenalter bei verschiedensten Erkrankungen eine Rolle. Exemplarisch werden hier Beckenbodenerkrankungen besprochen, welche zwar Männer und Frauen betreffen, aber bei Frauen häufig schon früher im Leben auftreten und eine grössere Vielfalt aufweisen (vgl. Tab. 2). Schwangerschaften, Geburten, hormonelle Veränderungen sowie das Alter spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieser Erkrankungen.

Die Prävalenz solcher Erkrankungen ist hoch; man rechnet mit mindestens 500 000 Personen mit Urininkontinenz in der Schweiz – Tendenz steigend. Häufig treten verschiedene Probleme gemeinsam auf und Therapien müssen individuell kombiniert werden. Mit Lifestyleberatung, Trink- und Miktionstraining und/oder Physiotherapie kann oft viel erreicht werden, allerdings erfordert ein solcher Therapieansatz viel Geduld.

Zielwerte beim Trink- und Miktionstraining:

→ 1500–2000 ml pro 24 h, morgens mehr als nachmittags
→ maximal 8 Toilettengänge pro 24 h, maximal 1 × nachts
→ Urinportion: mind. 3 dl

Bei der medikamentösen Therapie der hyperaktiven Blase spielen die Anticholinergika die wichtigste Rolle. In fast der Hälfte der Fälle muss die Therapie aber wegen der UAW abgebrochen werden (Obstipation, trockener Mund, Nausea, Verwirrung, Sehstörungen). In diesem Fall bietet die Phytotherapie interessante Alternativen (z.B. Bryophyllum pinnatum, Sägepalme, Goldrute), welche zwar (noch) nicht evidenzbasiert sind, aber deutlich weniger UAWs aufweisen. Zeigen auch solche Therapien keinen Erfolg, kann Botox® injiziert werden oder eine Operation ins Auge gefasst werden.

Bei Belastungs-, Mischinkontinenz oder Prolaps werden ebenfalls individuelle Therapiestrategien verfolgt. Heute werden mit guten Ergebnissen wieder vermehrt Pessare eingesetzt.

Referat von PD Dr. med. Verena Geissbühler

Regulatorische Behörden und Geschlechter

Schon seit einiger Zeit sind geschlechterspezifische Unterschiede auch bei den Behörden ein Thema. 1977 wurden Frauen im gebärfähigen Alter in den USA mittels Rechtsvorschrift für nicht schwerwiegende Erkrankungen aus Sicherheitsgründen von Phase I/II Studien ausgeschlossen. Dies führte dazu, dass Frauen vor allem in den frühen Phasen der Medikamentenentwicklung generell unterrepräsentiert waren. 1993 kam der Paradigmawechsel; die FDA erkannte, dass Frauen aufgrund der mannigfaltigen geschlechterspezifischen Unterschiede z.B. in der Körperzusammensetzung (vgl. Tab. 3), Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in Studien mit eingeschlossen werden müssen. Es wurden entsprechende Richtlinien publiziert und die Vorgabe von 1977 wurde widerrufen. Ein interessantes Beispiel für das unterschiedliche Ansprechen von Männern und Frauen auf eine Arzneimitteltherapie ist in der Abbildung 1 dargestellt. Verschiedene Studien zeigen, dass Frauen unterdessen in der Regel in klinischen Studien gut repräsentiert sind, ausser bei Studien während der frühen Phasen der Medikamentenentwicklung (Phase I/II) und bei vereinzelten Indikationsgebieten (z.B. kardiovaskuläre Studien).

Aktuell gilt, dass Frauen und Männer zumindest in dem Verhältnis in den Studien repräsentiert sein sollen, wie sie auch von der entsprechenden Krankheit betroffen sind, und zwar in allen Phasen der Medikamentenentwicklung. Entsprechende Subgruppenanalysen sollen im Studienprotokoll definiert werden und es ist darauf zu achten, dass die geschlechterspezifischen Subgruppen eine ausreichende Grösse aufweisen, um allfällige Geschlechtsunterschiede erfassen zu können. Geschlechterspezifische Unterschiede sollen in pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Studien gezielt untersucht werden. Im Studienprotokoll muss zudem festgelegt werden, wie die Sicherheit von Frauen im gebärfähigen Alter gewährleistet werden kann (Methode der Kontrazeption, Informend Consent etc.).

Tab. 3: Unterschiede in der Körperzusammensetzung

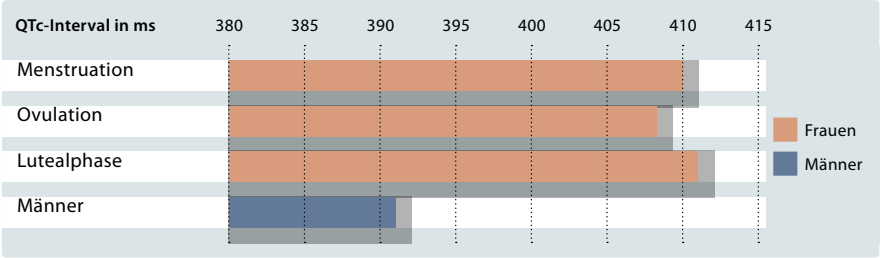
Parameter	Physiologische Veränderungen
Plasmavolumen	S > M > F
BMI	M > F
Blutfluss durch Organe	S > M > F
Totales Körperwasser	M > S > F
Plasmaproteine	M = F > S*
Körperfett	S > F > M
Kardialer Auswurf	M > S > F

F = Frauen, M = Männer, S = Schwangere

* Ausnahme: Thyroxin-bindendes Globulin ist während der Schwangerschaft um 50% erhöht.

Gastreferent Prof. em. Frank E. Hytten und 1. Ehrenmitglied PD Dr. med. Béatrice Krauer.

QTc-Intervall in Frauen und Männern



Veränderung des QTc-Intervalls bis 1 h nach Ibutilid-Infusion

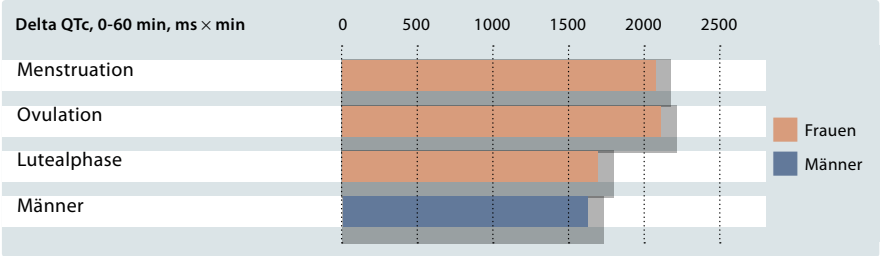


Abb. 1: In einer kleinen Kohortenstudie wurde bei gesunden Personen während zehn Minuten Ibutilid (Antiarrhythmikum) infundiert und anschliessend die Veränderung des Herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (= QTc-Intervalls) im EKG zwischen Männern und Frauen verglichen (gezeigt ist die Fläche unter der Kurve für Änderungen des QTc-Intervalls während 1 Stunde). Dabei zeigte sich, dass die QTc-Verlängerung bei Frauen während der Menstruation und der Ovulationsphase grösser, und die während der Lutealphase vergleichbar mit jener von Männern war. Diese Untersuchung verdeutlicht, dass es nicht nur Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt, sondern dass Frauen je nach Zyklus auch unterschiedlich auf die Medikamente reagieren können. Das stärkere Ansprechen von Frauen auf Ibutilid deckt sich auch mit der höheren Inzidenz für Torsades de Pointes bei Frauen.

Daten aus Rodriguez et al., JAMA, 2001.

Daten über medikamentöse Therapien in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit werden in der Regel erst in Postmarketing Studien und im Rahmen der Postmarketing Überwachung zusammengetragen. Hier ist der Handlungsbedarf nach wie vor gross.

Referat von Dr. Margaretha Bindschedler

In den Diskussionen über die Referate wurde immer wieder eines deutlich: Viele Daten sind vorhanden in verschiedenen Datenbanken (CH: Spitäler, STIS, Swissmedic; internationale Datenbanken). Aber es fehlt an der Koordination und der Aufbereitung dieses Materials zu letztlich praxistauglichen Instrumenten. Die SAPP setzt sich interdisziplinär dafür ein, dass solches Material gesammelt und für die Anwender in der Praxis/Klinik/Offizin zur Verfügung gestellt werden kann, damit die Therapie von schwangeren Frauen und deren ungeborenem Kind immer sicherer wird. Die seit der Gründung der SAPP vor 5 Jahren in dieser Richtung verfolgten Bestrebungen haben ihren Niederschlag u.a. in knapp 40 verfassten Monographien gefunden.

Die Jubiläumstagung klang in einem festlichen Rahmen aus; als erstes Ehrenmitglied der SAPP wurde Frau PD Dr. med. Béatrice Krauer aus Basel ernannt. Weitere Details zu der Tagung sind der Homepage der SAPP zu entnehmen (www.sappinfo.ch). ∎

Kommende Fortbildungen

SAPP macht auf folgende Fortbildungskurse aufmerksam:

→ 21.03.13 in ZH: Workshop zu Epilepsie und Antiepileptika in Schwangerschaft und Stillzeit;

→ 14.11.13 in ZH: 6. Jahrestagung. Thema: Gastroenterologische Erkrankungen und Therapien in Schwangerschaft und Stillzeit.

Korrespondenzadresse
Dr. sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11
8610 Uster
E-Mail: barbara.lardi@gmail.com