

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Wiener H

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2008; 12

(2), 22-25

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen den Geschlechtern

H. Wiener

Kurzfassung: Der vermehrte Nachweis klinisch relevanter geschlechtsspezifischer Unterschiede im Wirkprofil von Pharmaka erfordert eine spezifische Berücksichtigung bei der Pharmakotherapie weiblicher und männlicher Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass weibliches Geschlecht ein Risikofaktor für unerwünschte Pharmakawirkungen ist. Physiologische Unterschiede, die Bioverfügbarkeit, Verteilung, Biotransformation und Elimination von Pharmaka beeinflussen, können Abweichungen im durchschnittlichen Körpergewicht, Körperfettanteil, in der Magenentleerungszeit, Plasmaproteinbindung, Funktion von Arzneistofftransportern und bei metabolisierenden Enzymen und Unterschiede in den Ausscheidungsfunktionen betreffen. Es gibt auch Beispiele für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakodynamik von Arzneimitteln.

Wirkungsunterschiede von Opioidanalgetika sind wahrscheinlich zurückzuführen auf geschlechtsspezifische Unterschiede auf Ebene der Opioidrezeptoren oder den Signalübertragungswegen. In ähnlicher Weise konnte gezeigt werden, dass weibliches Geschlecht auch ein Risikofaktor für arzneimittelinduzierte Torsade de pointes-Arhythmien ist, wahrscheinlich zurückzuführen auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der kardialen Repolarisation und den proarrhythmischen Effekten gewisser Pharmaka.

Abstract: Gender Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Increased evidence of clinically relevant sex-based differences in the pharmacological response requires specific consideration in the pharmacotherapy of female and male patients. Female sex has been

shown to be a risk factor for adverse drug reactions. Physiologic differences that may affect bioavailability, distribution, biotransformation, and elimination of drugs may stem from variations in average body weight, body fat, gastric emptying time, plasma protein levels, drug transporter function, metabolizing enzymes, and differences in excretion activity. There are also examples of sex-dependent differences in the pharmacodynamics of drugs. Disparities in the pharmacologic response to opioid analgesics are presumably mediated by sex differences at the level of opioid receptors or signal transduction pathways. Similarly, female gender has been shown to be a risk factor for drug-induced torsade de pointes arrhythmias presumably reflecting gender-related differences in cardiac repolarization and proarrhythmic effects of certain drugs. **J Hyperton 2008; 12 (2): 22–5.**

■ Einleitung

Trotz der Tatsache, dass Frauen bisher in vielen klinischen Studien unterrepräsentiert waren [1], gibt es zahlreiche Belege dafür, dass Frauen und Männer unterschiedlich auf eine Pharmakotherapie ansprechen können und dass weibliches Geschlecht auch ein Risikofaktor für unerwünschte Pharmakawirkungen ist. Insgesamt dürfte das Risiko bei Frauen, unter einer Pharmakotherapie unerwünschte Wirkungen zu entwickeln, 1,5–1,7-fach höher sein als bei Männern [2]. In der vorliegenden kurzen Übersicht werden die wichtigsten geschlechtsspezifischen Unterschiede pharmakokinetischer Einflussfaktoren zusammengefasst und einige Beispiele klinisch relevanter pharmakodynamischer Unterschiede zwischen den Geschlechtern angeführt.

■ Pharmakokinetische Unterschiede

Viele Beobachtungen deuten darauf hin, dass in Bezug auf Bioverfügbarkeit, Verteilung, Metabolisierung und Exkretion von Pharmaka zum Teil beträchtliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestehen (Tab. 1).

Resorption von Pharmaka

Geschlechtsspezifische Unterschiede in Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption im Gastrointestinaltrakt können

die Bioverfügbarkeit peroral verabreichter Pharmaka beeinflussen. Es ist bekannt, dass bei Frauen der basale pH-Wert des Magensaftes um 0,5 Einheiten höher liegt als bei Männern und östrogenabhängig die Magenentleerung verlangsamt ist [5]. Potentiell können daher bei Frauen im Vergleich zu Männern die Bioverfügbarkeit und der Wirkungseintritt peroral

Tabelle 1: Geschlechtsspezifische Unterschiede in Bioverfügbarkeit, Verteilung, Metabolisierung und Exkretion von Pharmaka (nach [3,4]).

Parameter	Männer > Frauen	Männer = Frauen	Frauen > Männer
Bioverfügbarkeit			
Oral			×
Transdermal		×	
Pulmonal	×		
Verteilungsvolumen*			
Hydrophile Pharmaka	×		
Lipophile Pharmaka			×
Proteinbindung			
Albumin		×	
Saures α_1 -Glykoprotein	×		
Metabolisierung			
Phase-I-Reaktionen			
CYP1A, -2D6, -2E1	×		
CYP2C9, -2C19		×	
CYP3A4, -2B6			×
Phase-II-Reaktionen			
Glukuronidierung	×		
Methylierung	×		
Acetylierung		×	
Exkretion			
Glomeruläre Filtration	×		
Tubuläre Reabsorption	×		
Tubuläre Sekretion	×		

*Im Allgemeinen ist bei Männern aufgrund des durchschnittlich höheren Körpergewichts das Verteilungsvolumen größer als bei Frauen

Aus der Besonderen Einrichtung für Medizinische Aus- und Weiterbildung, Wissenschaft und Internationale Beziehungen, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Wiener, PhD, Besondere Einrichtung für Medizinische Aus- und Weiterbildung, Wissenschaft und Internationale Beziehungen, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Spitalgasse 23; E-Mail: hubert.wiener@meduniwien.ac.at

ral verabreichter Pharmaka unterschiedlich sein. Auch hinsichtlich der Aktivität gastrointestinaler Enzyme wurden geschlechtsspezifische Unterschiede nachgewiesen. So ist beispielsweise bei Frauen die Aktivität der Alkoholdehydrogenase im Magen geringer als bei Männern und dies wird zumindest als Mitursache angesehen für die höhere Bioverfügbarkeit von Alkohol bei Frauen [3]. Die Resorption der meisten Pharmaka erfolgt im Dünndarm, wo ebenfalls Metabolisierungsprozesse und aktiver Transport zurück ins Darmlumen die Bioverfügbarkeit beeinflussen können. Obwohl signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der Expression arzneistoffmetabolisierender Enzyme und von Arzneistofftransportern in der Darmwand bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten, gibt es dennoch vereinzelt Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der präsystemischen Elimination von Pharmaka durch die Darmwand [3]. Der eventuelle Einfluss geschlechtsspezifischer Unterschiede im Ernährungsverhalten auf die Resorption von Pharmaka im Gastrointestinaltrakt ist derzeit noch unbekannt.

Obwohl geschlechtsspezifische physiologische Unterschiede bestehen, scheint es bei der Resorption von Pharmaka durch die Haut keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern zu geben [6]. Es ist bekannt, dass Lungenvolumina und funktionelle Lungenkapazität bei Frauen geringer sind als bei Männern, ob aber die pulmonale Resorption von Pharmaka durch diesen geschlechtsspezifischen Unterschied signifikant beeinflusst wird, ist derzeit noch nicht klar [5].

Verteilung von Pharmaka

Eine nicht unbedeutende Rolle können auch Unterschiede in den Verteilungsprozessen spielen. Frauen haben im Vergleich zu Männern durchschnittlich ein geringeres Körpergewicht, kleineres Plasmavolumen, einen höheren Körperfettanteil und eine stärkere Organdurchblutung [3]. Werden diese Unterschiede bei der Dosierung von Pharmaka nicht berücksichtigt, besteht bei Frauen ein erhöhtes Risiko unerwünschter Pharmakawirkungen, insbesondere bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite. Der höhere Körperfettanteil bei Frauen ist verantwortlich für ein größeres Verteilungsvolumen lipophiler Pharmaka mit Auswirkungen auf die Eliminationshalbwertszeit. So ist etwa nach Gabe der gut fettlöslichen Benzodiazepine aufgrund des bei weiblichen Patienten größeren Verteilungsvolumens mit einer vergleichsweise längeren sedierenden Wirkung zu rechnen als bei männlichen [7]. Obwohl Frauen in jedem Lebensalter durchschnittlich einen höheren Körperfettanteil haben als Männer, nehmen die Unterschiede im höheren Alter ab [8].

Die meisten Pharmaka werden im Blutplasma in mehr oder weniger hohem Ausmaß reversibel an Proteine gebunden. Offenbar besteht auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied im Ausmaß der Plasmaproteinbindung. Die Konzentration an saurem α_1 -Glykoprotein im Blutplasma ist bei Frauen geringer als bei Männern, sodass mit verminderter Proteinbindung basischer Pharmaka gerechnet werden muss [3]. Hinsichtlich der Bindung von Pharmaka an Plasmaalbumin scheinen allerdings keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede zu bestehen.

Metabolisierung von Pharmaka

Unterschiedliche Wirkungen von Pharmaka bei Frauen und Männern können auch auf komplexen Unterschieden in der Aktivität metabolisierender Enzyme beruhen. Die Biotransformation von Pharmaka findet vor allem in der Leber statt und läuft häufig in zwei Phasen ab: Phase-I-Reaktionen sind Funktionalisierungsreaktionen wie Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse. Sie führen funktionelle Gruppen in das Molekül ein oder legen entsprechende Gruppen frei. Phase-II-Reaktionen sind Konjugationsreaktionen wie Glukuronidierung, Sulfatierung, Methylierung, Acetylierung sowie die Konjugation mit Aminosäuren oder Glutathion; sie werden durch Transferasen katalysiert. Insgesamt werden durch diese chemischen Veränderungen aus fettlöslichen Arzneistoffen gut wasserlösliche Metaboliten, die schneller über Niere und Galle ausgeschieden werden können. Darüber hinaus stellt die Biotransformation von Pharmaka ein Inaktivierungssystem dar, da viele Metaboliten entweder unwirksam sind oder deutlich abgeschwächt wirken.

Die Funktionalisierungsreaktionen werden vor allem durch das Cytochrom-P450- (CYP-) System vermittelt, eine große Familie von Enzymen, wobei beim Menschen die Enzyme der CYP3A-Familie die wichtigste Rolle spielen. Unter ihnen ist CYP3A4 das in der Leber am stärksten exprimierte Isoenzym. CYP3A4 weist eine sehr breite Substratspezifität auf und ist an der Metabolisierung von mehr als 50 % aller therapeutisch eingesetzten Pharmaka beteiligt [9]. Man hat nachgewiesen, dass die Aktivität von CYP3A4 im Erwachsenenalter bei Frauen um durchschnittlich 20–50 % höher ist als bei Männern [10], wobei für einige typische Substrate gezeigt werden konnte, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede postmenopausal erhalten bleiben und mit zunehmendem Alter noch deutlicher werden [11–13]. Auch während einer Schwangerschaft ist die Aktivität von CYP3A4 erhöht [10]. Der Menstruationszyklus scheint hingegen keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Enzymaktivität zu haben [4]. Untersuchungen an Hypertonikern haben gezeigt, dass etwa der Kalziumkanalblocker Nifedipin, ein hochaffines Substrat von CYP3A4, von weiblichen Patienten erheblich rascher eliminiert wird als von männlichen [14]. Auch der Kalziumkanalblocker Verapamil wird zu einem wesentlichen Anteil über CYP3A4 metabolisiert und ebenfalls von Frauen rascher eliminiert als von Männern [11].

Vereinzelt gibt es Hinweise darauf, dass auch die Aktivität von CYP2B6 bei Frauen höher ist als bei Männern, wenngleich die Unterschiede weniger deutlich sind und die interindividuelle Schwankungsbreite der Aktivität dieses Enzyms sehr hoch ist [15]. Hinsichtlich der Aktivität von CYP2C9 und CYP2C19 scheinen keine signifikanten Geschlechtsunterschiede zu bestehen. Unter den Antihypertensiva werden beispielsweise manche AT_1 -Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Losartan, Irbesartan) primär über CYP2C9 metabolisiert [4]. Umgekehrt scheint die Aktivität von CYP2E1, eventuell auch von CYP1A2 und CYP2D6 bei Frauen geringer zu sein als bei Männern [10]. Über CYP2E1 werden etwa Ethanol oder das Inhalationsnarkotikum Halothan metabolisiert, während CYP1A2 maßgeblich in den Metabolismus von Koffein und Theophyllin involviert ist [10]. Ein typisches

Substrat von CYP2D6 ist der β_1 -selektive Betablocker Metoprolol, welcher bei Frauen, zumindest beim Phänotyp der Schnell-Metabolisierer, deutlich langsamer eliminiert wird als bei Männern [16]. Während über den Einfluss einer Schwangerschaft auf die Aktivität von CYP2E1 und CYP2D6 derzeit nur wenig bekannt ist, scheint die Aktivität von CYP1A2 bei Schwangeren erniedrigt zu sein [10]. Neben den geschlechtsspezifischen sind auch interethnische Unterschiede in der Enzymaktivität bekannt. Beispielsweise verfügen Asiatinnen im Vergleich zu Kaukasierinnen über eine signifikant geringere Aktivität an CYP3A4 [10].

Geschlechtsspezifische Aktivitätsunterschiede wurden auch im Rahmen von Konjugationsreaktionen nachgewiesen. Die Aktivität glukuronidierender Enzyme scheint bei Frauen geringer zu sein als bei Männern [10], wenngleich eine genaue Identifizierung geschlechtsspezifischer Unterschiede aufgrund der zahlreichen Isoformen der relevanten Glukuronosyltransferasen schwierig ist. Es ist bekannt, dass nach Gabe äquivalenter Dosen von Propranolol die Wirkstoffkonzentration im Plasma bei weiblichen Patienten deutlich höher ist als bei männlichen [17] und man nimmt an, dass dies zumindest zum Teil auf eine langsamere Glukuronidierung dieses nicht-selektiven Betablockers bei Frauen zurückzuführen ist [18]. Das Antihypertensivum Labetalol wird sowohl oxidativ metabolisiert als auch glukuronidiert und wird ebenfalls bei weiblichen Patienten langsamer eliminiert als bei männlichen [19]. Unter den methylierenden Enzymen scheint vor allem die Aktivität der Thiopurin S-Methyltransferase bei Frauen geringer zu sein als bei Männern und dies könnte in Zusammenhang mit der höheren Knochenmarkstoxizität der Thiopurine Azathioprin und 6-Mercaptopurin bei weiblichen Patienten stehen [4]. Auch die Aktivität der Catechol-O-Methyltransferase in der Leber, einem Enzym, das neben Katecholaminen auch Methyl dopa methyliert, ist bei Frauen offenbar niedriger als bei Männern [20]. Im Rahmen von Acetylierungsreaktionen konnten bisher keine klinisch relevanten Geschlechtsunterschiede festgestellt werden [4].

Exkretion von Pharmaka

Bei der Elimination von Pharmaka über die Niere ist zu beachten, dass unter Einbeziehung von Unterschieden im Körpergewicht die glomeruläre Filtrationsrate bei Frauen etwa 10 % niedriger ist als bei Männern [10]. So wird etwa eine verminderte renale Ausscheidung von Digoxin bei Frauen in Verbindung gebracht mit einer bei weiblichen Patienten vergleichsweise höheren Mortalität unter Digoxintherapie als bei männlichen [21].

Geschlechtsspezifische Unterschiede sind auch auf Ebene zellulärer Transportproteine bekannt. P-Glykoprotein, ein für die aktive Exkretion von Arzneistoffen und Metaboliten in Niere, Darm und Leber wichtiger ABC-Transporter (ATP-binding cassette) der MDR-Klasse (multidrug resistance proteins), scheint bei Frauen zumindest in Leberzellen in geringerem Maße exprimiert zu sein als bei Männern [22]. Man weiss, dass viele Pharmaka, die über P-Glykoprotein transportiert werden, oft auch Substrate von CYP3A4 sind. Es ist daher möglich, dass der bei Frauen verminderte Transport von Pharmaka aus der Leberzelle zu verstärkter intrazellulärer Metabolisierung führt [4].

Bei Frauen dürfte eine geringere Aktivität des Transportsystems für organische Kationen im proximalen Tubulus der Niere zumindest mitbeteiligt sein an der verminderten renalen Ausscheidungsleistung für manche Pharmaka, wie etwa dem Antiparkinsonmittel Amantadin [23]. Tatsächlich konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass Östrogene die zelluläre Expression dieses Transportsystems eher vermindern, während Testosteron sie steigert [24]. Bei weiblichen Tieren dürfte auch die Aktivität des Sekretionssystems für organische Anionen im proximalen Tubulus vermindert sein [3]. Genaue geschlechtsspezifische Daten beim Menschen sind derzeit aber noch ausständig. Eine verminderte tubuläre Reabsorption von Urat wird in Zusammenhang gebracht mit einem prämenopausal bei Frauen niedrigeren Harnsäurespiegel im Plasma als bei Männern [25]. Bei Frauen in der Postmenopause hingegen ist der Harnsäurespiegel im Plasma durchschnittlich nicht mehr signifikant verschieden zu dem von Männern [26].

■ Pharmakodynamische Unterschiede

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass geschlechtsspezifische Wirkunterschiede bei Pharmaka zumindest zum Teil auch pharmakodynamisch bedingt sein können. Für pharmakodynamische Unterschiede spricht, wenn gezeigt werden kann, dass die gleiche Plasmakonzentration einer Wirksubstanz in beiden Geschlechtern nicht die gleiche pharmakologische Wirkung hervorruft. Es ist bekannt, dass der analgetische Effekt von Opioidanalgetika bei Frauen stärker ausgeprägt ist als bei Männern, und Frauen ein 60 % höheres Risiko haben, unter Opioiden unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zu entwickeln [3]. Am Wirkunterschied von Opioiden zwischen Frauen und Männern dürften Unterschiede in der Affinität und Dichte der Opioidrezeptoren sowie der Signalübertragungswege zumindest mitbeteiligt sein [27]. Das Nicht-Opioidanalgetikum Ibuprofen scheint hingegen bei Männern effektiver zu sein als bei Frauen, ohne dass relevante geschlechtsspezifische Unterschiede in pharmakokinetischen Parametern der Wirksubstanz nachgewiesen werden konnten [28]. In diesem Zusammenhang ist auch von Interesse, dass die Schmerzempfindung offenbar hormonell beeinflusst ist und Frauen insgesamt anders auf Schmerz reagieren als Männer [29]. Auch im Wirkprofil von Antidepressiva sind geschlechtsspezifische Unterschiede bekannt, die nicht nur pharmakokinetisch, sondern auch pharmakodynamisch bedingt sein dürften. Frauen sprechen anscheinend prämenopausal besser auf selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer an als Männer und Männer wiederum besser auf trizyklische Antidepressiva; diese Unterschiede sind postmenopausal nicht mehr zu beobachten [30].

Pharmakodynamisch bedingt ist wahrscheinlich auch das erhöhte Risiko von Frauen für arzneimittelinduzierte Torsade de pointes-Arrhythmien, die nach Einnahme von Pharmaka auftreten können, die im EKG die QT-Dauer verlängern, wie einige Antiarrhythmika (Ibutilid, Sotalol, Amiodaron), Antihistaminika (Diphenhydramin), Antibiotika (Erythromycin), Antipsychotika (Thioridazin) und andere [31]. Da weibliches Geschlecht für ein längeres frequenzkorrigiertes QTc-Intervall prädisponiert [32], reagieren Frauen empfindlicher auf Pharmaka, die eine QT-Verlängerung bewirken. Zwei Drittel aller

arzneimittelinduzierten Torsade de pointes-Arrhythmien treten bei Frauen auf [33], wobei bei Frauen, die sich in der ersten Hälfte des Monatszyklus befinden, das Risiko am höchsten ist [34]. Für die geschlechtsspezifischen Unterschiede im QTc-Intervall dürften eher Androgene als Östrogene verantwortlich sein [35], da es bei Männern während und nach der Pubertät zu einer Verkürzung des QTc-Intervalls kommt [36].

■ Relevanz für die Praxis

Laufend neue Erkenntnisse über klinisch relevante Unterschiede in der Arzneimittelwirkung zwischen den Geschlechtern und Einsicht in deren biologische Basis geben uns zunehmend die Möglichkeit, Therapiemaßnahmen spezifischer auf weibliche und männliche Patienten auszurichten. So kann nicht nur das insgesamt bei Frauen erhöhte Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen reduziert werden, sondern auch geschlechtsspezifischen Unterschieden im Ansprechen auf eine Pharmakotherapie Rechnung getragen werden.

Literatur:

- Harris D, Douglas P. Enrolment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med* 2000; 343: 475–80.
- Kando JC, Jonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs* 1995; 50: 1–6.
- Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke FT. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 499–523.
- Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 107–21.
- Donovan MD. Sex and racial differences in pharmacological response: effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. *J Womens Health* 2005; 14: 30–7.
- Dias V, Tendler B, Oparil S, Reilly PA, Snarr P, White WB. Clinical experience with transdermal clonidine in African-American and Hispanic-American patients with hypertension: evaluation from a 12-week prospective, open label clinical trial in community-based clinics. *Am J Ther* 1999; 6: 19–24.
- Greenblatt D, Wright C. Clinical pharmacokinetics of alprazolam: therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 453–71.
- Vahl N, Möller N, Lauritzen T, Christiansen JS, Jørgensen JO. Metabolic effects and pharmacokinetics of a growth hormone pulse in healthy adults: relation to age, sex, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3612–8.
- Wrighton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochrome P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 1992; 22: 1–21.
- Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 19–29.
- Schwartz JB, Capili H, Daugherty J. Aging of women alters S-verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 509–17.
- Krecic-Shepard M, Barnes C, Gorski C, Wainer IW, Schwartz JB. In vivo comparison of putative probes of CYP3A4/5 activity: erythromycin, dextromethorphan, and verapamil. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 40–50.
- Gorski J, Wang Z, Haehner-Daniels B, Wrighton SA, Hall SD. The effect of hormone replacement therapy on CYP3A4 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 412–7.
- Krecic-Shepard M, Park K, Barnes C, Slimko J, Kervin DR, Schwartz JB. Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 130–42.
- Lamba V, Lamba J, Yasuda K. Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 906–22.
- 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: 428–38.
- Walle T, Byington R, Furberg C, McIntyre KM, Vokonas PS. Biologic determinants of propranolol disposition: results from 1308 patients in the beta-blocker heart attack trial. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 509–18.
- Walle T, Walle U, Cowart T, Conradi EC. Pathway-selective sex differences in the metabolic clearance of propranolol in human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 257–63.
- Johnson J, Akers W, Hering V, Wolfe MS, Sullivan JM. Gender differences in labetalol kinetics: importance of determining stereoisomer kinetics for racemic drugs. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 622–8.
- Boudikova B, Szumlanski C, Maidak B, Weinshilboum RM. Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 381–9.
- Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403–11.
- Schuetz E, Furuya K, Schuetz J. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 1011–8.
- Gaudry SE, Sitar DS, Smyth DD, McKenzie JK, Aoli FY. Gender and age as factors in the inhibition of renal clearance of amantadine by quinine and quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 23–7.
- Urakami Y, Okuda M, Saito H, Inui K. Hormonal regulation of organic cation transporter OCT2 expression in rat kidney. *FEBS Lett* 2000; 473: 173–6.
- Anton FM, Puig JG, Ramos T, Gonzalez P, Ordas J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E₂) on the renal handling of urate. *Metabolism* 1986; 35: 343–8.
- Mikkelsen WM, Dodge HJ, Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia: Tecumseh, Michigan, 1959–1960. *Am J Med* 1965; 39: 242–51.
- Craft RM. Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia. *Life Sci* 2003; 72: 2675–88.
- Walker J, Carmody JJ. Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and a response to ibuprofen. *Anesth Analg* 1998; 86: 1257–62.
- Fillingim R. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain* 2000; 4: 24–30.
- Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Jonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, Gelenberg AJ, Davis SM, Harrison WM, Keller MB. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1445–52.
- Anthony M. Male/female differences in pharmacology: safety issues with QT-prolonging drugs. *J Womens Health* 2005; 14: 47–52.
- Stramba-Badiale M, Locati EH, Marinelli A, Courville J, Schwartz PJ. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J* 1997; 18: 1000–6.
- Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT-syndrome. *Drug Safety* 2001; 24: 575–85.
- Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001; 285: 1322–6.
- Liu XK, Katchman A, Whitfield BH, Wan G, Janowski EM, Woosley RL, Ebert SN. In vivo androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized male rabbits. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 28–36.
- Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, Davignon A. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992; 8: 690–5.

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Wiener, PhD

Medizinstudium in Wien, 1977 Dr. med. univ., Universität Wien. 1992 Ph.D., Universität Nijmegen, Niederlande. 1991 Univ.-Dozent für Pharmakologie und Toxikologie, Med. Fakultät, Univ. Wien. Seit 1997 Berufstitel „außerordentlicher Professor.“ 1977 Eintritt ins Pharmakologische Institut der Universität Wien. Ausländische Forschungstätigkeit 1983–1988 an der Univ. Nijmegen, Niederlande, 1988–1989 an der Univ. Aarhus, Dänemark, 1990–1996 an der Univ. Kopenhagen, Dänemark, mit Forschungsschwerpunkt molekulare Eigenschaften, Regulation und Genexpression von Ionenpumpen und Ionenkanälen. Seit 2004 an der Abteilung Wissenschaft und Internationale Beziehungen der Besonderen Einrichtung für Medizinische Aus- und Weiterbildung der Medizinischen Universität Wien.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung